



Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Einfluss der hepatischen Metabolisierungsgeschwindigkeit auf
die Wirksamkeit von Antidementiva

Marion Stange

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Timo Grimmer

2. Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt

Die Dissertation wurde am 15.12.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.10.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	6
1.1 Therapieempfehlungen laut aktueller S3 Leitlinien.....	6
1.2 Klinische Beobachtungen zur Wirksamkeit.....	7
1.2.1 Wirksamkeit und Therapieerfolgskriterien	7
1.2.2 Einfluss Medikamentenspiegel auf Wirkung.....	7
1.3 Erklärungsversuche.....	9
1.3.2 Zusammenhang Genetik und Medikamentenspiegel von Donepezil.....	10
1.3.3 Zusammenhang Genetik und klinische Wirkung von Donepezil.....	11
1.4 Ziel der Arbeit	12
2. Material und Methoden.....	13
2.1 Beschreibung der Studie	13
2.1.1 Zeitlicher Ablauf.....	14
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.2 Klinik.....	15
2.3 Analyse der Medikamentenspiegel.....	16
2.3.1 Material	16
2.3.2 Durchführung der Bestimmung der Medikamentenspiegel.....	17
2.4 Genotypisierung von CYP2D6 am Thermocycler und am LightCycler und Berechnung der Gendosis.....	18
2.4.1 Material	19
2.4.2 DNA Extraktion und Amplifizierung	19
2.4.3 Genotypisierung von CYP2D6 mittels allelspezifischer PCR am Thermo- cycler und anschließender Gelelektrophorese und Real-Time PCR am LightCycler.....	20
2.4.4 Berechnung der Gendosis.....	20
2.5 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse.....	24
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	24

3.2 Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Medikamentenspiegel	27
3.2.1 Veränderung der kognitiven Leistung.....	27
3.2.2 Analyse der Medikamentenspiegel.....	28
3.2.3 Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Medikamentenspiegel.....	34
3.3 Zusammenhang zwischen Gendosis und Donepezilspiegel.....	39
3.3.1 Genotypisierung und Gendosis	39
3.3.2 Zusammenhang zwischen Genetik und Donepezilspiegel	41
3.3.3 Explorative Analyse: Einflüsse auf die Höhe des Rivastigminspegels	45
4. Diskussion	49
4.1 Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und dem Medikamentenspiegel	49
4.1.1 Veränderung der kognitiven Leistung.....	49
4.1.2 Einfluss des Medikamentenspiegels auf Veränderung der kognitiven Leistung	50
4.1.3 Analyse der Medikamentenspiegel.....	52
4.2 Zusammenhang zwischen Genetik und Donepezilspiegel	53
4.3 Nebenbefunde	56
4.3.1 Explorative Analyse	56
4.3.2 Allelfrequenz.....	57
4.3.3 Therapeutischer Bereich der Medikamentenspiegel	57
4.4 Limitierende Faktoren	64
5. Zusammenfassung	68
6. Anhang	70
6.1 Demenz: Krankheitsbild, Diagnostik, Therapie und aktuelle Studienlage.....	70
6.2 Statistik: Tabellen der univariaten Regressionsanalysen und weitere deskriptive Statistik.....	72
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	75
8. Literaturverzeichnis.....	79
9. Danksagung	90
10. Lebenslauf	91

Abkürzungsverzeichnis

µl:	Microliter
AChE-I:	Acetylcholinesterase-Inhibitor(en)
AGNP:	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
ADAS-Cog:	Alzheimer`s Disease Assessment Score, cognitive subscale
BMI:	Body-Mass-Index
°C:	Grad Celsius
ChE-I:	Cholinesterase-Inhibitor(en)
CERAD-NAB:	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease – Neuropsychological Assessment Battery
CIBIC-plus Score:	Clinician-Interview-Based Impression of Change plus Care-giver Input scores
CYP2D6:	Cytochrom P450 2D6
CYP3A4:	Cytochrom P450 3A4
Da:	Dalton
DRRR:	Dose Related Reference Range (dosisabhängiger Referenzbereich)
EDTA:	Ethylendiamintetraacetat
EM:	extensive metabolizer (normalschnelle Metabolisierer)
EU:	Erstuntersuchung
kb:	Kilo-Basenpaare
h:	hours (Stunden)
H ₂ O:	Wasser
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
IQWiG:	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IM:	intermediate metabolizer (intermediäre Metabolisierer)
kg:	Kilogramm
KG:	Körpergewicht
korr.:	korrigiert
LC-MS/MS:	Liquid Chromatography- tandem Mass Spectrometry
min:	Minute
ml:	Milliliter
mg:	Milligramm
mM:	Millimolar
MMST:	Mini-Mental-Status-Test
n:	Anzahl
NH ₄ OAc:	Ammoniumacetat
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
ng:	Nanogramm

PCR:	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
PM:	poor metabolizer (langsame Metabolisierer)
SOP:	Standard Operating Procedure (Standardvorgehensweise)
SSRI:	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren)
Std.:	Stunde/n
U:	Umdrehungen
UM:	ultra-rapid metabolizer (ultraschnelle Metabolisierer)
ZU:	Zweituntersuchung

1. Einleitung

1.1 Therapieempfehlungen laut aktueller S3 Leitlinien

Die Alzheimer Krankheit ist die häufigste Ursache einer Demenz (van der Flier und Scheltens 2005). Gemäß den aktuellen, interdisziplinären S3 Leitlinien für Demenzen herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), werden zur symptomatischen, medikamentösen Behandlung der leicht- bis mittelgradigen Alzheimer-Demenz die Cholinesterase-Inhibitoren Rivastigmin, Donepezil und Galantamin als gleichwertige Mittel der ersten Wahl empfohlen (Doody et al. 2001; Dyer et al. 2016; Deuschl und Maier 2016). Für alle genannten Medikamente soll eine einschleichende Dosierung mit Erhöhung der Dosis je nach Verträglichkeit bis zur empfohlenen täglich wirksamen Dosis erfolgen.

Der Wirkstoff Rivastigmin hemmt sowohl die Acetyl- als auch die Butyrylcholinesterase pseudoirreversibel (Weinstock 1999). Er ist in Tablettenform und seit 2007 auch als transdermales Pflaster erhältlich. Das transdermale Pflaster wird in einer Dosierung von 4,6 mg/24 Stunden begonnen und nach mindestens vierwöchiger Behandlung sowie klinischer Reevaluation auf die empfohlene, täglich wirksame Dosis von 9,5 mg/24 Stunden erhöht. Diese Dosis soll solange beibehalten werden, wie therapeutischer Nutzen daraus gezogen wird. Anschließend kann eine Erhöhung auf die maximale Dosis von 13,3 mg/24 Stunden erfolgen. Analog dazu ist die orale Darreichungsform von Rivastigmin mit einer Dosis von 3 mg/Tag zu beginnen. Anschließend wird eine Steigerung auf 6-12 mg/Tag empfohlen. Aufgrund der besseren Verträglichkeit bei gleicher Wirkung wird aktuell fast ausschließlich die transdermale Applikationsform angewendet (Birks und Grimley Evans 2015; Seibert et al. 2012).

Donepezil ist ein spezifischer, reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase und wird einmal täglich in Tablettenform eingenommen. Initialdosis sind 5 mg Donepezilhydrochlorid/Tag (entspricht 4,56 mg Donepezil). Nach erneuter klinischer Beurteilung und unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen ist nach vier Wochen eine Erhöhung der Einmaltagesdosis auf 10 mg Donepezilhydrochlorid/Tag (entspricht 9,12 mg Donepezil) anzustreben. Eine weitere Erhöhung der Dosis wird nur in Fällen von mittel- bis schwergradiger Alzheimer-Demenz empfohlen (FDA 2015).

1.2 Klinische Beobachtungen zur Wirksamkeit

1.2.1 Wirksamkeit und Therapieerfolgskriterien

Die Ausprägung des klinischen Effekts der Antidementiva wurde bisher als gering- bis mittelgradig beschrieben (Raina et al. 2008; Birks 2006a; Raschetti et al. 2005). In mehreren Studien wurde jedoch eine dosisabhängige Wirkung sowohl für Donepezil (Whitehead et al. 2004; Burns et al. 1999; Rogers et al. 1998a) als auch Rivastigmin in oraler und transdermaler Applikationsform (Nakamura et al. 2011; Grossberg et al. 2011; Rösler et al. 1999) bestätigt. In einer Cochrane Review für Donepezil wurde der dosisabhängige Effekt jedoch nur als marginal bezeichnet (Birks und Harvey 2006). In einer Metaanalyse von Lanctôt et al. 2003 wurde eine 10 % (95 % CI 4 %–17 %) höhere kognitive Ansprechrate auf Cholinesterase-Inhibitoren im Vergleich zu Placebo angegeben (Lanctôt et al. 2003). Die Definition von Therapieerfolgskriterien in Bezug auf die Kognition stellt jedoch eine große Schwierigkeit dar. Die progrediente Natur der Erkrankung erschwert eine Beurteilung der Wirksamkeit der Antidementiva beim einzelnen Patienten, da eine Wirkung des Medikaments auch bei Symptomprogredienz und somit kognitiver Verschlechterung vorliegen kann (Deuschl und Maier 2016). Trotz hoher klinischer Relevanz sind Studien und Daten, in denen ein Zusammenhang zwischen den Medikamentenspiegeln der Antidementiva und der klinischen Wirkung untersucht werden, rar. Studien, die diesen Zusammenhang vergleichend für zwei Cholinesterase-Inhibitoren untersucht haben, sind uns bisher nicht bekannt.

1.2.2 Einfluss Medikamentenspiegel auf Wirkung

Rogers et al. fanden in ihrer Studie dennoch Hinweise auf einen direkten Zusammenhang zwischen der gemessenen Höhe des Medikamentenspiegels von Donepezil im Blut und der, mit Hilfe des ADAS-Cog erfassten, klinischen Wirksamkeit (Rogers et al. 1998a). Der p-Wert zwischen der ADAS-Cog und dem Medikamentenspiegel war hier $<0,001$, der Korrelationskoeffizient wurde nicht berichtet, die Größe der Studienpopulation betrug $N=468$. Varsaldi et al. konnten in ihrer Studie mit 42 Alzheimer-Demenz-Patienten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der gemessenen Donepezilkonzentration und der klinischen Wirksamkeit, hier gemessen mit dem CIBIC-plus Score und Veränderungen im MMST, zeigen (p-Werte und Korrelationskoeffizienten wurden nicht berichtet) (Varsaldi et al. 2006). In einer Arbeit von Yang et al. konnte gezeigt werden, dass ein höherer Donepezilspiegel signifikant mit einer

Verbesserung des Langzeitgedächtnisses, hier gemessen mit Hilfe des Cognitive Ability Screening Instrument (CASI), assoziiert war ($p=0,045$) (Yang et al. 2013).

Hefner et al. fanden in ihrer Studie mit 106 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Donepezil und einer klinischen Verbesserung der Patienten, gemessen am Clinical Global Impression Score (CGI) ($P < 0,001$, Korrelationskoeffizient $r=0,511$). Patienten mit einer erheblichen Verbesserung des CGI Scores zeigten hier signifikant höhere Serumkonzentrationen im Vergleich zu Patienten mit minimaler Verbesserung im CGI Score ($P < 0,01$) (Hefner et al. 2015).

Lu et al. sahen in ihrer Studie an 77 Han Chinesen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Konzentration des Enantiomers S-Donepezil und dem klinischen Therapieansprechen, gemessen anhand von Veränderungen im MMST ($p=0,043$) (Lu et al. 2015).

Coin et al. berichteten in ihrer Studie mit 54 Patienten unter Donepeziltherapie 10mg/Tag von einem signifikanten Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und Veränderung im MMST 9 Monate nach der Erstuntersuchung ($r^2=0,14$; $p=0,006$) (Coin et al. 2016).

In einer aktuellen Studie mit 42 Patienten unter Donepeziltherapie von Miranda et al. gibt es Hinweise darauf, dass das Therapieansprechen von Patienten von der jeweiligen Höhe des Medikamentenspiegels beeinflusst wurde (Miranda et al. 2017).

Chou et al. konnten in ihrer Studie mit 53 Alzheimer-Demenz-Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen höheren Plasmaspiegeln von Rivastigmin und einem verbesserten oder unverändert erhaltenem Kurzzeitgedächtnis nachweisen ($p < 0,05$) (Chou et al. 2012). In einer Studie von Gobburu et al. konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rivastigminspiegel und kognitiven Veränderungen, hier gemessen mit der computerized neuropsychological test battery (CNTB), gefunden werden (Gobburu et al. 2001). Die von Gobburu et al. untersuchte Studienpopulation war allerdings sehr klein und bestand aus nur 18 Patienten. Somit könnte ein Power-Problem vorgelegen haben. In einer aktuellen Studie von Chen et al. mit 63 Alzheimer-Demenz-Patienten konnte unter anderem ein signifikanter Einfluss des Rivastigminspiegels ($p=0,049$) und des MMST-Wertes bei EU ($p=0,010$) auf die Differenz der Ergebnisse des MMST zwischen Erst- und Zweituntersuchung nachgewiesen werden (Chen et al. 2017).

Die Ausbildung interindividuell unterschiedlich hoher Medikamentenspiegel bei gleicher Dosis könnte also eine Erklärung für eine unterschiedlich gute Wirksamkeit sein. Neben pathophysiologischen Faktoren und Umwelteinflüssen spielt auch die Pharmakogenetik eine wichtige Rolle für das Verständnis von der Variabilität des Therapieansprechens (Ingelman-Sundberg 2005).

1.3 Erklärungsversuche

1.3.1 Metabolisierung der ChE-I und genetischer Hintergrund

Das Medikament Donepezil wird hauptsächlich hepatisch über CYP2D6 und in geringerer Ausprägung auch über CYP3A4 metabolisiert. Genmutationen im verantwortlichen CYP2D6-Gen sind häufig und führen zu unterschiedlicher katalytischer Aktivität des CYP2D6-Enzyms und somit zu unterschiedlich hohen hepatischen Metabolisierungsgeschwindigkeiten (Ingelman-Sundberg 2005).

Das CYP2D6-Gen befindet sich auf dem langen Arm des Chromosoms 22 und besteht aus neun Exons und acht Introns (Gough et al. 1993; Eichelbaum et al. 1987). Zusammen mit zwei flankierenden Pseudogenen (CYP2D8P und CYP2D7P) umfasst der CYP2D6-Genlocus etwa 45 kb (Kimura et al. 1989). Insgesamt sind aktuell mehr als 100 verschiedene Allele bekannt. Eine vollständige Auflistung ist unter <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm> zu finden.

Die verschiedenen CYP2D6-Allele haben entweder eine fehlende, herabgesetzte, normale oder übermäßige Enzymaktivität zur Folge. Zum Beispiel führen Fehler im Splicing (z.B. bei CYP2D6*4), Frame-shift-Mutationen (z.B. CYP2D6*3 und *6) oder die Deletion des gesamten Gens (CYP2D6*5) zur Ausbildung sogenannter Nullallele ohne Enzymaktivität (Meyer und Zanger 1997). Mutationen anderer Allele haben eine eingeschränkte Enzymaktivität zur Folge. So z.B. CYP2D6*9, *10 und *41 (Sachse et al. 1997; Raimundo et al. 2004). Das Allel CYP2D6*1 entspricht dem Wildtyp mit normaler Enzymaktivität. Eine übermäßige Enzymaktivität entsteht durch eine unbestimmte Anzahl an Duplikationen eines beliebigen funktionellen Allels (Hicks et al. 2013, 2013). Abhängig von der hepatischen Metabolisierungsgeschwindigkeit können Patienten so phänotypisch in folgende Stoffwechselltypen unterteilt werden: Poor metabolizer (PM) ohne jegliche Enzymaktivität, intermediate metabolizer (IM) mit herabgesetzter Enzymaktivität, extensive metabolizer (EM) mit normaler Enzymaktivität und ultra-rapid metabolizer (UM) mit erhöhter Enzymaktivität. Die Übertragung des

Nomenklaturesystems von PM, IM, EM und UM auf durch Genotypisierung gewonnene Ergebnisse wird allerdings auch kritisch beurteilt (Steimer et al. 2005; Griese et al. 1998). Steimer et al. empfehlen daher die Berechnung einer semiquantitativen Gendosis, um die verschiedenen CYP2D6-Genotypen mit klinischen Werten zu korrelieren (Steimer et al. 2004, 2005). Die semiquantitative Gendosis kann aus der Anzahl und Aktivität der vorhandenen CYP2D6-Allele berechnet werden.

Abhängig von der Begleitmedikation kann es zusätzlich zu einer Beeinflussung dieses hepatischen Abbauweges kommen. So führen weit verbreitete Medikamente wie z.B. SSRIs zu einer Inhibition des CYP2D6-Enzyms (Crewe et al. 1992). Eine neuere Studie hat ergeben, dass es durch Kortikosteroide auch zu einer Induktion des CYP2D6-Enzyms kommen kann (Farooq et al. 2016). Eine vollständige Liste aller Inhibitoren, Induktoren und Substrate ist unter <http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/main-table> einzusehen.

Ein Einfluss des CYP3A4-Status auf die Metabolisierung von Donepezil, oder die klinische Wirksamkeit konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Magliulo et al. 2011). Eine mangelnde klinische Wirksamkeit, zumindest unter Donepezil Therapie, könnte somit dadurch erklärt werden, dass bei solchen Patienten entsprechende Polymorphismen oder Begleitmedikation vorliegen, sodass kein pharmakologisch relevanter Medikamentenspiegel aufgebaut wird. Dieser Zusammenhang wurde von Noetzli et al. signifikant nachgewiesen (Noetzli et al. 2014).

Weitere beschriebene Einflussfaktoren auf die Höhe des Donepezilspiegels sind zum Beispiel Geschlecht (Noetzli et al. 2014), Alter (Mori et al. 2016), Gewicht (FDA 2015), Tagesdosis (Mori et al. 2016; Darreh-Shori et al. 2014) und Einnahmedauer (Miranda et al. 2017).

Rivastigmin hingegen wird überwiegend hydrolysiert. Der inaktive Hauptmetabolit NAP226-90 wird anschließend vorwiegend renal ausgeschieden und unterliegt daher anderen Einflussfaktoren (FDA 2012).

1.3.2 Zusammenhang Genetik und Medikamentenspiegel von Donepezil

Trotz der bekanntermaßen hohen genetischen Variabilität des hepatischen Stoffwechsels durch CYP2D6 (Gonzalez et al. 1988) wird eine Therapie mit Donepezil nach Standarddosis empfohlen und durchgeführt. Die Blutspiegel der Medikamente werden im klinischen Alltag meist nicht bestimmt. Auch eine Genotypisierung wird nicht

standardmäßig durchgeführt. Es bleibt somit fraglich, ob bei jedem Patienten ein Medikamentenspiegel innerhalb des therapeutisch wirksamen Bereichs nicht nur angestrebt, sondern auch erreicht wird.

Trotz hoher klinischer Relevanz sind Studien und Daten, in denen ein Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und deren Auswirkungen auf den tatsächlichen Donepezilspiegel im Blut untersucht werden, rar. Eine Metaanalyse von Arbeiten, die sich mit diesem Thema befassen, existiert aktuell noch nicht. Lediglich einzelne Studien, die dieses Thema untersuchen, konnten gefunden werden:

Varsaldi et al. untersuchten in ihrer Studie mit 42 Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz den Zusammenhang zwischen CYP2D6-Metabolisierungstypen und der Höhe des Donepezilspiegels (Varsaldi et al. 2006). Sie konnten keinen signifikanten Unterschied der Höhe der Donepezilspiegel zwischen 10 heterozygoten EM, 30 homozygoten EM und 2 UM nachweisen. Sonali et al. untersuchten in ihrer Studie 37 indische Alzheimer-Demenz-Patienten und deren Donepezilspiegel und Allelfrequenzen. Auch hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den analysierten CYP2D6-Allelen (*2, *3, *4, *10 und *17) und der Höhe des gemessenen Medikamentenspiegels nachgewiesen werden (Sonali et al. 2014).

Lu et al. fanden in ihrer Studie an 77 Han Chinesen abhängig von den CYP2D6-Allelen *1/*1, *1/*10 und *10/*10 einen signifikanten Unterschied in der S-Donepezil Konzentration ($p=0,007$). Für das razemische Gemisch Donepezil konnte allerdings kein signifikanter Einfluss der genannten Allele auf die Konzentration bestätigt werden (Lu et al. 2015).

In einer aktuellen Studie mit 42 Patienten unter Donepeziltherapie von Miranda et al. gab es Hinweise darauf, dass die Höhe des Medikamentenspiegels nicht von verschiedenen CYP-Polymorphismen (*3,*4,*5,*6,*10) beeinflusst wurde (Miranda et al. 2017).

1.3.3 Zusammenhang Genetik und klinische Wirkung von Donepezil

Auch Studien und Daten, in denen ein Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und der klinischen Wirksamkeit von Donepezil untersucht werden, sind rar und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Varsaldi et al. konnten in ihrer Studie mit 42 Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz unter Donepeziltherapie ein signifikant besseres klinisches Outcome der 10 heterozygoten EM im Vergleich zu den 30 homozygoten EM und den 2

UM zeigen ($p < 0,02$ bzw. $p < 0,01$) (Varsaldi et al. 2006). Seripa et al. konnten in ihrer Studie mit 57 Alzheimer-Demenz-Patienten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen CYP2D6-Mutationen mit resultierender verringerter oder fehlender Enzymaktivität und besserem klinischen Ansprechen auf eine Donepeziltherapie zeigen: In der sog. Responder-Gruppe hatten 73,68 % derartige Polymorphismen, wohingegen in der Non-Responder-Gruppe bei 36,84 % der Patienten eine CYP-Mutation mit verringerter oder fehlender Enzymaktivität vorlag ($p = 0,005$) (Seripa et al. 2011). Sonali et al. untersuchten in ihrer Studie 37 indische Alzheimer-Demenz-Patienten und deren Allelfrequenzen. Sie konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den analysierten CYP2D6-Allelen (*2, *3, *4, *10 und *17) und dem klinischen Outcome nachweisen (Sonali et al. 2014). In einer aktuellen Studie mit 42 Patienten unter Donepeziltherapie von Miranda et al. gibt es Hinweise darauf, dass das klinische Outcome von Patienten mit gutem Therapieansprechen nicht von verschiedenen CYP-Polymorphismen beeinflusst wurde ($p > 0,05$) (Miranda et al. 2017).

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, erstmals vergleichend zwei Cholinesterase-Inhibitoren, nämlich Donepezil und Rivastigmin, hinsichtlich des Zusammenspiels zwischen genetisch bedingter hepatischer Metabolisierungsgeschwindigkeit, Medikamentenspiegel und klinischer Wirkung zu untersuchen. Hierzu wurde folgenden Fragestellungen nachgegangen:

Gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des jeweiligen Medikamentenspiegels und der klinischen Wirksamkeit?

Ist die Höhe des Donepezilspiegels im Blut abhängig von der hepatischen Metabolisierungsgeschwindigkeit und somit vom Genotyp bzw. der Gendosis?

Werden ausreichend hohe Medikamentenspiegel der untersuchten Cholinesterase Inhibitoren Rivastigmin und Donepezil erreicht, um eine klinische Wirksamkeit nachweisen zu können?

2. Material und Methoden

2.1 Beschreibung der Studie

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer klinischen Studie. Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum von Oktober 2012 bis Dezember 2014. Das Studienprotokoll wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der TU München zustimmend bewertet und entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki. Unter Beratung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der TUM (Frau Dr. V. Kehl, Herr Prof. Dr. St. Wagenpfeil) wurde eine Poweranalyse mit den folgenden Ergebnissen durchgeführt:

Die primäre Analyse sollte eine Korrelation des Wertes für den genetischen Polymorphismus (Gendosis) mit den gemessenen Medikamentenspiegeln der Donepezil-Patienten nachweisen. Mit einer Stichprobe von 158 Patienten sollte ein 97,5 % Konfidenzintervall für $p=0,8$ mit einer Grenze von 0,85 erreicht werden. Laut Literaturangaben war bei bis zu 20 % der Alzheimer-Patienten eine abnormale Metabolisierungsgeschwindigkeit zu erwarten (Cacabelos 2007). Der Vergleich zwischen den Patienten mit hoher Metabolisierungsgeschwindigkeit und der Gruppe mit niedriger Geschwindigkeit erfolgte mit einem T-Test für unverbundene Stichproben. In der Literatur wurden folgende Unterschiede der Donepezilkonzentration in Abhängigkeit von der Metabolisierungsgeschwindigkeit angegeben: bei gleicher Dosis erreichen ultra-rapid metabolizer eine Serumkonzentration von 0,13 ng/ml/kgKG, wohingegen bei homozygoten extensive metabolizer eine mehr als doppelt so hohe Serumkonzentration von 0,33 ng/ml/kgKG gemessen wurde (Varsaldi et al. 2006). In der Aricept (Donepezil) Label Information wird eine 24 % höhere Eliminationsgeschwindigkeit für UM und 31,5 % niedrigerer Clearance für PM im Vergleich zu EM beschrieben (FDA 2015). Noetzli et al. fanden in ihrer Studienpopulation 32 % langsamere bzw. 67 % schnellere Eliminationsgeschwindigkeit von PM bzw. UM gegenüber EM (Noetzli et al. 2014). Bei einer Gruppengröße von 44 Patienten sollte mit einer 80 %igen Power der zu erwartende Unterschied der Medikamentenspiegel mit einer zweiseitigen Signifikanz von 0,05 detektiert werden. Zusammenfassend ergab sich für die statistische Belastbarkeit der Studie eine Gesamt-Gruppengröße von 180 Donepezil-Patienten. Für Rivastigmin wurde keine Variabilität in der Metabolisierung erwartet. Für den Gruppenvergleich zu

den Donepezil-Patienten mit hoher Metabolisierungsgeschwindigkeit war daher eine Gruppengröße von 44 Patienten ausreichend.

Verantwortlicher Projektleiter war Herr Prof. Dr. med. T. Grimmer, Leiter des Zentrums für kognitive Störungen und kognitive Rehabilitation der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Die Studie wurde in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. med. W. Steimer, Leiter der Abteilung für Drug Monitoring und der Abteilung für Molekularbiologie des Instituts für klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, durchgeführt. An der Patientenrekrutierung war außerdem freundlicherweise die Gedächtnisambulanz des Instituts für Schlaganfall und Demenzforschung (ISD) der Ludwig-Maximilians-Universität am Campus Großhadern unter der Leitung von Frau PD Dr. med. K. Bürger beteiligt.

2.1.1 Zeitlicher Ablauf

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurde die aktuelle kognitive Leistung der Patienten anhand der „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease Neuropsychological Assessment Battery“ (CERAD-NAB) inklusive MMST (Morris et al. 1989) und dem Uhrentest (Watson et al. 1993) evaluiert. Nach Diagnose einer Alzheimer-Demenz nach aktuellen Standardmethoden, wie bereits beschrieben (Ortner et al. 2015), wurde gemäß den S3 Leitlinien eine Behandlung mit einem Cholinesterase-Inhibitor begonnen. Bei der Routine Verlaufsuntersuchung, die im Weiteren als Zweituntersuchung bezeichnet wird, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt war bereits eine mehrmonatige, kontinuierliche Medikation mit den Cholinesterase-Inhibitoren Donepezil oder Rivastigmin erfolgt. Der Studieneinschluss geschah nach ausführlicher Aufklärung der Patienten und deren Angehörigen und schriftlicher Einwilligungserklärung. Es wurden nur einwilligungsfähige Patienten in die Studie aufgenommen.

Zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung wurde erneut die aktuelle kognitive Leistung anhand der CERAD-NAB inklusive MMST und Uhrentest ermittelt. Außerdem wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht), Medikation, Komedikation und Compliance erfasst. Der BMI wurde aus den Angaben von Größe und Gewicht, soweit bekannt, berechnet. Außerdem erfolgte als einzige studienspezifische Maßnahme eine venöse Blutabnahme von ca. 10 ml. Diese Blutproben dienten zur

Medikamentenspiegelbestimmung von Donepezil und Rivastigmin sowie zur Bestimmung des genetischen Polymorphismus des CYP2D6-Gens.

Im weiteren Verlauf wurden die gewonnenen Patientenproben und -daten anonymisiert.

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit einer leicht- bis mittelgradigen Alzheimer-Demenz eingeschlossen. Die Diagnose wurde anhand der aktuellen Diagnosekriterien laut S3 Leitlinien gestellt (Deuschl und Maier 2016). Die Einteilung des Schweregrades erfolgte in Anlehnung an das IQWiG (IQWiG 2007) und NICE (NICE 2007) folgendermaßen: MMST bei Erstuntersuchung 20 bis 26 Punkte: leichtgradige Alzheimer-Demenz, MMST bei Erstuntersuchung 10 bis 19 Punkte: mittelgradige Alzheimer-Demenz. Alle Patienten wiesen bei Studieneinschluss einen MMST >10 auf. Weitere Einschlusskriterien waren eine nach Diagnosestellung neu begonnene, kontinuierlich stabile Medikamenteneinnahme von Donepezil oder Rivastigmin als transdermales Pflaster. Zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung sollte die Medikation möglichst seit mehreren Wochen stabil in Höhe der Zieldosis von 10 mg/Tag bzw. 9,5 mg/24 Std. gegeben worden sein. Wenige Patienten, bei denen eine Aufdosierung aufgrund von Nebenwirkungen nicht möglich war, wurden mit der Initialdosis in die Studie aufgenommen.

Ausschlusskriterium war eine mangelnde Compliance hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme der Cholinesterase-Inhibitoren.

2.2 Klinik

Sowohl bei Erst- als auch bei Zweituntersuchung wurde eine standardisierte neuropsychologische Untersuchung der Patienten mit der CERAD-NAB inklusive MMST und dem Uhrentest durchgeführt (Morris et al. 1989; Watson et al. 1993).

Die CERAD-NAB Testbatterie besteht aus den folgenden Subtests: Verbale Flüssigkeit, Boston Naming Test, Mini-Mental-Status-Test, Wortliste Lernen (3 Durchgänge), Figuren Abzeichnen, Wortliste Abrufen, Wortliste Wiedererkennen (ja/nein) und Figuren Abrufen. Für jeden Patienten wurde anschließend aus diesen Subtests, mit Ausnahme des MMST und dem Subtest Figuren Abrufen, der sogenannte CERAD-Summenwert berechnet (Chandler et al. 2005).

Die klinische Wirksamkeit der Medikamente wurde anhand von Veränderungen der kognitiven Leistung der Patienten evaluiert. Eine Veränderung der kognitiven Leistung der Patienten wurde aus den absoluten Differenzen der Punktwerte von Erst- und Zweituntersuchung der jeweiligen Subtests ermittelt. Negative Werte standen hier für eine Verschlechterung der kognitiven Leistung, positive Werte für eine Verbesserung. Teilweise lagen Ergebnisse einzelner CERAD-NAB Subtests bei Erst- oder Zweituntersuchung nicht vor. Die statistischen Modelle wurden nur mit den vorhandenen Daten gerechnet (siehe Tabelle 5 und 6). Eine Imputation fehlender Werte erfolgte nicht.

2.3 Analyse der Medikamentenspiegel

2.3.1 Material

Die Blutabnahme zur Bestimmung des Medikamentenspiegels im Blut erfolgte mit einer Sarstedt-S-Monovette für Serum (weiß) 7,5 ml. Der Zeitpunkt der Blutabnahme bei der Zweituntersuchung wurde, soweit organisatorisch möglich, kurz vor der nächsten planmäßigen Medikamenteneinnahme gewählt, um Messungen im relativ stabilen Talspiegel durchführen zu können. Erfolgte die Blutentnahme nach dem eigentlich geplanten Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme, wurde die Dosis ausgesetzt und erst nach der Blutentnahme eingenommen. Eine Medikamenteneinnahme erfolgte zu diesem Zeitpunkt bereits seit mehreren Monaten, sodass vom Erreichen einer stabilen Serumkonzentration (Steady State) ausgegangen werden konnte. Für Donepezil beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 70 Stunden. Nach einer kontinuierlichen Einnahme über 15 Tage kann von einem Steady State der Serumkonzentration ausgegangen werden (FDA 2015). Bei einer Therapie mit Rivastigmin ist der Steady State ebenfalls nach wenigen Wochen erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ist abhängig von der Darreichungsform und beträgt für das transdermale Pflaster ca. 3 Stunden nach Entfernen des Pflasters und für die Hartkapsel 1-2,5 Stunden (FDA 2012; Al-Habet 2000). Generell ist davon auszugehen, dass nach der Medikamenteneinnahme über 4-5 Halbwertszeiten 97 % des Steady States erreicht werden.

Die Patientenproben wurden nach der Blutentnahme im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt und mindestens innerhalb einer Stunde weiterverarbeitet. Die Weiterverarbeitung sah die Zentrifugation für 9 Minuten mit 2300 U/min vor. Anschließend wurde der Überstand (Serum) abpipettiert und in einem Glasröhrchen bei -30°C gelagert.

Die anschließende Weiterverarbeitung erfolgte Batchweise. Die Proben wurden aufgetaut und in 1,5 ml Eppendorffgefäße aliquotiert.

2.3.2 Durchführung der Bestimmung der Medikamentenspiegel

Die Serumkonzentrationen von Donepezil und Rivastigmin wurden mittels Flüssigchromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS), bestimmt. Die Durchführung der Messungen erfolgte unter der Anleitung von Frau Dr. Heike Schneider. Es wurden jeweils 50 µl der zu bestimmenden Serumproben mit je 200 µl Fällungsreagenz versetzt und bei 1000 U/min für 15 Sekunden gemischt. Das Fällungsreagenz enthielt Acetonitril und Methanol im Verhältnis 30:70 (v/v) und die folgenden internen Standards: Rivastigmin D₆ (Toronto Research Chemicals (TRC), Toronto Ontario) in einer Konzentration von 1 ng/10 ml Fällungsreagenz und Donepezil ¹³C₃ HCl (Toronto Research Chemicals (TRC), Toronto Ontario) in einer Konzentration von 5 ng/10 ml Fällungsreagenz. Anschließend wurde die Mischung bei 1000 g für 10 Minuten zentrifugiert und 200 µl des Überstands jeder Probe in Autosamplерfläschchen abpipettiert. Bei jeder Messreihe erfolgte eine Kalibration mit 7 Kalibratoren im Bereich von 0,5 ng/ml bis 33 ng/ml für Rivastigmin und 6 Kalibratoren im Bereich von 0,5 ng/ml bis 66 ng/ml für Donepezil. Außerdem wurden jeweils 3 Qualitätskontrollen mit Konzentrationen in den genannten Bereichen nach demselben Prinzip vorbereitet und gemessen.

Die Analysen erfolgten mittels eines LC-MS/MS Systems mit folgenden Bestandteilen: HPLC-Gerät (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Deutschland), bestehend aus zwei Pumpen (1260 Binary Pump), einem Autosampler (G1367E) gekoppelt mit einem Triple-Quadrupol Massenspektrometer, QTRAP 5500 (AB Sciex, USA). Die Massenübergänge wurden für Donepezil bei 381->91,1 (Da) mit dem internen Standard Donepezil ¹³C₃ HCl bei 383,5 -> 91,1 (Da) gewählt. Für Rivastigmin erfolgte der Massenübergang bei 251,1->58,0 (Da) und für den internen Standard Rivastigmin D₆ bei 257,1 ->206,1 (Da).

Zur chromatographischen Trennung wurde eine C18-Säule (Onyx Monolithic C18, 100x3,0 mm, Phenomenex Germany, Deutschland) bei einer Temperatur von 45°C verwendet. Für die Gradiententrennung wurde die mobile Phase A: H₂O, 0,1 % Essigsäure (v/v) und 12,5 mM NH₄OAc sowie die mobile Phase B: Methanol und 0,1 % Essigsäure (v/v) und 12,5 mM NH₄OAc, verwendet. Alle Lösungsmittel waren LC-MS-

Grade. Der Lösungsmittelgradient verlief von 100 % Phase A auf 100 % Phase B nach 3,5 Minuten. Anschließend wurde reequilibriert. Die Gesamtdauer des Messprozesses einer Probe betrug 7 Minuten. Es wurden jeweils 20 µl oder 50 µl des Fällungsüberstandes injiziert.

Die Auswertung der Messergebnisse erfolgte mit Analyst 1.6 (AB Sciex Pte. Ltd, Singapur). Die Retentionszeiten betragen 2,97 Minuten für Donepezil und 2,84 Minuten für Rivastigmin.

Die Validierung der Methode erfolgte in Anlehnung an die Guidelines des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Clarke und Molinaro 2014).

Rivastigmin war linear in einem Bereich von 0,5 ng/ml bis 33 ng/ml ($r > 0,99$). Die Grenzen des linearen Detektionsbereichs für Donepezil lagen bei 0,5 ng/ml bis 66 ng/ml ($r > 0,99$). Patientenproben, die oberhalb dieses Bereichs lagen, wurden mit arzneimittelfreiem Serum verdünnt.

Um Abweichungen in der Präzision zu kompensieren, wurden pro Patient mindestens zwei Doppelbestimmungen des Medikamentenspiegels durchgeführt und der Median sowie der Variationskoeffizient bestimmt.

2.4 Genotypisierung von CYP2D6 am Thermocycler und am LightCycler und Berechnung der Gendosis

Unter Berücksichtigung der Häufigkeiten für Genpolymorphismen in der kaukasischen Bevölkerung und deren Auswirkung wurde der Allelstatus für folgende Polymorphismen des CYP2D6-Gens untersucht: *1 (Wildtyp), *3, *4, *5, *6 (keine Enzymaktivität), *9, *10, *41 (verminderte Enzymaktivität) und Duplikationen (gesteigerte Enzymaktivität). Hierfür wurden nach der Präamplifikation der DNA zwei verschiedene Methoden verwendet: Die konventionelle, allelspezifische PCR am Thermocycler und die sondenbasierte PCR am LightCycler.

Die Genotypisierung wurde von Frau Charlotte Schröder im Rahmen ihrer Dissertation durchgeführt. Diese trägt den Titel: "Pharmakogenetische und epigenetische Untersuchungen ausgewählter Gene zur Individualisierung der Arzneimitteltherapie". Alle Messungen wurden nach in der Literatur beschriebenen Methoden (Müller et al. 2003; Ji et al. 2002) und bestehenden Standard Operating Procedures (SOP) des PCR-Labors der Klinischen Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar von Frau C. Grubmüller, Frau C. Uhlich und Frau C. Schröder durchgeführt. Eine genaue

Beschreibung der Methoden kann oben genannter Dissertation entnommen werden. Eine Patientenprobe konnte aufgrund eines präanalytischen Fehlers nicht ausgewertet werden.

2.4.1 Material

Zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung erfolgte zur Bestimmung des CYP2D6-Status eine peripher venöse Entnahme von 2,7 ml EDTA-Blut mit einer Sarstedt-Monovette. Die Weiterverarbeitung erfolgte Batchweise. Die Proben wurden nach der Probengewinnung unverarbeitet bei -30°C gelagert.

2.4.2 DNA Extraktion und Amplifizierung

Zur Gewinnung der DNA wurden die Proben aufgetaut und jeweils 300 µl EDTA-Blut verwendet, welches mit Hilfe eines Extraktionskits (Wizard Genomic DNA Purification Kit, Promega) extrahiert wurde. Die Aufbereitung erfolgte nach Herstellerangaben. Die DNA wurde extrahiert und direkt für eine DNA-Präamplifikation verwendet. (SOP: C2D6 1.PCR-P PCR-1.PCR)

Die DNA-Produkte der Präamplifikation des gesamten CYP2D6-Gens dienen als Basis für weitere PCR-Ansätze am Thermocycler und am LightCycler.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht darüber, welche Mutationen mit welcher Methode bestimmt worden sind. *1 entspricht dem Wildtyp und lief bei jedem Ansatz als Kontrolle mit.

Tabelle 1: Übersicht über die bestimmten Polymorphismen und die jeweils angewandten Methoden

Polymorphismus	SOP Thermocycler	SOP LightCycler
Deletion (*5)/Duplikation	C2D6 Del-Dup-P PCR Del-Dup	C2D6 Del-Dup LC
*3	C2D6 multiplex-P PCR multiplex	C2D6 multiplexB-S Sonde multiplexB
*4, *6	C2D6 multiplex-P PCR multiplex	C2D6 multiplexA-S Sonde multiplexA
*9	-	C2D6 9-S Sonde-9
*10	C2D6 10-P PCR-10	C2D6 10-S Sonde-10
*41	-	C2D6 41-S Sonde-41

Legende Tabelle 1: SOP= Standard Operating Procedure
Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary table 2

2.4.3 Genotypisierung von CYP2D6 mittels allelspezifischer PCR am Thermocycler und anschließender Gelelektrophorese und Real-Time PCR am LightCycler

Die konventionelle, allelspezifische PCR am Thermocycler mit anschließender Gelelektrophorese erfolgte für *3, *4, *5, *6 und *10 Polymorphismen. Dabei wurde nach Standardmethoden, wie in den SOPs und der Literatur beschrieben, vorgegangen (Ji et al. 2002; Sachse et al. 1997; Løvlie et al. 1996). Die Analysen wurden an folgendem Gerät durchgeführt: GeneAmp PCR Systems 9700 (PE Applied Biosystems, Weiterstadt). Das Endprodukt der allelspezifischen PCR konnte anschließend direkt in einer Gelelektrophorese ausgewertet werden. Die Auswertung erfolgte über den Vergleich der definierten Banden eines Längenmarkers und der Kontrolle mit den Banden der jeweiligen Probe.

Die Genotypisierung für alle untersuchten Polymorphismen erfolgte mittels Real-Time PCR am LightCycler nach der in der Literatur und in den SOPs beschriebenen Methoden (siehe Tabelle 1) (Raimundo et al. 2004; Müller et al. 2003; Stamer et al. 2002). Die Analysen wurden an einem LightCycler 2.0 (Roche, Mannheim) mit LightCycler Carousel Centrifuge (Roche, Mannheim) durchgeführt. Die Ergebnisse konnten bei dieser Methode direkt abgelesen werden.

2.4.4 Berechnung der Gendosis

Je nach Allelstatus konnten die Patienten in unterschiedliche phänotypische Metabolisierungstypen mit den entsprechenden Metabolisierungsgeschwindigkeiten eingeteilt werden (siehe Tabelle 2).

Für eine genauere Einteilung wurde jedem einzelnen Allel außerdem eine Einzelgendosis zugeordnet. Tabelle 3 gibt einen Überblick darüber. Wie von Steimer et al. vorgeschlagen, wurde einem Defektallel (*3, *4, *5, *6) die Gendosis 0 zugeordnet, einem Allel mit reduzierter Enzymaktivität (*9, *10, *41) die Gendosis 0,5 und dem Wildtyp-Allel (*1) die Gendosis 1 (Steimer et al. 2004). Aus verschiedenen Allelkombinationen und deren zugeordneter Einzelgendosis wurde eine semiquantitative Gesamtgendosis berechnet (siehe Tabellen 2 und 3). Diese wurde für die weiteren statistischen Analysen verwendet und mit Gendosis bezeichnet.

Tabelle 2: Zuordnung von Gendosen und Metabolisierungstypen zu Allelkombinationen

Gendosis	Allelstatus	Metabolisierungstyp
0	2 Defektallele	PM
0,5	1 Defektallel+ 1 reduziertes Allel	IM
1	2 reduzierte Allele/ 1 Defektallel+ 1 wt	EM
1,5	1 wt+ 1 reduziertes Allel	EM
2	2 x wt	EM
≥ 3	Duplikation	UM

Legende Tabelle 2: wt= Wildtyp, PM= poor metabolizer, IM= intermediate metabolizer, EM= extensive metabolizer, UM= ultrarapid metabolizer

Tabelle nach Ortner et al. 2020a und b, Supplementary table 1

Tabelle 3: Untersuchte Allele und zugehörige Einzelgendosen

Allel	*1	*3	*4	*5 (Del)	*6	*9	*10	*41	Duplika- tion
Einzel- gendosis	1	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	>2

Legende Tabelle 3: Del= Deletion

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary table 3

2.5 Statistische Auswertung

Die Patientendaten wurden mit EXCEL 2007 (Microsoft Corporation, Seattle, USA) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 23 (SPSS Inc., Chicago, USA). Ergebnisse mit einem Signifikanzniveau $\alpha \leq 0.05$ (zweiseitig) wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Für die statistischen Analysen wurden alle Patienten gemäß ihrer Medikation in eine Rivastigmin- und eine Donepezilgruppe unterteilt. Eine zusätzliche Unterteilung für weitere Analysen erfolgte nach der jeweiligen Tagesdosis. In der Vorabveröffentlichung Ortner et al. 2020b wurden nur Patienten mit einer Tagesdosis von 10 mg Donepezil bzw. 9,5 mg Rivastigmin berücksichtigt, während in der zweiten Vorabveröffentlichung Ortner et al. 2020a alle Patienten eingeschlossen wurden (Ortner et al. 2020a) (Ortner et al. 2020b). Die Verteilung der verschiedenen klinischen und demographischen Variablen wurde auf Normalverteilung geprüft. Der Mittelwertvergleich für normalverteilte Variablen erfolgte mittels T-Test für unverbundene Stichproben, der für nicht normalverteilten Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Zunächst wurden die beiden Gruppen bezüglich ihrer klinischen Ausgangssituation verglichen. Hierzu wurden die Ergebnisse der einzelnen CERAD-NAB Subtests bei Erstuntersuchung verglichen. In der Donepezilgruppe lagen beim Subtest MMST Ergebnisse aller 48 Patienten vor, beim Subtest Uhr nur 43. Bei allen weiteren Subtests lagen die Ergebnisse von 47 Patienten vor. In der Rivastigmingruppe konnten bei Erstuntersuchung für folgende Subtest die Ergebnisse von 27 von 28 Patienten erhoben werden: Wortliste Lernen, Figuren Abzeichnen, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität, Figuren Abrufen und den CERAD-Summenwert. Für den Subtest Uhr konnten nur 21 Patientenergebnisse in die statistische Analyse aufgenommen werden.

Im Anschluss wurde der Fragestellung nach dem Zusammenhang zwischen Höhe des Medikamentenspiegels und klinischer Wirksamkeit nachgegangen. Als Maß für die klinische Wirksamkeit, im Sinne einer Veränderung der kognitiven Leistung, wurde die absolute Differenz der Ergebnisse der jeweiligen CERAD-NAB Subtests bei Erst- und Zweituntersuchung berechnet. In den durchgeführten konsekutiven Regressionsanalysen wurden weitere Parameter als unabhängige Variablen aufgenommen, von denen ein Einfluss auf die veränderte kognitive Leistung der Patienten erwartet wurde. Abhängige Variable war jeweils die absolute Differenz der jeweiligen CERAD-NAB Punktwerte bei Erst- und Zweituntersuchung. Unabhängige Variablen waren der Medikamentenspiegel, das Ergebnis des CERAD-NAB Subtests bei Erstuntersuchung, die Zeit zwischen Erst- und Zweituntersuchung, Geschlecht und Alter der Patienten.

Primäre Analyse war der Subtest Wortliste Abrufen. In diesem Subtest wurde die meiste Variabilität erwartet, da er bei leicht- bis mittelgradiger Demenz am ehesten und am deutlichsten Einschränkungen zeigt (Welsh et al. 1991).

Zur besseren Einschätzung des Zusammenhangs zwischen dem Medikamentenspiegel und dem klinischen Effekt, wurde eine neue unabhängige Variable kreiert: hohe/niedrige Serumkonzentration des jeweiligen Medikaments. Die Subgruppe mit der Bezeichnung „niedrige Serumkonzentration“ bestand aus dem Drittel der Patienten mit der niedrigsten Serumkonzentration, die Subgruppe „hohe Konzentration“ aus dem Drittel der Patienten mit der höchsten Serumkonzentration innerhalb der jeweiligen Medikamentengruppe.

In einer weiteren linearen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen der Höhe des Donepezilspiegels im Blut und der Gendosis von CYP2D6 untersucht. Abhängige Variable war hierbei der Donepezil Medikamentenspiegel. Unabhängige Variablen waren Metabolisierungstyp bzw. Gendosis, Tagesdosis, Komedikation mit CYP2D6-Inhibitoren, Alter, Geschlecht, Einnahmedauer des ChE-Inhibitors und Zeitdauer zwischen letzter Einnahme des ChE-Inhibitors und Blutentnahme.

In konfirmatorischen Regressionsanalysen wurde auch das Körpergewicht bzw. der BMI als unabhängige Variable aufgenommen. Angaben hierzu lagen in einer Teilstichprobe von 40 der 48 Patienten vor. Der BMI wurde nach folgender Formel berechnet: Körpergewicht in kg / (Körpergröße in m)². Die Werte für Größe und Gewicht wurden durch Fremdauskunft von Angehörigen der Patienten gewonnen.

Sämtliche statistische Modelle wurden auf Interaktionen geprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In die Studie wurden 76 Patienten eingeschlossen. Gemäß ihrer bestehenden Medikation mit Cholinesterase-Inhibitoren wurden 48 Patienten der Donepezil Gruppe und 28 Patienten der Rivastigmin Gruppe zugeordnet (Ortner et al. 2020a).

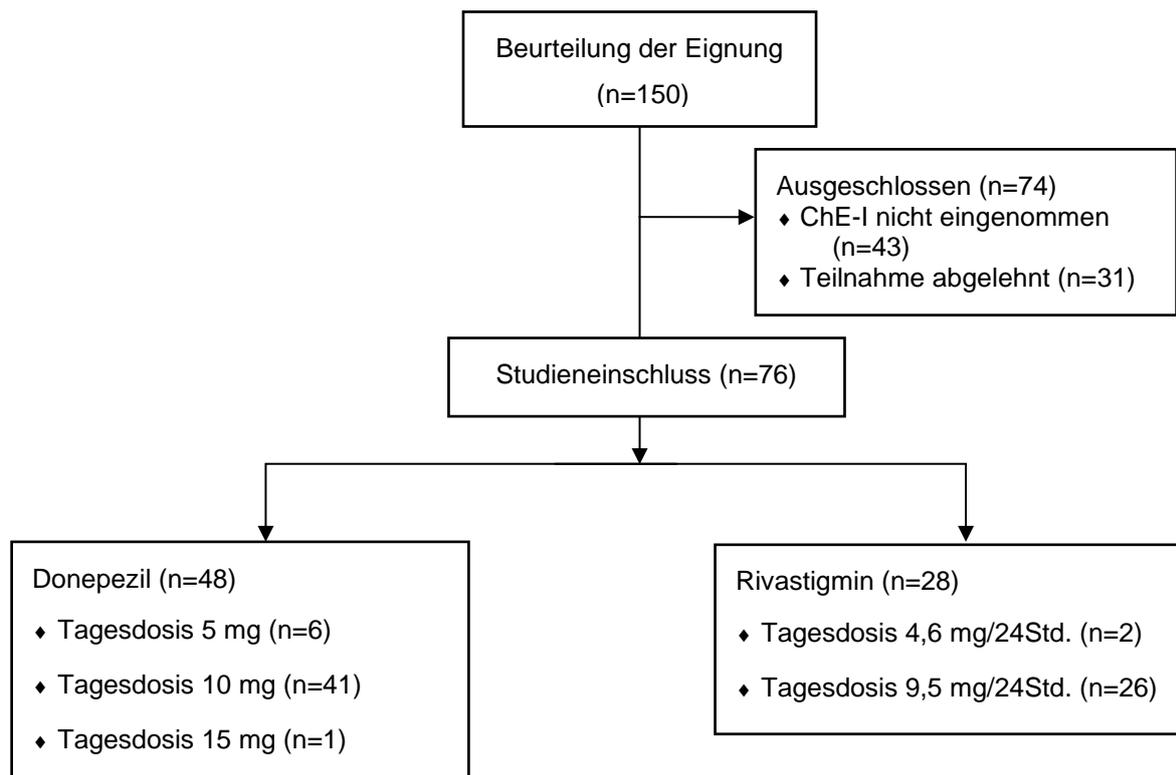


Abbildung 1: Consort 2010 Flussdiagramm

Legende Abbildung 1: n= Anzahl, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor

Abbildung nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Figure 1

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Geschlechterverteilung, Altersverteilung, Zeit zwischen Erst- und Zweituntersuchung, Dauer der ChE-Inhibitor Einnahme, Gewicht oder BMI. Eine Komedikation mit dem unklassifizierten CYP-Inhibitor Citalopram erfolgte bei insgesamt 6 Patienten der Donepezilgruppe und 5 Patienten der Rivastigmin Gruppe. Die Zeit zwischen letzter ChE-I Einnahme und Blutentnahme lag in der Donepezilgruppe im Schnitt bei 22,2 Stunden, in der Rivastigmingruppe bei 23,6 Stunden (siehe Tabelle 4) (Ortner et al. 2020a).

Die demographischen Daten der für die Vorabveröffentlichung verwendeten Patientensubgruppen mit der Zieltagesdosis von 10 mg Donepezil (41 Patienten) bzw. 9,5 mg Rivastigmin (26 Patienten) befinden sich im Anhang (siehe Tabelle 28). Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Ortner et al. 2020b).

Tabelle 4: Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs: demographische Daten, Zeitangaben, Komedikation

	Donepezil	Rivastigmin	p-Wert
Anzahl	48	28	
Geschlecht männlich: weiblich (%)	23:25 (48 %: 52%)	16:12 (57,1 %:42,9)	0,435 ^a
Alter in Jahren	72,6 ± 8,89 (53-88)	72,5 ± 6,91 (53-86)	0,960 ^b
Zeit EU bis ZU in Tagen	216,8 ± 70,92 (80-441)	225,5 ± 78,40 (122-442)	0,979 ^c
Einnahmedauer ChE-I in Monaten	5,7 ± 2,53 (2-13)	5,59 ± 2,09 (2-12)	0,905 ^c
Gewicht in kg (Donepezil n=42; Rivastigmin n=25)	69,5 ± 9,14 (50-83)	68,5 ± 13,55 (47-90)	0,764 ^b
BMI in kg/m ² (Donepezil n=42; Rivastigmin n=25)	23,9 ± 3,14 (17,2-34,5)	23,8 ± 3,77 (16,5-30,9)	0,853 ^b
Anzahl Pat. mit CYP2D6- Inh. als Ko- medikation	6	5	
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme in Stunden	22,2 ± 2,13 (14-26)	23,6 ± 2,95 (15-28)	0,001 ^c

Legende Tabelle 4: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), EU= Erstuntersuchung, n= Anzahl, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, CYP-Inh.= CYP-Inhibitor, Pat.= Patienten, ZU= Zweituntersuchung

^a mit Chi-Quadrat Test berechnet, ^b mit T-Test berechnet, ^c mit Mann-Whitney-U-Test berechnet

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Table 1 und 2

Im Hinblick auf die Ausgangswerte der CERAD-NAB bei der Erstuntersuchung unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (siehe Tabelle 5a) (Ortner et al. 2020a). Auch die Ergebnisse in den Subgruppen mit Zieltagesdosis von 10 mg Donepezil bzw. 9,5 mg Rivastigmin unterschieden sich nicht signifikant im Zielsubtest Wortliste Abrufen (Ortner et al. 2020b) (siehe Tabelle 5b).

Tabelle 5a: Erstuntersuchungswerte der CERAD-NAB

	n=	Donepezil	n=	Rivastigmin	p-Wert
Verbale Flüssigkeit	47	13,7 ± 6,81 (1-28)	28	13,4 ± 6,30 (2-25)	0,784
Boston Naming Test	47	11,8 ± 2,53 (4-15)	28	11,6 ± 2,96 (5-15)	0,943
MMST	48	23,2 ± 3,54 (14-29)	28	22,4 ± 5,10 (11-29)	0,892
Wortliste Lernen	47	11,9 ± 4,71 (0-21)	27	11,0 ± 4,19 (3-18)	0,431
Figuren Abzeichnen	47	8,9 ± 2,26 (2-11)	27	9,1 ± 2,1 (4-11)	0,690
Wortliste Abrufen	47	2,0 ± 1,81 (0-7)	27	2,3 ± 2,05 (0-7)	0,517
Diskriminabilität	47	81,8 ± 10,96 (55-100)	27	80,0 ± 14,21 (50-100)	0,708
Figuren Abrufen	47	3,7 ± 2,95 (0-11)	27	3,7 ± 3,38 (0-11)	0,865
CERAD-Summenwert	47	52,3 ± 13,44 (22-80)	27	51,5 ± 13,82 (26-76)	0,840
Uhrentest	43	3,1±1,17 (1-5)	21	3,3±1,52 (1-6)	0,917

Legende Tabelle 5a: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), MMST= Mini-Mental-Status-Test, n= Anzahl der vorliegenden Testergebnisse der Subgruppen, CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
p- Wert mit Mann-Whitney-U-Test berechnet

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 4

Tabelle 5b: Erstuntersuchungswert in den Subgruppen Donepezil 10 mg/Tag und Rivastigmin 9,5 mg/Tag

	n=	Donepezil	n=	Rivastigmin	p-Wert
Wortliste Abrufen	41	2,0 ± 1,8 (0-7)	26	2,4 ± 2,0 (0-7)	0,431

Legende Tabelle 5b: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), n= Anzahl der vorliegenden Testergebnisse der Subgruppen
p- Wert mit Mann-Whitney-U-Test berechnet

Tabelle nach Ortner et al. 2020b Supplementary Table 4

3.2 Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Medikamentenspiegel

3.2.1 Veränderung der kognitiven Leistung

Als Maß für die Veränderung der kognitiven Leistung unter Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren wurde jeweils die Differenz der Punktwerte der CERAD-NAB Subtests bei Erst- und Zweituntersuchung gebildet. Ein negativer Wert stand hierbei für eine Verschlechterung in dem jeweiligen Subtest. Es zeigte sich eine deutliche Variabilität in der klinischen Wirksamkeit. In beiden Gruppen kam es sowohl zu numerischen Verbesserungen als auch zu Verschlechterungen innerhalb der einzelnen Subtests. Insgesamt ergab sich zwischen den beiden Gruppen jedoch weder in den Gesamtgruppen noch in den Subgruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der kognitiven Entwicklung (siehe Tabelle 6a und 6b) (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b).

Tabelle 6a: Absolute Differenzen der CERAD-NAB Ergebnisse bei EU und ZU

	n=	Donepezil	n=	Rivastigmin	p-Wert
Verbale Flüssigkeit	47	-0,9 ± 3,75 (-11-7)	28	-1,93 ± 4,05 (-11-9)	0,240
Boston Naming Test	47	0,0 ± 1,53 (-4-4)	28	-0,5 ± 1,86 (-4-5)	0,176
MMST	48	0,5 ± 3,31 (-9-6)	28	0,0 ± 2,59 (-7-8)	0,204
Wortliste Lernen	47	0,9 ± 3,23 (-7-10)	26	0,5 ± 3,24 (-7-6)	0,848
Figuren Abzeichnen	47	0,3 ± 1,34 (-3-4)	26	0,6 ± 1,68 (-4-5)	0,394
Wortliste Abrufen	47	0,5 ± 1,46 (-2 - 4)	26	0,2 ± 1,42 (-2-3)	0,362
Diskriminabilität	47	2,5 ± 10,93 (-20-20)	26	2,9 ± 11,85 (-20-25)	0,944
Figuren Abrufen	47	-0,5 ± 2,59 (-7-5)	26	0,5 ± 2,3 (-5-5)	0,148
CERAD-Summenwert	47	0,9 ± 6,85 (-12-15)	26	-0,7 ± 6,37 (-11-13)	0,258
Uhrentest	43	-0,2 ± 0,84 (-3-1)	21	0,2 ± 1,25 (-3-2)	0,125

Legende Tabelle 6a: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), EU= Erstuntersuchung, MMST= Mini-Mental-Status-Test, n= Anzahl der vorliegenden Testergebnisse der Subgruppen, ZU= Zweituntersuchung, CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease

p- Wert mit Mann-Whitney-U-Test berechnet

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 15

Tabelle 6b: Absolute Differenz der CERAD-NAB Ergebnisse bei EU und ZU in den Subgruppen Donepezil 10 mg/Tag und Rivastigmin 9,5 mg/Tag

	n=	Donepezil	n=	Rivastigmin	p-Wert
Wortliste Abrufen	41	0,4 ± 1,5 (-2-4)	25	0,2 ± 1,4 (-2-3)	0,384

Legende Tabelle 6b: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), n= Anzahl der vorliegenden Testergebnisse der Subgruppen, ZU= Zweituntersuchung, CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease

p- Wert mit Mann-Whitney-U-Test berechnet

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary table 4

3.2.2 Analyse der Medikamentenspiegel

Die Analyse der Serumkonzentrationen wurde mittels Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt. Für Donepezil und Rivastigmin wurden die in Tabelle 7 dargestellten Werte gemessen. Auffällig war die sehr hohe Varianz der gemessenen Medikamentenspiegel unter Medikation mit 10 mg Donepezil von 242 ng²/ml², die sich signifikant von der Varianz unter Rivastigmin unterschied (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b).

Tabelle 7: Tagesdosis, Medikamentenspiegel, Varianz der Medikamentenspiegel, der Donepezil- und Rivastigmingruppe

	Donepezil	Rivastigmin	p-Wert
Tagesdosis: Anzahl (n) #	15 mg:1; 10 mg:41, 5 mg:6	9,5 mg:26, 4,6 mg:2	
Medikamentenspiegel in ng/ml #	38,9 ± 16,50 (12,95-87,55)	6,2 ± 5,10 (0-17,50)	
Medikamentenspiegel in ng/ml *#: (bei Donepezil 10 mg/Tag bzw. Rivastigmin 9,5 mg/Tag)	41,2 ± 15,56 (18,81-87,55)	6,5 ± 5,14 (0,47-17,50)	
Varianz der Medikamentenspiegel in ng ² /ml ² ** (bei Donepezil 10 mg/Tag bzw. Rivastigmin 9,5mg/Tag)	242,0	26,5	<0,001 ^a
Variationskoeffizient der Medikamentenspiegelmessungen #	5,2 ± 2,44 (0,57-10,32)	5,9 ± 3,75 (1,05-17,41)	0,775 ^b
Variationskoeffizient der Medikamentenspiegelmessungen * (bei Donepezil 10 mg/Tag bzw. Rivastigmin 9,5mg/Tag)	5,1±2,58 (0,57-10,32)	5,6±3,61 (1,00-17,40)	0,990 ^b

Legende Tabelle 7: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), CYP-Inh.= CYP-Inhibitoren, k.A.= keine Angaben, Pat.= Patienten,

^a mit F Test berechnet, ^b mit Mann-Whitney-U-Test berechnet

mit * gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020b, Table 2

mit # gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020a, Table 2

Da sich in den folgenden Analysen ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Höhe des Donepezilspiegels gezeigt hat, wurden die Werte für die 23 männlichen und 25 weiblichen Patienten mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Es zeigten sich signifikant höhere Spiegel für das weibliche Geschlecht (p=0,021) (Ortner et al. 2020a). Der direkte Vergleich zwischen den 20 weiblichen und 21 männlichen Patienten mit

der gleichen Tagesdosis Donepezil (10 mg/Tag) zeigte diesen Effekt noch deutlicher ($p=0,004$) (Ortner et al. 2020b). Die BMI Werte von 20 männlichen und 22 weiblichen Patienten unterschieden sich nicht ($p=0,663$), das absolute Körpergewicht unterschied sich jedoch wie zu erwarten signifikant ($p<0,001$) (siehe Tabelle 8) (Ortner et al. 2020a).

Tabelle 8: Geschlechterunterschiede in der Donepezilgruppe: Medikamentenspiegel, BMI und Körpergewicht

	weiblich	männlich	p-Wert
Donepezilspiegel in ng/ml #	44,2 ± 18,44 (14,85-87,55)	33,1 ± 12,0 (12,95-56,65)	0,021 ^b
Donepezilspiegel in ng/ml #* (bei 10 mg/Tag)	48,0 ± 16,83 (23,40-87,55)	34,8 ± 11,17 (18,75-56,65)	0,004 ^b
BMI in kg ² /m ² #	24,0 ± 3,79 (18,6-34,5)	23,8 ± 2,33 (17,2-26,5)	0,762 ^b
BMI in kg ² /m ² * (bei Pat. mit Donepezil 10 mg/Tag)	23,8 ± 3,7 (18,6-34,5)	23,8 ± 2,4 (17,2-26,5)	0,663 ^b
Körpergewicht in kg #	64,8 ± 9,1 (50-83)	74,7 ± 5,9 (60-83)	<0,001 ^b
Körpergewicht in kg * (bei Pat. mit Donepezil 10 mg/Tag)	64,03 ± 7,8 (50-83)	74,4 ± 5,9 (60-83)	<0,001 ^b

Legende Tabelle 8: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), BMI= Body-Mass-Index, Pat.= Patienten,

^b mit Mann-Whitney-U-Test berechnet

mit * gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020b, Table 3

mit # gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020a, Table 3

Für Rivastigmin konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Medikamentenspiegeln der männlichen und der weiblichen Patienten, auch nicht derer mit einer Tagesdosis von 9,5 mg/Tag festgestellt werden. Mit einer Tagesdosis von 9,5 mg/24 Std. flossen hier Daten 16 männlicher und 10 weiblicher Patienten in die Analyse ein, in der Gesamtstichprobe waren es die Daten von 16 männlichen und 12 weiblichen Patienten. Die BMI-Werte in der Gesamtstichprobe mit 15 männlichen und 10 weiblichen Patienten unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,144$), das absolute Körpergewicht

jedoch schon ($p=0,012$) (Ortner et al. 2020a). In der Subgruppe mit Rivastigmin 9,5 mg/Tag zeigte sich sowohl zwischen dem absoluten Körpergewicht als auch zwischen dem BMI der 15 männlichen und 9 weiblichen Patienten ein signifikanter Unterschied ($p=0,044$ bzw. $p=0,050$) (Ortner et al. 2020b) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Geschlechterunterschiede in der Rivastigmingruppe: Medikamentenspiegel, BMI und Körpergewicht

	weiblich	männlich	p-Wert
Rivastigminspiegel in ng/ml #	5,7 ± 5,02 (0,47-16,90)	6,6 ± 5,28 (1,85-17,50)	0,698
Rivastigminspiegel in ng/ml (bei 9,5 mg/Tag)*	6,39 ± 5,19 (0,47-16,90)	6,6 ± 5,28 (1,85-17,50)	1,0
BMI in kg ² /m ² #	22,5 ± 4,92 (16,50-30,90)	24,6 ± 2,59 (19,50-27,80)	0,144
BMI in kg ² /m ² * (bei Pat. mit 9,5mg/Tag)	21,6 ± 4,5 (16,5-30,9)	24,6 ± 2,59 (19,5-27,8)	0,050
Körpergewicht in kg #	60,2 ± 11,53 (47-80)	74,1 ± 12,07 (50-90)	0,012
Körpergewicht in kg * (bei Pat. mit 9,5mg/Tag)	58,4 ± 10,7 (47-80)	74,1 ± 12,1 (50-90)	0,004

Legende Tabelle 9: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), BMI= Body-Mass-Index, Pat.= Patient(en), p-Wert mit Mann-Whitney-U-Test berechnet mit * gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020b, Supplementary table 5 mit # gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 5

Für eine weitere Analyse wurden die Donepezil- und Rivastigmin-Patientenkollektive in Subgruppen, bestehend aus dem Drittel der Patienten mit der niedrigsten Serumkonzentration („niedrige Serumkonzentration“) und aus dem Drittel der Patienten mit der höchsten Serumkonzentration („hohe Serumkonzentration“) innerhalb der jeweiligen Medikamentengruppe unterteilt.

Die demographischen Daten dieser Subgruppen sind den Tabellen 10 und 11 zu entnehmen (Ortner et al. 2020b).

In der Donepezilgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung: Die männlichen Patienten waren signifikant häufiger in der Gruppe der niedrigen Serumkonzentration, die weiblichen Patientinnen häufiger in der Gruppe der hohen Serumkonzentration vertreten ($p= 0,008$) (Ortner et al. 2020b).

Tabelle 10: Beschreibung der Donepezil-Subgruppen mit hoher bzw. niedriger Serumkonzentration unter 10 mg Tagesdosis: demographische Daten, Zeitangaben, Gewicht, Komedikation, Medikamentenspiegel, Ergebnis Subtest WL Abrufen

	niedrige Serumkonzentration	hohe Serumkonzentration	p- Wert
Anzahl	14	14	
Geschlecht männlich:weiblich [%]	11 : 3 (79% : 21%)	4 : 10 (29% : 71%)	0,008 ^a
Alter in Jahren	69,9 ± 10,2 (53-88)	74,3 ± 9,4 (54-85)	0,244 ^b
Zeit EU bis ZU in Tagen	226,7 ± 87,7 (96-441)	214,2 ± 63,9 (131-325)	0,839 ^c
Einnahmedauer ChE-I in Monaten	5,9 ± 3,3 (3-13)	5,6 ± 2,0 (3-10)	0,839 ^c
Anzahl Patient mit Komedikation mit CYP2D6- Inhibitoren	2 (14%) (2x Citalopram)	4 (29%) (3x Citalopram; 1x Carvedilol)	0,357 ^a
Anzahl Patient mit Komedikation mit CYP2D6- Induktoren	-	-	-
Gewicht in kg	70,2 ± 9,1 (50-83) n=13	68,6 ± 9,1 (53-83) n=13	0,650 ^c
BMI in kg/m ²	22,9 ± 2,9 (17,2-26,2) N=13	24,1 ± 3,7 (19,7-34,5) N=13	0,650 ^c
Gendosis	1,3 ± 0,6 (0,5-2)	1,0 ± 0,6 (0-2)	0,128 ^c
Medikamentenspiegel in ng/ml	26,76 ± 4,14 (18,75-31,45)	58,82 ± 11,79 (46,90-87,55)	<0,001 ^c
Varianz der Medika- mentenspiegel in ng ² /ml ²	17,16	138,93	<0,001 ^d
Variationskoeffizient der Medikamen- spiegelmessungen	5,47 ± 3,01 (1,46-10,32)	5,21 ± 2,26 (0,77-9,09)	0,910 ^c
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme in Std.	21,0 ± 2,6 (14-25)	22,6 ± 1,9 (19-26)	0,050 ^c
Wortliste Abrufen bei EU	2,3 ± 1,7 (0-5)	1,4 ± 1,6 (0-5)	0,164 ^c
Differenz Wortliste Abrufen EU zu ZU	0,1 ± 2,0 (-2-4)	0,4 ± 1,6 (-1-2)	0,482 ^c

Legende Tabelle 10: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), n= Anzahl der vorliegenden Testergebnisse der Subgruppen, EU= Erstuntersuchung, ZU= Zweituntersuchung, BMI= Body-Mass-Index, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, Std.= Stunden

^a mit Chi-Quadrat Test berechnet, ^b mit T-Test berechnet, ^c mit Mann-Whitney-U-Test berechnet, ^d mit F-Test berechnet

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table 6

Tabelle 11: Beschreibung der Rivastigmin-Subgruppen mit hoher bzw. niedriger Serumkonzentration unter 9,5 mg Tagesdosis: demographische Daten, Zeitangaben, Gewicht, Komedikation, Medikamentenspiegel, Ergebnis Subtest WL Abrufen

	niedrige Serumkonzentration	hohe Serumkonzentration	p- Wert
Anzahl	9	9	-
Geschlecht männlich:weiblich [%]	6 : 3 (67% : 33%)	5 : 4 (56% : 44%)	0,629 ^a
Alter in Jahren	73,6 ± 4,6 (69-82)	70,6 ± 7,7 (53-78)	0,329 ^b
Zeit EU bis ZU in Tagen	248,6 ± 99,7 (122-442)	215,7 ± 40,7 (164-259)	0,666 ^c
Einnahmedauer ChE-I in Monaten	6,0 ± 2,6 (4-12)	5,4 ± 1,7 (3-8)	0,931 ^c
Gewicht in kg	74,9 ± 10,8 (59-89) N=8	63,6 ± 15,9 (47-84)	0,139 ^c
BMI in kg/m ²	25,7 ± 2,7 (22,6-30,9) N=8	22,1 ± 4,3 (16,5-27,7)	0,074 ^c
Medikamentenspiegel in ng/ml	2,67 ± 1,01 (0,47-3,62)	12,50 ± 4,46 (0,47-3,62)	<0,001 ^c
Varianz der Medikamen- tenspiegel in ng ² /ml ²	1,01	19,10	<0,001 ^d
Variationskoeffizient der Medikamentenspiegel- messungen	5,88 ± 4,62 (2,54-17,40)	5,28 ± 3,82 (1,00-10,99)	0,863 ^c
Zeit seit letzter ChE-I Ein- nahme in Std.	23,6 ± 4,1 (15-28)	24,4 ± 1,6 (22-27)	0,931 ^c
Wortliste Abrufen bei EU	2,1 ± 2,7 (0-7)	3,1 ± 2,1 (0-6)	0,297 ^c
Differenz Wortliste Abru- fen EU zu ZU	0 ± 1.6 (-2-2)	0.8 ± 1.3 (0-3)	0.161 ^c

Legende Tabelle 11: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), N= Anzahl der vorliegenden Testergebnisse der Subgruppen, EU= Erstuntersuchung, ZU= Zweituntersuchung, BMI= Body-Mass-Index, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, Std.= Stunden

^a mit Chi-Quadrat Test berechnet, ^b mit T-Test berechnet, ^c mit Mann-Whitney-U-Test berechnet, ^d mit F-Test berechnet

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table 6

3.2.3 Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Medikamentenspiegel

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Höhe des Medikamentenspiegels und der klinischen Wirksamkeit in unserer Studie nachzuweisen, wurden konsequente Regressionsanalysen der einzelnen kognitiven Tests sowie des CERAD-Summenwerts durchgeführt.

In der Donepezilgruppe konnten für die Subtests Verbale Flüssigkeit, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität und Uhrentest signifikante Regressionsmodelle nachgewiesen werden. Der Regressionskoeffizient des Medikamentenspiegels trug jedoch nie signifikant zur Vorhersage des jeweiligen kognitiven Subtests (abhängige Variable) bei (siehe Tabelle 12a) (Ortner et al. 2020a). In der Subgruppe unter der Zieltagesdosis von 10 mg Donepezil wurde das Regressionsmodell zum Subtest Wortliste Abrufen ebenfalls signifikant, jedoch auch hier ohne signifikanten Einfluss des Medikamentenspiegels (siehe Tabelle 12b) (Ortner et al. 2020b).

In der Rivastigmingruppe konnte für den Subtest Wortliste Abrufen sowohl ein signifikantes Regressionsmodell ($p=0,043$) als auch ein signifikanter Einfluss des Medikamentenspiegels ($\beta=0,465$; $p=0,018$) nachgewiesen werden. Das Modell erklärte 26,9 % der Variabilität der kognitiven Veränderung (korrigiertes $R^2=0,269$).

Weitere signifikante Regressionsmodelle ergaben sich für die abhängigen Variablen Verbale Flüssigkeit und Diskriminabilität ohne, dass die Variable Medikamentenspiegelsignifikant zur Varianzaufklärung beitrug (siehe Tabelle 13) (Ortner et al. 2020a).

Die Tabellen für die univariaten Modelle sind im Anhang zu finden (siehe Tabelle 24 und 25).

Tabelle 12a: Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Donepezilspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren

		Medika- menten- spiegel	EU-Wert	Zeit EU bis ZU	Ge- schlecht*	Alter	Modell korr. R ²	Modell p-Wert
Verbale Flüssigkeit	Beta	-0,102	-0,561	-0,006	0,040	-0,003	0,236	0,006
	p-Wert	0,474	<0,001	0,967	0,784	0,982		
Boston Naming Test	Beta	-0,025	-0,373	-0,028	0,152	0,105	0,087	0,119
	p-Wert	0,874	0,014	0,847	0,342	0,481		
MMST	Beta	-0,006	-0,213	-0,286	0,069	0,031	0,035	0,265
	p-Wert	0,969	0,164	0,061	0,665	0,835		
Wortliste Lernen	Beta	0,171	-0,270	-0,309	0,257	-0,080	0,114	0,075
	p-Wert	0,267	0,080	0,038	0,116	0,579		
Figuren Abzeichnen	Beta	0,020	-0,176	-0,292	0,052	0,161	0,032	0,280
	p-Wert	0,903	0,275	0,058	0,763	0,286		
Wortliste Abrufen	Beta	0,029	-0,501	-0,145	0,108	-0,127	0,242	0,005
	p-Wert	0,843	0,001	0,301	0,464	0,340		
Diskrimina- bilität	Beta	-0,076	-0,463	0,255	0,083	-0,030	0,145	0,041
	p-Wert	0,621	0,003	0,075	0,597	0,830		
Figuren Abrufen	Beta	-0,240	-0,431	0,131	0,186	0,076	0,090	0,113
	p-Wert	0,132	0,012	0,380	0,273	0,603		
CERAD- Summenwert	Beta	0,018	-0,325	-0,121	0,196	0,006	0,016	0,351
	p-Wert	0,913	0,039	0,425	0,247	0,967		
Uhrentest	Beta	0,301	-0,116	-0,413	-0,067	-0,080	0,168	0,036
	p-Wert	0,060	0,469	0,009	0,695	0,587		

Legende Tabelle 12a: CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease,
 EU= Erstuntersuchung, korr.= korrigiertes, MMST= Mini-Mental-Status-Test, ZU= Zweituntersuchung,
 * 1= weiblich, 2=männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 16

Tabelle 12b: Subgruppe mit Tagesdosis 10 mg Donepezil: Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Donepezilspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren

		Medika- menten- spiegel	EU- Wert	Zeit EU bis ZU	Ge- schlecht *	Alter	Modell korr. R²	Modell p-Wert
Wortliste Abrufen	Beta	0,094	-0,445	-0,131	0,160	-0,156	0,169	0,041
	p-Wert	0,571	0,008	0,385	0,342	0,307		

Legende Tabelle 12b: EU= Erstuntersuchung, ZU= Zweituntersuchung, korr.= korrigiertes, * 1= weiblich, 2=männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table13

Tabelle 13a: Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Rivastigminspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren

		Medikamentenspiegel	EU-Wert	Zeit EU bis ZU	Geschlecht*	Alter	Modell korr. R ²	Modell p-Wert
Verbale Flüssigkeit	Beta	0,259	-0,608	-0,007	0,067	-0,404	0,275	0,031
	p-Wert	0,149	0,004	0,967	0,697	0,028		
Boston Naming Test	Beta	-0,102	-0,439	-0,159	0,121	0,004	0,076	0,249
	p-Wert	0,602	0,049	0,403	0,534	0,985		
MMST	Beta	0,059	0,112	-0,100	0,177	0,154	-0,141	0,888
	p-Wert	0,789	0,642	0,642	0,413	0,492		
Wortliste Lernen	Beta	0,111	-0,321	-0,038	0,084	0,013	-0,099	0,737
	p-Wert	0,619	0,180	0,868	0,705	0,953		
Figuren Abzeichnen	Beta	-0,105	-0,526	-0,090	0,088	-0,192	0,174	0,115
	p-Wert	0,573	0,010	0,630	0,650	0,315		
Wortliste Abrufen	Beta	0,465	-0,655	0,276	0,228	-0,183	0,269	0,043
	p-Wert	0,018	0,004	0,153	0,224	0,317		
Diskriminabilität	Beta	0,235	-0,828	0,150	0,063	-0,348	0,357	0,014
	p-Wert	0,172	<0,001	0,411	0,713	0,067		
Figuren Abrufen	Beta	0,347	-0,476	0,060	0,273	-0,151	0,058	0,299
	p-Wert	0,102	0,051	0,764	0,203	0,492		
CERAD-Summenwert	Beta	0,128	-0,436	-0,187	0,090	-0,265	0,111	0,199
	p-Wert	0,530	0,067	0,381	0,658	0,199		
Uhrentest	Beta	-0,184	-0,520	-0,124	-0,244	0,294	0,308	0,057
	p-Wert	0,343	0,018	0,538	0,246	0,162		

Legende Tabelle 13a: CERAD= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease, EU= Erstuntersuchung, korr.= korrigiertes, MMST= Mini-Mental-Status-Test, ZU= Zweituntersuchung, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 17

Tabelle 13b: Subgruppe mit Tagesdosis 9,5 mg Rivastigmin : Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Rivastigminspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren

		Medika- menten- spiegel	EU- Wert	Zeit EU bis ZU	Ge- schlecht *	Alter	Modell korr. R ²	Modell p-Wert
Wortliste Abrufen	Beta	0,472	-0,622	0,281	0,244	-0,194	0,267	0,049
	p-Wert	0,019	0,006	0,155	0,199	0,297		

Legende Tabelle 13b: EU= Erstuntersuchung, ZU= Zweituntersuchung, korr.= korrigiertes, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table13

In einem weiteren Modell für den Subtest Wortliste Abrufen wurde statt dem Medikamentenspiegel die Zuordnung zu den Gruppen mit hoher bzw. niedriger Serumkonzentration (jeweils höchstes, bzw. niedrigstes Drittel) als unabhängige Variable in die Regressionsanalyse mitaufgenommen.

Hier zeigte sich in der Donepezilgruppe unter der Tagesdosis 10 mg kein signifikanter Einfluss einer hohen oder niedrigen Serumkonzentration ($p=0,814$). Das Regressionsmodell wurde insgesamt schlechter ($p=0,208$, korr. R^2 0,096).

In der Rivastigmingruppe unter 9,5 mg Tagesdosis konnte weiterhin ein signifikanter Einfluss einer hohen bzw. niedrigen Serumkonzentration gezeigt werden ($\beta=0,542$, $p=0,035$). Jedoch verschlechterte sich auch hier das Modell insgesamt und wurde nicht mehr statistisch signifikant ($p= 0,098$) (siehe Tabelle 14) (Ortner et al. 2020b).

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und hoher/niedriger Serumkonzentration in den Subgruppen mit Donepezil 10 mg/Tag bzw. Rivastigmin 9,5 mg/Tag: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und hoher/niedriger Serumkonzentration sowie weiteren Einflussfaktoren

		hohe/ niedrige Serum- konzent- ration	EU- Wert	Zeit EU bis ZU	Ge- schlecht *	Alter	Modell korr. R ²	Modell p-Wert
Wortliste Abrufen Donepezil	Beta	0,055	-0,447	-0,102	0,114	-0,171	0,096	0,208
	p-Wert	0,814	0,044	0,597	0,634	0,415		
Wortliste Abrufen Rivastigmin	Beta	0,542	-0,711	0,503	0,392	-0,211	0,294	0,098
	p-Wert	0,035	0,014	0,044	0,110	0,357		

Legende Tabelle 14: EU= Erstuntersuchung, ZU= Zweituntersuchung, korr.= korrigiertes, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table 14

3.3 Zusammenhang zwischen Gendosis und Donepezilspiegel

3.3.1 Genotypisierung und Gendosis

Es wurden bei 47 Patienten der Donepezilgruppe eine Genotypisierung durchgeführt und auf die wichtigsten funktionellen Polymorphismen des CYP2D6-Gens untersucht. Tabelle 15a gibt eine Übersicht über die getesteten Allele, deren zugeordnete Einzelgendosis und die Allelfrequenz im getesteten Patientenkollektiv (Ortner et al. 2020a). In Tabelle 15b findet sich eine Übersicht über die Ergebnisse in der zur Vorabpublikation verwendeten Subgruppe mit einer Tagesdosis von 10 mg Donepezil (Ortner et al. 2020b).

Tabelle 15a: Übersicht über alle getesteten Allele, deren zugeordnete Gendosis, Anzahl und Allelfrequenz im gesamten Patientenkollektiv

Allel	*1	*1 x2	*3	*4	*4 x2	*5 (Del)	*6	*9	*10	*41	Duplika- tion *1
Einzel- gendosis	1	2	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	2
Anzahl	37	11	1	24	1	4	1	1	2	11	1
Allel- frequenz	0,387	0,118	0,011	0,258	0,011	0,043	0,011	0,011	0,021	0,118	0,011

Legende Tabelle 15a: Del= Deletion

Tabelle nach Ortner et al. 2020°, Supplementary Table 6

Tabelle 15b: Übersicht über alle getesteten Allele, deren zugeordnete Gendosis, Anzahl und Allelfrequenz in einer Subgruppe mit Tagesdosis 10 mg

Allel	*1	*3	*4	*5 (Del)	*6	*9	*10	*41	Duplikation *1
Einzelgendosis	1	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	2
Anzahl	40	1	23	3	1	1	2	9	0
Allelfrequenz	0,500	0,013	0,288	0,038	0,013	0,013	0,025	0,113	-

Legende Tabelle 15b: Del= Deletion

Tabelle nach Ortner et al. 2020b; Supplementary Table7

Die Patienten konnten anhand der phänotypischen Stoffwechsellistung in poor metabolizer (PM), intermediate metabolizer (IM), extensive metabolizer (EM) und ultrarapid metabolizer (UM) eingeteilt werden. Durch Addition der Einzelgendosen beider Allele eines Patienten erhielten wir eine semiquantitative Gesamtgendosis. Anhand der Gesamtgendosis konnte die große Gruppe der extensive metabolizer noch genauer unterteilt werden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Gendosen, Metabolisierungstypen und deren absolute Anzahl in der gesamten Donepezilgruppe

Gesamtgendosis	0	0,5	1	1,5	2	>2
Metabolisierungstyp	PM	IM	EM	EM	EM	UM
Anzahl gesamt #	2	8	19	6	11	1
Anzahl in Subgruppe mit 10 mg Tagesdosis *	2	8	16	4	10	0

Legende Tabelle 16: EM= extensive metabolizer, IM= intermediate metabolizer, PM= poor metabolizer, UM= ultrarapid metabolizer

mit * gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020b, Supplementary Table1

mit # gekennzeichnete Daten sind entnommen aus Ortner et al. 2020a, Supplementary Table1

Die mittlere Gendosis \pm SD in der gesamten Studienpopulation betrug $1,2 \pm 0,58$. Insgesamt konnten 36 Patienten als extensive metabolizer (EM) eingestuft werden und hatten somit eine normale Stoffwechselaktivität. Ein Patient wurde als ultrarapid metabolizer identifiziert. Da die genaue Anzahl der Duplikationen nicht bestimmt wurde, erhielt er für die weitere statistische Auswertung die Gendosis 3. Weitere Häufigkeiten der Stoffwechseltypen sind Tabelle 16 zu entnehmen (Ortner et al. 2020a).

3.3.2 Zusammenhang zwischen Genetik und Donepezilspiegel

Um mögliche Einflüsse auf die Höhe des Donepezilspiegels zu finden, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde der Medikamentenspiegel festgelegt. Unabhängige Variablen waren zunächst Metabolisierungstyp, Tagesdosis, Komedikation mit CYP2D6-Inhibitoren, Alter, Geschlecht, Dauer der Medikamenteneinnahme und Zeit zwischen letzter ChE-I Einnahme und Blutentnahme.

Dieses Modell war statistisch signifikant (p -Wert $<0,001$) und erklärte 48,2 % der Variabilität des Medikamentenspiegels. Ein signifikanter Einfluss des Metabolisierungstyps auf die Höhe des Medikamentenspiegels konnte nachgewiesen werden ($\beta=-0,311$; p -Wert $=0,013$). Weitere signifikante Einflüsse lagen vor (siehe Tabelle 17) (Ortner et al. 2020a).

Tabelle 17: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe mit n=47

	Beta	p-Wert
Metabolisierungstyp	-0,311	0,013
Tagesdosis	0,385	0,002
CYP2D6-Inhibitoren	0,246	0,033
Alter	0,144	0,203
Geschlecht*	-0,511	$<0,001$
Einnahmedauer ChE-I	0,217	0,079
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	0,040	0,733

Legende Tabelle 17: ChE-I= Cholinesterase-Inhibitoren, n= Anzahl, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 9

Um die Variabilität des Medikamentenspiegels möglicherweise noch genauer aufzuklären wurde in die folgende Regressionsanalyse statt des Metabolisierungstyps die Tagesdosis als unabhängige Variable aufgenommen.

Dieses Modell war statistisch signifikant (p -Wert $<0,001$) und erklärte 47,3 % der Variabilität des Medikamentenspiegels. Ein signifikanter Einfluss der Tagesdosis auf die

Höhe des Medikamentenspiegels konnte nachgewiesen werden ($\beta=-0,342$; p-Wert=0,019). Weitere signifikante Einflüsse lagen wie bereits bei der Voranalyse vor (siehe Tabelle 18) (Ortner et al. 2020a).

Es ergaben sich in der statistischen Auswertung keine Hinweise auf signifikante Interaktionen, die Güte der Modelle verbesserte sich durch Aufnahme von Interaktionstermen nicht. Eine Tabelle der zugehörigen univariaten Regressionsanalysen ist im Anhang zu finden (siehe Tabelle 27).

Tabelle 18: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe mit n=47

	Beta	p-Wert
Gendosis	-0,342	0,019
Tagesdosis	0,378	0,003
CYP2D6-Inhibitoren	0,213	0,071
Alter	0,160	0,165
Geschlecht*	-0,532	<0,001
Einnahmedauer ChE-I	0,285	0,038
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	-0,016	0,900

Legende Tabelle 18: ChE-I= Cholinesterase-Inhibitoren, n= Anzahl, * 1= weiblich, 2= männlich
Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Table 4

Der deutliche Geschlechterunterschied ($\beta=-0,532$; p-Wert<0,001) könnte eine Scheinkorrelation, bedingt durch Gewichtsunterschiede, sein. Zur Kontrolle dieser möglichen Scheinkorrelation wurde in einer weiteren linearen Regressionsanalyse daher zusätzlich zu den eben erwähnten unabhängigen Variablen der BMI bzw. das Körpergewicht in kg, vorhanden bei einer Teilstichprobe von n= 41, mit in das Modell aufgenommen. Beide Modelle waren signifikant (p-Werte<0,001) und erklärten jeweils 43,4% bzw. 43,9 % der Variabilität des Donepezilspiegels. Die beobachteten Effekte waren vergleichbar mit denen der vorherigen Analyse. Die Gendosis zeigte im Modell mit BMI als unabhängige Variable knapp keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Medikamentenspiegels ($\beta=-0,316$; p=0,050). Im Modell mit dem Körpergewicht war

weiterhin ein signifikanter Einfluss der Gendosis auf die Höhe des Medikamentenspiegels nachzuweisen ($\beta=-0,341$; $p=0,034$). Weder die Variable BMI noch die Variable Körpergewicht trug signifikant zur Varianzaufklärung bei ($p=0,304$ bzw. $p=0,248$) (siehe Tabelle 19a und 20a) (Ortner et al. 2020a).

Auch in den Analysen der Subgruppe mit einer Tagesdosis von 10 mg Donepezil ($n=37$) blieben sowohl das Modell mit BMI als auch das Modell mit dem Körpergewicht signifikant ($p=0,005$), erklärten jedoch nur noch 34,9 % bzw. 35,1 % der Variabilität des Medikamentenspiegels. Die Gendosis verhielt sich wie in den vorherigen Analysen mit dem gesamten Patientenkollektiv der Donepezilgruppe ($p=0,061$, $\beta= -0,354$ im BMI Modell). Im Modell mit dem Körpergewicht zeigte die Gendosis weiterhin einen signifikanten Einfluss, hier erklärte sie einen leicht erhöhten Anteil der Varianz $p=0,343$, $\beta= -0,375$ im Vergleich zur Voranalyse mit der gesamten Donepezilgruppe. Bezüglich der Variablen BMI und Körpergewicht ergaben sich keine Änderungen im Vergleich zu den Voranalysen und somit weiterhin kein signifikanter Einfluss auf die Höhe des Donepezilspiegels ($p=0,372$ bzw. $p=0,343$) (siehe Tabellen 19b und 20b) (Ortner et al. 2020b).

Tabelle 19a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe inkl. BMI mit $n=41$

	Beta	p-Wert
Gendosis	-0,316	0,050
Tagesdosis	0,324	0,023
CYP2D6-Inhibitoren	0,237	0,072
Alter	0,170	0,183
Geschlecht*	-0,568	<0,001
Einnahmedauer ChE-I	0,348	0,025
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	-0,044	0,755
BMI	0,130	0,304

Legende Tabelle 19a: BMI= Body-Mass-Index, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, n= Anzahl, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 11

Tabelle 19b: Regressionsmodell Subgruppe Donepezil 10 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels inkl. BMI mit n=37

	Beta	p-Wert
Gendosis	-0,354	0,061
CYP2D6-Inhibitoren	0,240	0,112
Alter	0,195	0,187
Geschlecht*	-0,630	<0,001
Einnahmedauer ChE-I	0,327	0,035
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	-0,065	0,710
BMI	0,127	0,372

Legende Tabelle 19b: BMI= Body-Mass-Index, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, n= Anzahl, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table 10

Tabelle 20a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe inkl. Körpergewicht mit n=41

	Beta	p-Wert
Gendosis	-0,341	0,034
Tagesdosis	0,333	0,020
CYP2D6-Inhibitoren	0,226	0,084
Alter	0,170	0,182
Geschlecht*	-0,680	<0,001
Einnahmedauer ChE-I	0,367	0,020
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	-0,059	0,682
Körpergewicht	0,181	0,248

Legende Tabelle 20a: ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, n= Anzahl, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 10

Tabelle 20b: Regressionsmodell der Subgruppe Donepezil 10 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe inkl. Körpergewicht mit n=37

	Beta	p-Wert
Gendosis	-0,375	0,046
CYP2D6-Inhibitoren	0,229	0,126
Alter	0,195	0,186
Geschlecht*	-0,742	0,001
Einnahmedauer ChE-I	0,341	0,030
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	-0,079	0,650
Körpergewicht	0,171	0,343

Legende Tabelle 20b: ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, n= Anzahl, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Table 4

3.3.3 Explorative Analyse: Einflüsse auf die Höhe des Rivastigminspiegels

Zur Plausibilitätsprüfung wurde eine Regressionsanalyse in der Rivastigmingruppe durchgeführt, um auch hier mögliche Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels zu finden. Wie Tabelle 21 zu entnehmen ist, war das Regressionsmodell der relativ kleinen Stichprobe statistisch nicht signifikant (p-Wert=0,767, korr. $R^2=-0,112$) ebenso wie die Regressionskoeffizienten der aufgenommenen Variablen (Ortner et al. 2020a). Die Aufnahme der Variable BMI bzw. Körpergewicht als unabhängige Variable im Regressionsmodell erbrachte keine weiteren statistisch relevanten Erklärungen, weder in der gesamten Rivastigmingruppe, noch in der Subgruppe mit einer Tagesdosis von 9,5 mg (siehe Tabellen 22a+b und 23a+b) (Ortner et al. 2020b; Ortner et al. 2020a).

Tabelle 21: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Rivastigmingruppe mit n=28

	Beta	p-Wert
Tagesdosis	0,256	0,284
CYP2D6-Inhibitoren	0,190	0,475
Alter	-0,062	0,775
Geschlecht*	0,042	0,847
Einnahmedauer ChE-I	-0,061	0,823
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	0,248	0,266

Legende Tabelle 21: n= Anzahl, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 12

Tabelle 22a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Rivastigmingruppe mit n=25

	Beta	p-Wert
Tagesdosis	0,121	0,646
CYP2D6-Inhibitoren	0,088	0,773
Alter	-0,098	0,684
Geschlecht*	0,138	0,635
Einnahmedauer ChE-I	0,096	0,753
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	0,431	0,104
Körpergewicht	-0,275	0,351

Legende Tabelle 22a: n= Anzahl, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 13

Tabelle 22b: Regressionsmodell Subgruppe Rivastigmin 9,5 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels mit n=24

	Beta	p-Wert
CYP2D6-Inhibitoren	0,081	0,773
Alter	-0,098	0,684
Geschlecht*	0,138	0,635
Einnahmedauer ChE-I	0,096	0,753
Zeit seit letzter ChE-I Ein- nahme	0,432	0,104
Körpergewicht	-0,276	0,351

Legende Tabelle 22b: n= Anzahl, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, * 1= weiblich, 2= männlich
Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table 11

Tabelle 23a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Rivastigmingruppe mit n=25

	Beta	p-Wert
Tagesdosis	0,060	0,819
CYP2D6-Inhibitoren	0,148	0,625
Alter	-0,083	0,722
Geschlecht*	0,128	0,614
Einnahmedauer ChE-I	0,050	0,869
Zeit seit letzter ChE-I Ein- nahme	0,437	0,087
BMI	-0,366	0,186

Legende Tabelle 23a: n= Anzahl, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, * 1= weiblich, 2= männlich, BMI= Body-Mass-Index

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 14

Tabelle 23b: Regressionsmodell Subgruppe Rivastigmin 9,5 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels mit n=24

	Beta	p-Wert
CYP2D6-Inhibitoren	0,136	0,625
Alter	-0,083	0,722
Geschlecht*	0,125	0,614
Einnahmedauer ChE-I	0,050	0,869
Zeit seit letzter ChE-I Einnahme	0,438	0,087
BMI	-0,348	0,186

Legende Tabelle 23b: n= Anzahl, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor, * 1= weiblich, 2= männlich, BMI= Body-Mass-Index

Tabelle nach Ortner et al. 2020b, Supplementary Table 12

4. Diskussion

4.1 Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und dem Medikamentenspiegel

4.1.1 Veränderung der kognitiven Leistung

Die CERAD-NAB wurde bei unseren Patienten sowohl bei Erst- als auch bei Zweituntersuchung einige Monate später durchgeführt. Die Ergebnisse bei Erstuntersuchung unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 5a und b). Die Teilnehmer beider Gruppen waren also als vergleichbar krank zu betrachten. Anhand der Differenz der Ergebnisse der einzelnen Subtests bei Erst- und Zweituntersuchung konnte die Veränderung der kognitiven Leistung der Patienten abgeschätzt werden. In beiden Subgruppen kam es sowohl zu numerischen Verbesserungen, als auch zu Verschlechterungen in allen Subtests (siehe Tabelle 6a und b). Dies verdeutlicht, dass der Krankheitsverlauf individuell sehr unterschiedlich sein kann. Außerdem könnte es ein Hinweis auf interindividuell unterschiedlich gutes Therapieansprechen sein. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist diese Art der Wirkabschätzung beim einzelnen Patienten jedoch problematisch, da, aufgrund der über die Zeit zu erwartenden, durch das Voranschreiten der Krankheit bedingten, Verschlechterung, eine Wirkung des Medikaments auch bei Symptomprogredienz und somit kognitiver Verschlechterung, vorliegen kann (Deuschl und Maier 2016).

Die Veränderungen in allen Subtests waren zwischen der Donepezil- und der Rivastigmingruppe nicht signifikant (siehe Tabelle 6a und b) (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b). Trotz relativ kleiner Gruppengrößen bestätigt dieses Ergebnis den klinischen Eindruck, dass zwischen diesen beiden Medikamenten aus der Gruppe der Cholinesterase-Inhibitoren kein großer Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Kognition bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz zu bestehen scheint.

In einer Studie von Bullock et al. konnte ein besseres klinisches Ansprechen von Patienten <75 Jahren auf eine Therapie mit Rivastigmin als mit Donepezil nachgewiesen werden ($p < 0,05$) (Bullock et al. 2006). Dieses Ergebnis ist mit unseren Beobachtungen vereinbar, dass die β -Koeffizienten der Rivastigminspiegel in den linearen Regressionsanalysen höher waren als die der Donepezilspiegel. Jedoch unterschied sich die

Veränderung in den kognitiven Tests in den beiden bezüglich demographischer Variablen vergleichbaren Stichproben nicht signifikant, so dass wir in unseren kleinen Stichproben einen größeren Unterschied der klinischen Wirksamkeit dieser beiden Cholinesterase-Inhibitoren nicht bestätigen können (siehe Tabellen 12a und b, 13a und b) (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b).

4.1.2 Einfluss des Medikamentenspiegels auf Veränderung der kognitiven Leistung

In unseren Analysen für den Zusammenhang zwischen einer veränderten kognitiven Leistung und der Höhe des Medikamentenspiegels waren die Beta-Koeffizienten der Rivastigmingruppe insgesamt numerisch größer als in der Donepezilgruppe. Dies deutet bei den Stichproben, die hinsichtlich der demographischen Variablen und der Streuung in den kognitiven Tests vergleichbar sind, auf einen engeren Zusammenhang zwischen der Rivastigminkonzentration und der klinischen Wirkung hin.

In der Rivastigmingruppe wurde im Subtest Wortliste Abrufen ein signifikanter Einfluss der Höhe des Medikamentenspiegels auf die kognitive Veränderung der Patienten gezeigt ($p=0,018$, $\beta=0,465$) (siehe Tabelle 13a) (Ortner et al. 2020a). Die gleiche Analyse in der Donepezilgruppe brachte kein signifikantes Ergebnis, obwohl diese Patientengruppe größer war (siehe Tabelle 12a) (Ortner et al. 2020a). Ein möglicher Grund für das Fehlen von signifikanten Ergebnissen in anderen Subtests könnte die relativ kleine Größe der beiden Patientengruppen gewesen sein, aufgrund derer uns schwache Effekte (β -Koeffizienten $<0,4$) der Medikamentenspiegel auf die Veränderung in den kognitiven Tests entgangen sind.

Während diese Studie nach unserem Kenntnisstand die erste ist, die vergleichend die Wirkung der Plasmaspiegel von zwei Cholinesterase-Inhibitoren (Donepezil und Rivastigmin) auf die Veränderung der Kognition untersuchte, kamen vorherige Studien, die einen Zusammenhang der Medikamentenspiegel jeweils einer dieser Cholinesterase-Inhibitoren mit Veränderungen der kognitiven Leistungen untersuchten, zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Rogers et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Donepezilspiegel und der Veränderung im ADAS-Cog zeigen ($p<0,001$). Der Korrelationskoeffizient wurde nicht angegeben. Gleichzeitig fand er aber auch Hinweise auf einen Deckeneffekt der Hemmung der Acetylcholinesterase ab einer Donepezilkonzentration von 50 ng/ml im Plasma (Rogers et al. 1998a). Varsaldi et al. konnten in ihrer Studie

an 42 Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Donepezilkonzentration und der kognitiven Veränderung, gemessen mit dem CIBIC-plus Score und Veränderung im MMST, zeigen (Varsaldi et al. 2006). In einer Arbeit von Yang et al. mit 37 Patienten konnte gezeigt werden, dass ein höherer Donepezilspiegel signifikant mit einer Verbesserung des Langzeitgedächtnisses, hier gemessen mit Hilfe des Cognitive Ability Screening Instrument (CASI), assoziiert war ($p=0,045$). Die Donepezilkonzentration in der Patientengruppe mit Verbesserung des Langzeitgedächtnisses war $75,14 \pm 32,16$ ng/ml, während sie in der Patientengruppe, die sich klinisch verschlechterte $41,11 \pm 23,95$ ng/ml betrug ($p=0,013$) (Yang et al. 2013). Coin et al. berichteten in ihrer Studie mit 54 Patienten unter einer Donepeziltherapie mit 10 mg/Tag von einem signifikanten Zusammenhang zwischen Plasmaspiegeln und Veränderung im MMST 9 Monate nach der Erstuntersuchung ($r^2=0,14$; $p=0,006$) (Coin et al. 2016).

Chou et al. konnten in ihrer Studie mit 53 Alzheimer-Demenz-Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen höheren Plasmaspiegeln von Rivastigmin und einem verbesserten oder unverändert erhaltenem Kurzzeitgedächtnis nachweisen ($p<0,05$) (Chou et al. 2012). In einer anderen Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rivastigminspiegel und kognitiven Veränderungen, hier gemessen mit der computerized neuropsychological test battery (CNTB), gefunden werden (Gobburu et al. 2001). Die von Gobburu et al. untersuchte Studienpopulation war allerdings sehr klein und bestand aus nur 18 Patienten. Somit könnte ein Power-Problem vorgelegen haben. In einer aktuellen Studie von Chen et al. konnte unter anderem ein signifikanter Einfluss des Rivastigminspiegels ($p=0,049$) und des MMST-Wertes bei EU ($p=0,010$) auf die Differenz der Ergebnisse des MMST bei Erst- und Zweituntersuchung nachgewiesen werden (Chen et al. 2017).

Allerdings ist natürlich nicht die gesamte Variabilität der klinischen Entwicklung durch die Höhe des Medikamentenspiegels bedingt. Viele Faktoren haben einen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Erkrankung, sodass dieser sich interindividuell sehr verschieden gestalten kann. Die Alzheimer-Demenz ist eine neurodegenerative Erkrankung, die unterschiedlich schnell voranschreitet. Darüber hinaus ist das Gehirn in sehr unterschiedlichem Ausmaß kompensationsfähig (Doody et al. 2010). Weitere

Faktoren, die laut Literatur einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben, sind unter anderem Erkrankungsalter, Geschlecht und Bildungsniveau (Herrmann et al. 2015).

4.1.3 Analyse der Medikamentenspiegel

Die Pharmakokinetik von Donepezil ist linear und proportional zur Dosis (Rogers und Friedhoff 1998). Jedoch fanden wir im Patientenkollektiv mit einer Tagesdosis von 10 mg eine außerordentlich hohe Varianz von 242 ng²/ml² (Mittelwert $41,2 \pm 15,56$ mg/ml) der gemessenen Medikamentenspiegel. In der Rivastigmingruppe lag die Varianz hingegen nur bei 26,5 ng²/ml² (Mittelwert $6,5 \pm 5,14$). Dieses Ergebnis verdeutlicht sehr eindrücklich, dass bei gleicher Dosis die Donepezilspiegel signifikant ($p < 0,001$) höheren Schwankungen unterlagen als die Rivastigminspiegel (siehe Tabelle 7) (Ortner et al. 2020a). Auch Hefner et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv eine mit unseren Ergebnissen vergleichbare hohe Varianz der Donepezilspiegel. Im Rahmen der Studie wurden bei 110 Patienten mit Alzheimer-Demenz, die Donepezil in einer Tagesdosis von 10 mg verabreicht bekamen, Serumkonzentrationen von 10-99 ng/ml gemessen (in unserer Studie 18,81-87,55 ng/ml) (Hefner et al. 2015). Coin et al. fanden bei 54 Patienten unter 10 mg Tagesdosis eine vergleichbar hohe Variabilität mit Plasmaspiegeln im Bereich von 10,0-105,9 ng/ml (Coin et al. 2016).

Laut unseren anfänglichen Überlegungen könnten unterschiedliche Metabolisierungsgeschwindigkeiten aufgrund von verschiedenen Polymorphismen im CYP2D6-Gen eine Erklärung für die hohe Varianz der Donepezilspiegel sein. Auch Hefner et al. kamen zu diesem Schluss, untersuchten in ihrer Studie diesen Zusammenhang allerdings nicht (Hefner et al. 2015). Coin et al. korrelierte lediglich den metabolischen Phänotyp, nicht jedoch den Genotyp mit den gemessenen Plasmaspiegeln. Ein signifikanter Einfluss konnte dennoch nachgewiesen werden ($r^2=0,11$, $p=0,02$) (Coin et al. 2016).

Die Donepezilspiegel der männlichen und weiblichen Teilnehmer unterschieden sich in unserer Studie signifikant ($p=0,004$) mit ca. 35 % höheren Spiegel bei Frauen (siehe Tabelle 8). Für die Rivastigmingruppe zeigte sich kein geschlechterspezifischer Unterschied der Medikamentenspiegel. Ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Höhe des Donepezilspiegels wurde auch in anderen Studien gefunden:

Noetzli et al. fanden in ihrer Studie bei den weiblichen Patienten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen signifikant höhere Plasmaspiegel im Vergleich mit den männlichen Patienten ($p < 0,05$). Passend dazu berichteten sie von einer 18 % geringeren Donepezil-Clearance bei den weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen (Noetzli et al. 2014).

Hefner et al. konnten in ihrer Studie signifikant höhere dosiskorrigierte Donepezilspiegel der weiblichen Patientinnen im Vergleich zu den männlichen Patienten feststellen ($5,4 \pm 2,0$ ng/ml/mg vs. $4,2 \pm 1,5$ ng/ml/mg) (p -Wert $< 0,01$) (Hefner et al. 2015).

Eine denkbare Erklärung für diesen Befund könnte in einer gewichtsabhängigen Clearance von Donepezil liegen (FDA 2015). In unserer Studie unterschied sich der BMI der männlichen und weiblichen Subgruppe nicht, das absolute Körpergewicht hingegen schon. Das geschlechterspezifisch signifikant unterschiedliche Körpergewicht könnte daher als Erklärung für die unterschiedlich hohen Donepezilspiegel herangezogen werden. Weitere geschlechterspezifische Einflussfaktoren auf den Medikamentenspiegel sind möglich; denkbar erscheinen eine höhere Compliance der weiblichen Patientinnen oder geschlechterspezifische pharmakogenetische Einflüsse (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b).

4.2 Zusammenhang zwischen Genetik und Donepezilspiegel

Unsere Analysen konnten unsere Hypothese eines Zusammenhangs zwischen dem Metabolisierungstyp bzw. der Gendosis und der Höhe des Medikamentenspiegels in der Donepezilgruppe bestätigen (siehe Tabellen 17 und 18). Sowohl der Metabolisierungstyp als auch die Gendosis sagten signifikant ($p = 0,013$ bzw. $p = 0,019$) die Höhe des Medikamentenspiegels voraus (Ortner et al. 2020a).

In der Subgruppe mit einer Tagesdosis von 10 mg Donepezil ließ sich nur in der Analyse mit dem Körpergewicht als unabhängige Variable ($p = 0,046$, $\text{Beta} = -0,375$), nicht aber im Modell mit dem BMI ein signifikanter Einfluss der Gendosis bzw. des Metabolisierungstyps auf die Höhe des Donepezilspiegels nachweisen (siehe Tabellen 19b, 20b) (Ortner et al. 2020b).

Eine vergleichbare Studie, die die Gendosis von CYP2D6 als Parameter für die genetisch bedingte Metabolisierungsgeschwindigkeit mit dem Donepezilspiegel korreliert, existiert bis dato nicht. Studien, die sich mit dem Zusammenhang von verschiedenen

CYP2D6-Mutationen und dem Donepezilspiegel beschäftigen sind rar und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen:

In Übereinstimmung mit unserem Ergebnis, dass der Metabolisierungstyp bzw. die Gendosis einen signifikanten Einfluss auf den Donepezilspiegel hat, fanden Lu et al. in ihrer Studie an 77 Han Chinesen abhängig von den CYP2D6-Allelen *1/*1, *1/*10 und *10/*10 einen signifikanten Unterschied in der S-Donepezil Konzentration ($p=0,007$). Für das racemische Gemisch Donepezil konnte allerdings kein signifikanter Einfluss der genannten Allele auf die Konzentration bestätigt werden (Lu et al. 2015). Varsaldi et al. untersuchten in ihrer Studie mit 42 Patienten mit leicht- bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz den Zusammenhang zwischen CYP2D6-Metabolisierungstyp und der Höhe des Donepezilspiegels (Varsaldi et al. 2006). Sie konnten keinen signifikanten Unterschied der Höhe der Donepezilspiegel zwischen 10 heterozygoten EM, 30 homozygoten EM und 2 UM nachweisen. Sonali et al. untersuchten in ihrer Studie 37 indische Alzheimer-Demenz-Patienten und deren Donepezilspiegel und Allelfrequenzen. Auch hier konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den analysierten CYP2D6-Allelen (*2, *3, *4, *10 und *17) und der Höhe des gemessenen Medikamentenspiegels nachgewiesen werden (Sonali et al. 2014).

In einer aktuellen Studie mit 42 Patienten unter Donepeziltherapie von Miranda et al. gab es Hinweise darauf, dass die Höhe des Medikamentenspiegels nicht von verschiedenen CYP-Polymorphismen (*3,*4,*5,*6,*10) beeinflusst wurde (Miranda et al. 2017).

Außer dem Metabolisierungstyp und der Gendosis hatte auch die Tagesdosis einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Donepezilspiegels (siehe Tabelle 17 und 18) (Ortner et al. 2020a). Dies erscheint logisch und stimmt mit den Literaturangaben zur Pharmakokinetik von Donepezil überein (Rogers und Friedhoff 1998).

Dass das Geschlecht eine entscheidende Rolle spielte (siehe Tabellen 17,18,19a und b, 20a und b), war grundsätzlich überraschend, aber kongruent zu den Ergebnissen anderer Studien (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b). Noetzli et al. fanden in ihrer Studie eine 18 % geringere Donepezil-Clearance bei den weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen. Die resultierenden Plasmaspiegel waren bei den weiblichen Patienten in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen signifikant höher ($p<0,05$) (Noetzli et al. 2014). Auch Hefner et al. konnten in ihrer Studie signifikant höhere dosis-korrigierte Donepezilspiegel der weiblichen Patientinnen im Vergleich zu den

männlichen Patienten feststellen ($5,4 \pm 2,0$ ng/ml/mg vs. $4,2 \pm 1,5$ ng/ml/mg) (p -Wert $<0,01$) (Hefner et al. 2015). Im Gegensatz hierzu fanden Coin et al. keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Donepezilspiegel (Coin et al. 2016).

Die signifikante Zunahme des Donepezilspiegels abhängig von der Einnahmedauer ist überraschend, da alle Patienten im Steady State untersucht wurden (siehe Tabellen 17,18,19a und b, 20a und b) (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b). Warum es zu einer Kumulation des Wirkstoffs über die Zeit kommt, ist anhand der Ergebnisse dieser Studie nicht zu erklären. Das Ergebnis ist jedoch in Übereinstimmung mit einer Vorarbeit: Miranda et al. fanden einen Anstieg der gemessenen Plasmakonzentrationen im Laufe der Zeit. In der genannten Studie wurde bei 26 Patienten, die gut auf die Therapie ansprachen, sog. „good responders“, die Donepezilkonzentration im Plasma gemessen. Diese lag nach 3 Monaten im Mittel bei 29,7 ng/ml und stieg bis auf im Mittel 66,1 ng/ml nach 12 Monaten an ($p<0,001$) (Miranda et al. 2017). Auch diese Autoren konnten keine Erklärung für ihre Beobachtung liefern.

Im Regressionsmodell, das den Metabolisierungstyp als unabhängige Variable berücksichtigte fand sich ein signifikanter Einfluss der Komedikation mit CYP2D6-Inhibitoren ($p=0,033$). Im gleichen Modell mit der Gendosis statt dem Metabolisierungstyp als unabhängige Variable ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang (siehe Tabelle 17 und 18).

Coin et al. fanden um 49,2 % signifikant höhere Medikamentenspiegel unter der gleichzeitigen Komedikation mit CYP2D6 Inhibitoren im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende Komedikation ($p=0,023$) (Coin et al. 2016). Noetzli et al. fanden in ihrer Studie einen signifikanten Einfluss von CYP2D6-Inhibitoren auf die Clearance von Donepezil, was sich natürlich auf den Medikamentenspiegel auswirkt (Noetzli et al. 2014). Ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters der Patienten auf die Höhe des Donepezilspiegels konnte in unseren Analysen nicht nachgewiesen werden ((siehe Tabellen 17,18,19a und b, 20a und b) (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b). Ein Effekt des Alters durch die Abnahme der Donepezil Ausscheidung mit dem Alter wäre jedoch zu erwarten gewesen (FDA 2015). In einer Studie von Noetzli et al. konnte kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Donepezil-Clearance nachgewiesen werden (Noetzli et al. 2014). In der bereits erwähnten Studie von Coin et al. wurde ein signifikanter

Einfluss des Alters auf den Donepezilspiegel gefunden ($\beta=0,36$ $p= 0,0089$) (Coin et al. 2016).

Die Zeit seit der letzten ChE-I Einnahme bis zum Zeitpunkt der Blutentnahme zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss (siehe Tabellen 17,18,19a und b, 20a und b).

Weder der BMI noch das Körpergewicht haben in unseren Analysen einen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Donepezilspiegels (siehe Tabelle 19a und b, 20a und b) (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b). Dies ist grundsätzlich überraschend, da in der Donepezil (Aricept) label information eine gewichtsabhängige Clearance von Donepezil beschrieben wird (FDA 2015). Eine Erklärung hierfür konnten wir nicht finden.

Unsere Analysen wurden mit einer Absolutkonzentration der Cholinesterase-Inhibitoren gerechnet; da in Vorarbeiten mit einer dosis- und/oder gewichtsadaptierten Medikamentenkonzentration gearbeitet wurde (Hefner et al. 2015; Noetzli et al. 2014; Sonali et al. 2014; Varsaldi et al. 2006), haben wir post-hoc den Zusammenhang zwischen der Gendosis und einer dosis- und gewichtsadaptierten Medikamentenkonzentration in einer Substichprobe von $n=41$, bei der Angaben zum Gewicht verfügbar waren, durchgeführt. Der Effekt der Gendosis weist weiterhin in die gleiche Richtung und ist in einer vergleichbaren Größenordnung, der Koeffizient wird allerdings, vermutlich wegen der geringeren Stichprobengröße, nicht mehr signifikant (Ortner et al. 2020b). Die zugehörige Tabelle 27 befindet sich im Anhang.

4.3 Nebenbefunde

4.3.1 Explorative Analyse

Im Gegensatz zum Donepezilspiegel wurde der Medikamentenspiegel der Rivastigmingruppe durch keine der geprüften Variablen (Tagesdosis, CYP2D6-Inhibitoren, Alter, Geschlecht, Einnahmedauer ChE-I, Zeit seit letzter ChE-I Einnahme, BMI, Körpergewicht) signifikant beeinflusst (siehe Tabelle 21, 22a/b und 23a/b). Allerdings ergab sich auch für keines der Regressionsmodelle ein signifikanter p-Wert ($p>0,05$) (Ortner et al. 2020a; Ortner et al. 2020b). Dies war am wahrscheinlichsten der kleinen Stichprobe geschuldet. Zumindest ein Einfluss des BMIs bzw. des Körpergewichts auf die Höhe des Rivastigminspiegels wäre zu erwarten gewesen. Möglicherweise ist der fehlende Nachweis eines statistisch signifikanten Einflusses auf das Fehlen von untergewichtigen Patienten in unserer Studienpopulation zurückzuführen. In der Rivastigmin

Patch Label Information wird der Medikamentenspiegel von Rivastigmin als gewichtsabhängig beschrieben. Eine Dosisanpassung bei stark untergewichtigen Patienten wird empfohlen (FDA 2012). Weitere Studien, die den Rivastigminspiegel im Blut gemessen haben, sind selten. Keine von ihnen untersuchte weitere Variablen, die die Höhe des Medikamentenspiegels beeinflussten. (Chen et al. 2017; Chou et al. 2012; Gobburu et al. 2001). Chen et al. haben in ihrer Studie den BMI bzw. das Körpergewicht nicht erhoben (Chen et al. 2017).

4.3.2 Allelfrequenz

Die Genotypisierung der Donepezilgruppe ergab eine leicht erhöhte Allelfrequenz für *4. Laut Literaturangaben ist in der kaukasischen Bevölkerung eine Allelfrequenz von *4 von ca. 0,20 zu erwarten (Ingelman-Sundberg et al. 1999). In unserer Stichprobe ermittelten wir eine Allelfrequenz von 0,258 (siehe Tabelle 15a) (Ortner et al. 2020a). Lu et al. äußerten in einer Metaanalyse den Verdacht, dass eine *4 Mutation mit einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer-Demenz einhergeht (Lu et al. 2014). In einer Studie von Varsaldi et al. hingegen fand sich bei 42 Patienten mit Alzheimer-Demenz eine deutlich niedrigere *4 Allelfrequenz von 0,071 (Varsaldi et al. 2006), während die übrigen Allelfrequenzen mit denen in der Normalbevölkerung übereinstimmten (Sachse et al. 1997; Scordo et al. 2004). Möglicherweise waren die Abweichungen der Allelfrequenzen der Alzheimer-Demenz-Population von denen der Normalbevölkerung auf zufällige Abweichungen zurückzuführen.

4.3.3 Therapeutischer Bereich der Medikamentenspiegel

Da der Abbau von Rivastigmin keiner genetischen Variabilität unterliegt, liegt es nahe, dass stabilere Medikamentenspiegel erreicht werden können. In unserer Studie fanden wir dazu passend unter der Therapie mit Rivastigmin eine geringe Varianz der Blutspiegel als unter Donepezil. Doch sind die Medikamentenspiegel nicht nur stabil, sondern auch ausreichend, um eine klinische Wirkung zu erzeugen?

In den AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry wird für Donepezil ein empfohlener therapeutischer Bereich von 50-75 ng/ml im Talspiegel im Steady State angegeben (Hiemke et al. 2018). Demnach lagen in der Stichprobe unseres Patientenkollektivs, die die empfohlene Tagesdosis von 10 mg erhielt,

73 % unter und 5 % über diesen Grenzwerten (siehe Abbildung 2 und 3) (Ortner et al. 2020b). Keiner der Patienten mit einem Donepezilspiegel unterhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs war als UM klassifiziert worden (siehe Abbildung 2) (Ortner et al. 2020b). Ein Patient mit einem Donepezilspiegel oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs stand unter Komedikation mit Citalopram als unspezifischem CYP2D6-Inhibitor.

Der untere Grenzwert des empfohlenen therapeutischen Bereichs war im Vergleich zur vorherigen Guideline von 30 ng/ml auf 50 ng/ml angehoben worden (Hiemke et al. 2011; Hiemke et al. 2018). Jedoch wären auch nach den vorherigen Guidelines die Donepezilspiegel von 25 % unserer Patienten unterhalb des empfohlenen Bereichs gewesen (Ortner et al. 2020b).

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen befanden sich unter einer Tagesdosis von 10 mg bei Coin et al. 20,4 % der gemessenen Donepezilspiegel unterhalb und 9,2 % oberhalb der genannten therapeutischen Grenzen der älteren Guideline (Coin et al. 2016).

Auch Koeber et al. beobachteten in ihrer Studie mit 34 Patienten unter Donepeziltherapie, dass 45,5 % der Patienten, vor allem diejenigen mit einer Tagesdosis von 5 mg, Serumkonzentrationen unter 30 ng/ml aufwiesen. Es wurde von ihnen darauf hingewiesen, dass in einigen Fällen therapeutisch wirksame Konzentrationen möglicherweise nur mit Dosen >10 mg/ Tag erreicht werden könnten (Koeber et al. 2012). Hefner et al. schlugen für eine optimale Wirksamkeit eine Korrektur des empfohlenen therapeutischen Bereichs auf 50-75 ng/ml vor (Hefner et al. 2015). Mit der aktuellen Guideline wurde dem Rechnung getragen. Laut Rogers et. al tritt im gegebenen Spiegelbereich jedoch ab 50 ng/ml ein Sättigungseffekt auf, bei dem 80-90 % der Acetylcholinesterase-Aktivität gehemmt sind. Schon ab einer Konzentration von 15,6 ng/ml ist die Acetylcholinesterase Aktivität um 50 % gehemmt (Rogers et al. 1998a).

Der therapeutische Bereich für Rivastigmin liegt laut der aktuellen Guideline bei 5-13 ng/ml im Talspiegel im Steady State (Hiemke et al. 2018). Von den Teilnehmern dieser Studie, welche die Zieldosis von 9,5 mg/24 Std. erhielten, lagen jedoch 65 % unter und 15 % über diesen Grenzwerten (siehe Abbildung 4 und 5) (Ortner et al. 2020b; Ortner et al. 2020a). Damit lagen mehr als zwei Drittel der Patienten der Rivastigmingruppe außerhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs und erreichten somit

möglicherweise keine optimale Wirkung des Medikaments, oder waren einem erhöhten Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen ausgesetzt.

Der durchschnittliche Rivastigmin Plasmaspiegel unter einer Tagesdosis von 9,5 mg/24 Std. ist laut Literaturangaben niedriger als 4 ng/ml (FDA 2012). Dieser Wert liegt unterhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs von 5-13 ng/ml. Lefèvre et al. fanden in ihrer Studie unter einer Tagesdosis von 9,5 mg/24 Std. Rivastigmin eine maximale Plasmakonzentration von 7,29 mg/dl und für eine Tagesdosis von 13,3 mg/24 Std. eine maximale Plasmakonzentration von 12,9 ng/ml (Lefèvre et al. 2008).

In Anbetracht der kurzen Halbwertszeit von Rivastigmin von ca. 3,4 Stunden muss zudem der Zeitpunkt der Blutentnahme berücksichtigt werden. Dieser lag in unserer Studie teilweise mehr als 24 Stunden nach der letzten Patch Applikation zurück und könnte somit zumindest teilweise für niedrige Serumkonzentrationen verantwortlich sein.

Chen et al. fanden in ihrer Studie Rivastigminkonzentrationen von $27,4 \pm 24,1$ ng/ml (Mittelwert \pm einfache Standardabweichung) und NAP226-90-Konzentrationen von $5,3 \pm 3,4$ ng/ml (Mittelwert \pm einfache Standardabweichung) (Chen et al. 2017). Diese Plasmakonzentrationen von Rivastigmin lagen deutlich oberhalb der Grenzen des empfohlenen therapeutischen Bereichs und auch deutlich oberhalb der von uns gemessenen Konzentrationen. Die Blutentnahme in dieser Studie erfolgte zwar im Steady State nach 6 Monaten oraler Medikation, jedoch ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme. Besonders bei der oralen Applikation von Rivastigmin unterliegt der Medikamentenspiegel im Blut aufgrund der kurzen Halbwertszeit auch im Steady State noch hohen Schwankungen während des Tagesverlaufs und es treten deutlich höhere Spitzenspiegel auf als bei transdermaler Applikation (Lefèvre et al. 2008).

Mit der transdermalen Applikation von Rivastigmin scheinen sich also insgesamt stabilere Spiegel zu bilden. Diese waren jedoch in unserem Studienkollektiv deutlich häufiger als in der Donepezilgruppe unterhalb des empfohlenen therapeutisch wirksamen Bereichs.

Die Angaben zum therapeutisch wirksamen Bereich werden aktuell viel diskutiert und sollten kritisch betrachtet werden. Dennoch erscheint aufgrund dieser Ergebnisse eine

Bestimmung des Arzneimittelspiegels unter einer Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, insbesondere bei auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder bei fehlender klinischer Wirksamkeit vor einem Absetzen oder Umsetzen auf eine andere Therapie sinnvoll und empfehlenswert.

Hierbei kann die Berücksichtigung der sog. Dose-Related Reference Range (DRRR) helfen (Hiemke et al. 2018). Mit Hilfe der DRRR können pharmakokinetische Abweichungen identifiziert werden, indem eine dosisabhängige erwartete Medikamentenkonzentration berechnet und mit der tatsächlich gemessenen Medikamentenkonzentration im Patienten verglichen wird. DRRR sagt voraus welche Serumkonzentrationen für 68% der Patienten im Alter von 18-65 Jahren mit einem Körpergewicht von 70 kg bei einer bestimmten Tagesdosis erwartet werden kann.

Der DRRR für Donepezil ist laut den aktuellen Guidelines bei 44,2-63,8 ng/ml (Hiemke et al. 2018). In der Subgruppe unserer Patienten mit 10 mg Donepezil Tagesdosis lagen 63 % (n=26) unterhalb dieses Bereichs, 32 % (n=13) innerhalb dieses Bereichs und 5 % (n=2) oberhalb dieses Bereichs (Ortner et al. 2020b).

Der DRRR für Rivastigmin liegt laut denselben Guidelines bei 3,42-9,69 ng/ml. In unserem Patientenkollektiv mit 9,5 mg Tagesdosis als transdermaler Patch lagen 23 % (n=6) unterhalb dieses Bereichs. 54 % (n=14) lagen innerhalb des Bereichs und 23 % (n=6) oberhalb (Ortner et al. 2020b).

Neben genetischen Variationen und Medikamenteninteraktionen, ist vor allem die Compliance der Patienten eine zu berücksichtigende Erklärung. Laut einer Studie von Zullig et al. wird nur circa die Hälfte der Medikation für chronische Erkrankungen korrekt eingenommen (Zullig et al. 2013).

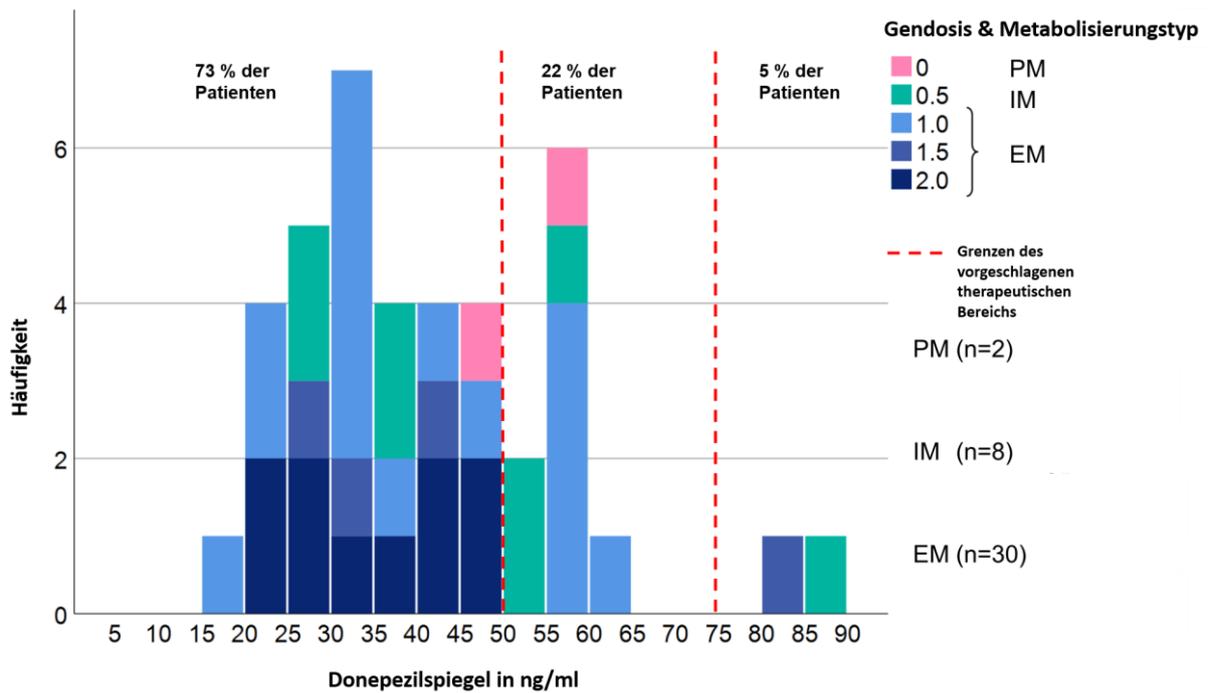


Abbildung 2: Verteilung des Donepezilspiegels in Bezug auf den empfohlenen therapeutischen Bereich, mit Zuweisung von Gendosis/ Metabolisierungstyp, Teilnehmer mit 10 mg Tagesdosis (n=40)

Legende Abbildung 2: EM= extensive metabolizer, IM= intermediate metabolizer, PM= poor metabolizer, n= Anzahl, MW= Mittelwert

Grenzen des vorgeschlagenen therapeutischen Bereichs laut AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry (Hiemke et al. 2018)

nach Ortner et al. 2020b, Figure 1

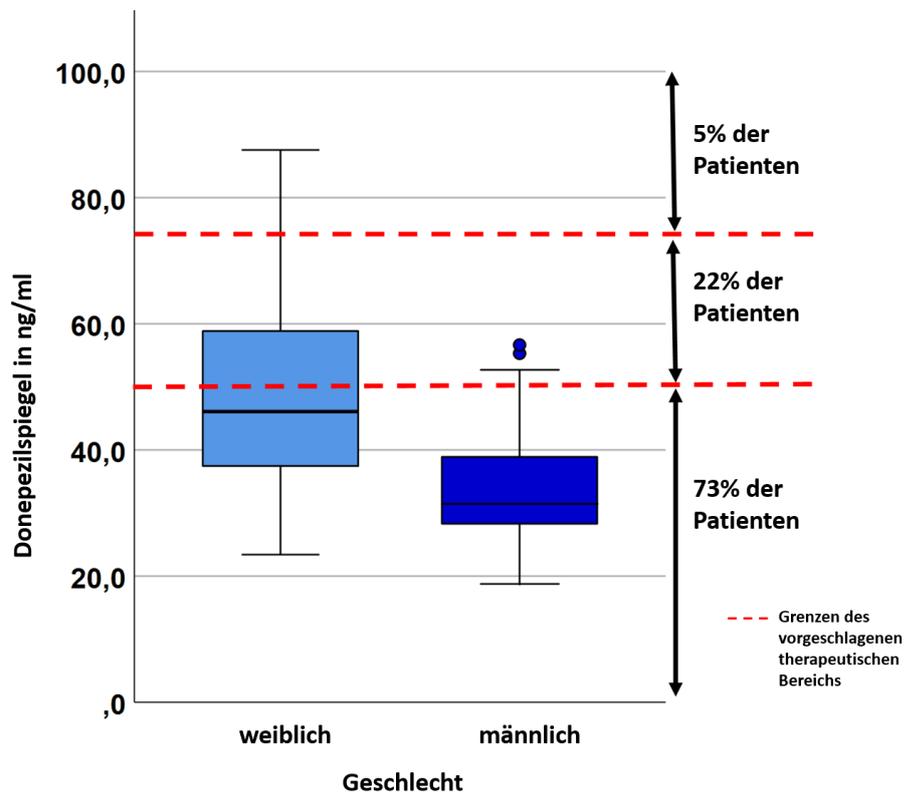


Abbildung 3: Geschlechterabhängige Verteilung der Medikamentenspiegel in der Donepezilgruppe mit 10 mg Tagesdosis

Legende Abbildung 3: Grenzen des vorgeschlagenen therapeutischen Bereichs laut AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry (Hiemke et al. 2018)

nach Ortner et al. 2020b, Figure 2

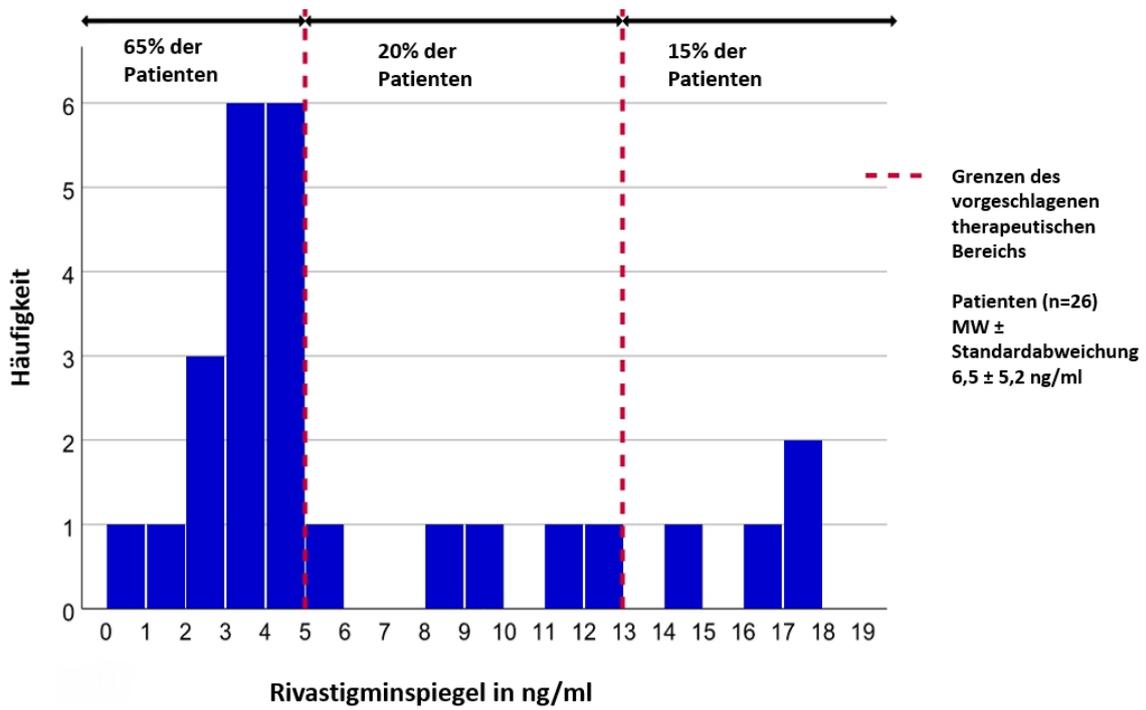


Abbildung 4: Verteilung des Rivastigminspiegels in Bezug auf den therapeutischen Bereich, Teilnehmer mit 9,5 mg Tagesdosis (n=26)

Legende Abbildung 4: Grenzen des vorgeschlagenen therapeutischen Bereichs laut AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry (Hiemke et al. 2018)

nach Ortner et al. 2020a, Figure 1

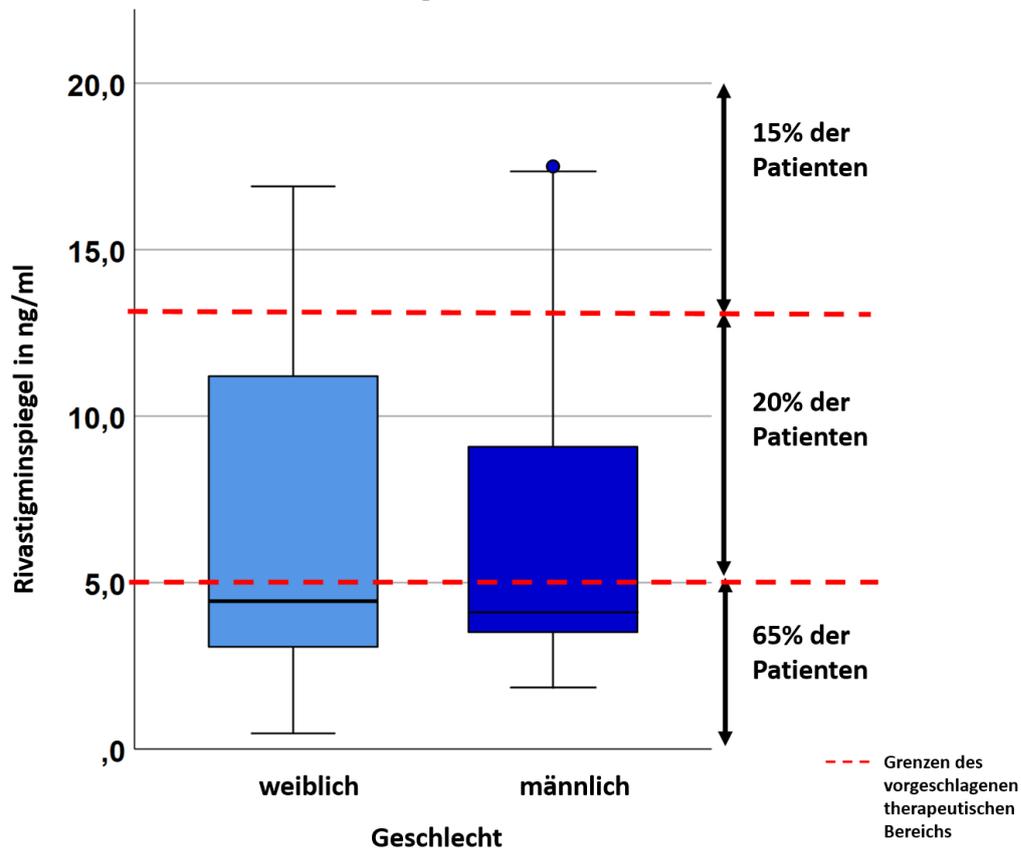


Abbildung 5: Geschlechterabhängige Verteilung der Medikamentenspiegel in der Rivastigmingruppe mit 9,5 mg Tagesdosis

Legende Abbildung 5: Grenzen des vorgeschlagenen therapeutischen Bereichs laut AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry (Hiemke et al. 2018)

nach Ortner et al. 2020b, Figure 2

4.4 Limitierende Faktoren

Ein limitierender Faktor der Studie war, dass die Rekrutierung vorzeitig abgebrochen wurde. Die Anzahl der rekrutierten Patienten für beide Gruppen blieb hinter den Zielvorgaben der Poweranalyse zurück. Eine höhere Fallzahl wäre wünschenswert gewesen, denn so blieben schwache Korrelationen möglicherweise verborgen. Der Haupteffekt, nämlich ein signifikanter Einfluss der Höhe des Rivastigminspiegels auf die kognitive Veränderung, gemessen im Subtest Wortliste Abrufen, sowie ein signifikanter Einfluss des Metabolisierungstyp bzw. der Gendosis auf die Höhe des Donepezilspiegels konnte jedoch auch in der kleineren Stichprobe statistisch signifikant gezeigt werden.

Die Compliance der Patienten bezüglich regelmäßiger Medikamenteneinnahme konnte nicht überprüft werden. Die gesammelten Daten zu Einnahmezeitpunkt und Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme beruhen somit ausschließlich auf Aussagen von Patienten und deren Angehörigen.

Die kognitiven Leistungen von Alzheimer-Demenz-Patienten unterliegen Tageschwankungen. Die CERAD-NAB Ergebnisse können somit nur eine Momentaufnahme sein und sind außerdem stark von der Mitarbeit der Patienten abhängig. Die CERAD-NAB gilt als sehr zuverlässiges, standardisiertes neuropsychologisches Messinstrument. Trotzdem kann eine Interrater-Variabilität in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Bei unserer Studie wurde die CERAD-NAB bei Erst- und Zweituntersuchung nicht von den gleichen Ratern durchgeführt.

Zudem waren leider nicht von jedem Patienten alle relevanten Daten verfügbar, sodass für die unterschiedlichen Analysen teilweise nur eine kleinere Anzahl an Patienten verwendet werden konnte.

Zu berücksichtigen ist außerdem, dass eine quantitative Messung der kognitiven Fähigkeiten mittels CERAD-NAB zwar eine objektive Aussage über die Wirksamkeit der Medikamente zulässt, jedoch klinisch relevante Veränderungen in Bereichen wie Affektivität und soziale Fähigkeiten unberücksichtigt bleiben.

Es wurde angestrebt, die Medikamentenspiegel als Talspiegel im Steady State zu bestimmen. Hierzu erfolgte die Blutabnahme möglichst nah am Zeitpunkt der üblichen Medikamenteneinnahme. Aus organisatorischen Gründen war dies nicht immer möglich und die Blutabnahme wurde im Schnitt $1,25 \pm 2,4$ (-10 bis +4) Stunden vor der nächsten Medikamenteneinnahme durchgeführt. Im Falle einer Blutentnahme nach

dem üblichen Einnahmezeitpunkt wurde die Medikamenteneinnahme einmalig zurückgehalten. Laut Literaturangaben wird bei Donepezil im Steady State das Maximum des Medikamentenspiegels nach 3 Stunden erreicht, anschließend fällt der Wert kontinuierlich ab und erreicht seinen Tiefpunkt bei ca. 60 % des Maximalwerts (Tiseo et al. 1998). Ein Zusammenhang mit der Nahrungsmittelaufnahme wurde bisher nicht untersucht, und kann somit nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden (FDA 2015). Bei der transdermalen Applikation von Rivastigmin wird der maximale Spiegel nach ca. 8 Stunden erreicht, der Talspiegel im Steady State beträgt 60-80 % der Spitzenspiegel (Lefèvre et al. 2008; FDA 2012).

Die Medikamentenspiegelmessung erfolgte mittels Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit einer Tandem-Massenspektrometrie. Wir erhielten für alle Messungen einen relativ hohen Variationskoeffizienten (siehe Tabelle 7), sodass kleine Effekte eventuell nicht detektiert werden konnten. Hierfür konnte keine abschließende Erklärung gefunden werden. Ein Einfluss von verschiedenen analytischen Faktoren wie z.B. Wartung etc. wird vermutet. Des Weiteren erfolgte die Probenlagerung und Messung im Serum. Noetzli et al. fanden einen *in vitro* Abbau von Rivastigmin durch Esterasen im Plasma und verhinderten diesen durch Zusatz des Esterasen-Inhibitors Physostigmin (Noetzli et al. 2011). In einer weiteren Studie untersuchten Noetzli et al. die Stabilität von Rivastigmin unter Zusatz von Natriumfluorid, einem weiteren Esterase-Inhibitor, der in Blutentnahmeröhrchen zur Bestimmung von Glukose vorhanden ist. Laut Noetzli et al. ist der Zusatz von Natriumfluorid dem Zusatz von Physostigmin bezüglich der Effektivität der Hemmung der Esterasen unterlegen. Insbesondere für den klinischen Alltag könnte es jedoch aufgrund der besseren Praktikabilität eine Lösung dieses Problems sein (Noetzli et al. 2012). Für Folgeuntersuchungen wäre demnach eine Blutentnahme in Blutentnahmeröhrchen für die Glukosebestimmung empfehlenswert.

Entsprechend der Ergebnisse der Genotypisierung wurde den Patienten eine Gendosis zugeordnet. Eine klinische Bestimmung des Phänotyps fand nicht statt. Im ambulanten Bereich ist ein derartiges Prozedere mit einer mehrtägigen Auswaschphase und Zuführung einer Testsubstanz nicht möglich. Es lassen sich jedoch anhand der Ergebnisse der Genotypisierung keine absolut zuverlässigen Rückschlüsse auf die tatsächliche Metabolisierungsgeschwindigkeit, also den resultierenden Phänotypen, ziehen.

Die Genotypisierung wurde für eine Auswahl an CYP2D6-Allelen durchgeführt, die mit nahezu 100 % Genauigkeit einen Großteil der Patienten ohne Enzymaktivität (PM) vorhersagt (Chou et al. 2003). Individuen mit einem duplizierten funktionellen Allel wurden als UM kategorisiert. Allerdings können mit dieser Methoden nur 10-30 % der phänotypischen UM detektiert werden (Griese et al. 1998; Sachse et al. 1997; Dahl et al. 1995). Weitere genetische Veränderungen, die einen UM-Phänotypen bei nicht vorhandenen duplizierten Allelen erklären, sind bisher unbekannt (Zanger et al. 2001). Außerdem kann auch der IM-Phänotyp nicht vollständig dadurch erklärt werden, dass nur ein funktionelles Allel vorliegt, da die meisten Individuen mit nur einem funktionellen Allel phänotypisch normale EM sind (Griese et al. 1998). Zudem ist nicht auszuschließen, dass weitere, noch unbekannt Mutationen des CYP2D6-Gens existieren, die einen Einfluss auf die Stoffwechselaktivität haben.

5. Zusammenfassung

Die Cholinesterase-Inhibitoren Donepezil und Rivastigmin sind Mittel der ersten Wahl zur symptomatischen Behandlung einer leicht- bis mittelgradigen Alzheimer-Demenz. Die Dosis wird nur nach Verträglichkeit angepasst, eine Medikamentenspiegelbestimmung erfolgt im klinischen Alltag nicht, obwohl die Höhe der Medikamentenspiegel einen entscheidenden Einfluss auf die klinische Wirksamkeit haben könnte. Rivastigmin wird renal ausgeschieden, während Donepezil durch die CYP Isoenzyme 2D6 und 3A4 hepatisch metabolisiert wird. Insbesondere Polymorphismen des CYP2D6 Gens könne so zu veränderten Metabolisierungsraten und damit höheren oder niedrigeren Donepezilspiegeln führen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die beiden Cholinesterase-Inhibitoren Donepezil und Rivastigmin bezüglich ihrer Serumspiegel und klinischen Wirksamkeit zu vergleichen und den Einfluss der hepatischen Metabolisierungsgeschwindigkeit auf die Wirksamkeit der Antidementiva zu untersuchen.

Hierzu wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des jeweiligen Medikamentenspiegels und einer Veränderung der kognitiven Leistung der Patienten geprüft. Für das hepatisch metabolisierte Medikament Donepezil wurde außerdem untersucht, welchen Einfluss die individuelle CYP2D6-Genosis auf die Höhe des Medikamentenspiegels hat.

In unsere Studie wurden 76 Patienten mit neu diagnostizierter Alzheimer-Demenz eingeschlossen. Nach 3-9 Monaten unter stabiler Medikation mit Donepezil (n=48) oder Rivastigmin (n=28) erfolgte eine Nachuntersuchung. In der Vorabpublikation der Daten von Ortner et al. wurden sowohl die Ergebnisse des Gesamtkollektivs (Ortner et al.2020a), als auch die Ergebnisse des Patientenkollektivs mit einer Zieltagesdosis von 10 mg Donepezil bzw. 9,5 mg Rivastigmin (Donepezil n=41, Rivastigmin n=26) verwendet (Ortner et al.2020b). Eine mögliche Veränderung der kognitiven Leistung der Patienten wurde mit Hilfe der CERAD-NAB bestimmt. Die Medikamentenspiegel im Serum wurden mittels Flüssigkeitschromatographie gekoppelt mit Tandem-Massenspektrometrie gemessen. Die Patienten der Donepezilgruppe erhielten eine Genotypisierung für die funktionell wichtigsten und häufigsten Mutationen des CYP2D6-Gens.

Ein Einfluss des Medikamentenspiegels auf die kognitive Leistung der Patienten konnte in unserer Studie für den Subtest Wortliste Abrufen in der Rivastigmingruppe

nachgewiesen werden ($p=0,018$; $Beta=0,465$) (Ortner et al.2020a). Auch in der Subgruppe mit 9,5 mg Tagesdosis konnte dieser Effekt nachgewiesen werden ($p=0,019$, $Beta=0,472$) (Ortner et al. 2020b).

Sowohl in der Rivastigmin- als auch in der Donepezilgruppe waren die gemessenen Medikamentenspiegel in einem Großteil der Fälle nicht innerhalb des vorgeschlagenen therapeutischen Bereichs. Die klinisch beobachtete geringe Wirksamkeit könnte demnach, zumindest teilweise, auf nicht ausreichend hohe Medikamentenspiegel zurückzuführen sein.

Wir konnten einen signifikanten Einfluss der Gendosis auf die Höhe des Donepezilspiegels feststellen ($p=0,019$). Abgesehen davon konnten wir auch einen signifikanten Einfluss der Variablen Tagesdosis ($p=0,003$), Einnahmedauer von Donepezil ($p=0,038$) und Geschlecht ($p<0,001$) nachweisen. Zusammen mit den unabhängigen Variablen Alter, Komedikation mit CYP2D6-Inhibitoren und Zeit zwischen letzter ChE-I Einnahme und Blutentnahme erklärten sie im Regressionsmodell 47,3 % der Variabilität der Donepezilspiegel (Ortner et al.2020a). Das Regressionsmodell der Donepezilsubgruppe mit 10 mg Tagesdosis zeigte dieselben signifikanten Einflüsse: Die Gendosis ($p=0,046$), Einnahmedauer ($p=0,030$) und Geschlecht ($p=0,001$) erklärten zusammen mit den anderen unabhängigen Variablen Alter, Zeit seit der letzten Einnahme und Körpergewicht jedoch nur 35,1 % der Variabilität des Donepezilspiegels (Ortner et al.2020b).

Wir schlagen daher routinemäßige Spiegelkontrollen der Cholinesterase-Inhibitoren im Steady State vor. Besonders in Fällen mit klinisch fraglicher Wirksamkeit der Therapie oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte das Medikament nicht vorschnell abgesetzt werden. Bei Therapieversagen unter Donepeziltherapie wäre außerdem eine Genotypisierung der relevanten CYP2D6-Allele sinnvoll. Eine andere pragmatischere Möglichkeit, um das Problem der genetischen Variabilität des CYP-Systems zu umgehen, wäre, Medikamente zu verwenden, die nicht hepatisch metabolisiert werden, wie beispielsweise Rivastigmin. Allerdings scheint auch hier eine Bestimmung des Medikamentenspiegels im Steady State sinnvoll, da in unserer Stichprobe auch in der Rivastigmingruppe der Großteil der gemessenen Spiegel unterhalb des empfohlenen therapeutischen Bereichs lagen.

6. Anhang

6.1 Demenz: Krankheitsbild, Diagnostik, Therapie und aktuelle Studienlage

Das Krankheitsbild einer Demenz ist definiert als die Abnahme mehrerer kognitiver Funktionen, wie z.B. Denken, Erinnern sowie zeitliche und örtliche Orientierung, die zu einer Alltagsbeeinträchtigung und Hilfsbedürftigkeit führen. In mehr als 50 % der Fälle wird eine Demenz durch eine Alzheimer-Krankheit verursacht. Das histopathologische Korrelat der Alzheimer-Krankheit sind unter anderem extrazelluläre Ablagerungen von sog. Amyloid-Plaques aus A β -Amyloid und die intrazelluläre Bildung von Neurofibrillen aus Tau-Protein (Serrano-Pozo et al. 2011). Die genaue Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit bleibt jedoch weiter unbekannt. Andere häufige, neurodegenerative Ursachen einer Demenz sind beispielsweise: vaskuläre Enzephalopathie, Lewy-Körperchen-Krankheit, Frontotemporale Lobärdegenerationen und der Morbus Parkinson. In Deutschland leiden nach aktuellen Schätzungen ca. 1,2 Millionen Patienten an einer Demenz vom Alzheimer-Typ. Die jährlichen Kosten für das Gesundheitssystem unterscheiden sich je nach Schweregrad der Erkrankung. Sie werden pro Patient auf 15.739 € bei leichtgradiger Demenz, 28.941 € bei mittelgradiger Demenz und 44.662 € bei schwergradiger Demenz geschätzt (Boess et al. 2016).

Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit wird vor allem mit Hilfe von neuropsychologischen Tests wie z.B. der CERAD-NAB gestellt. Des Weiteren kommen MRT, ggf. PET und Liquordiagnostik zum Einsatz (McKhann et al. 2011). Eine definitive Sicherung der Diagnose bedarf einem histopathologischen Nachweis und ist daher nur post mortem möglich. Die medikamentöse Erstlinientherapie der Alzheimer-Demenz besteht aus den im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten Cholinesterase-Inhibitoren Donepezil und Rivastigmin sowie Galantamin. Für die Zweitlinientherapie stehen NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie z.B. Memantine zur Verfügung. Alle genannten Medikamente dienen der rein symptomatischen Therapie. Eine kausale Therapie der Alzheimer-Demenz ist bis dato nicht möglich und Gegenstand der aktuellen Forschung.

In Ihrem Paper bieten Tolar et al. eine gute Übersicht über den aktuellen Stand der Forschung und die aktuell erfolgversprechendsten kausalen Therapien (Tolar et al. 2020). Hierbei handelt es sich um die monoklonalen Antikörper gegen β -Amyloid Aducanumab, Gantenerumab und BAN2401.

Eine Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit des β -Amyloid Antikörpers Aducanumab. In der Phase-Ib-Studie konnte durch eine monatliche Infusion des Antikörpers eine Verminderung von abgelagerten Amyloid Plaques nachgewiesen werden. Das klinische Fortschreiten der Erkrankung konnte so verlangsamt werden (Sevigny et al. 2016). Im März 2019 beendete Biogen zwei Phase-III-Studien nach Durchführung der geplanten Futility Analysen vorzeitig. Bei Nachanalysen mit einem größeren Patientenkollektiv, wurde der primäre Endpunkt einer der Phase-III-Studien dennoch erreicht, sodass Biogen im Juli 2020 eine Zulassung des Wirkstoffes bei der FDA (U.S. Food and Drug Administration) beantragt hat (siehe Pressemitteilung online abrufbar unter <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-plans-regulatory-filing-aducanumab-alzheimers-disease>).

Ebenfalls in einer Phase-III-Studie wird der β -Amyloid Antikörper Gantenerumab untersucht. In einigen Phase-III-Studien an Patienten mit MCI oder einer frühen Alzheimer Erkrankung zeigte sich keine klinische Wirksamkeit unter der Therapie mit einer monatlichen Injektion von 105 mg oder 225 mg Gantenerumab. Es zeigten sich jedoch signifikante Effekte auf P-Tau und gesamt Tau im Liquor (Klein et al. 2019; Ostrowitzki et al. 2017; Abi-Saab et al. 2018). Weitere Phase-III-Studien mit deutlich höheren Dosen zur Evaluation von Wirksamkeit und Sicherheit laufen aktuell.

BAN2401 zeigte in einer Phase-II-Studie eine sehr hohe Wirksamkeit sowohl bezüglich einer signifikanten Reduzierung der Beta Amyloid Ablagerungen als auch des klinischen Outcomes (Tolar et al. 2020). Im März 2019 begann eine Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von BAN2401 weiter zu untersuchen. Ergebnisse werden jedoch nicht vor 2022 erwartet.

6.2 Statistik: Tabellen der univariaten Regressionsanalysen und weitere deskriptive Statistik

Tabelle 24: Donepezilgruppe: Univariante Regressionsanalysen für die Differenz zwischen Ergebnissen der CERAD-NAB Subtests bei Erst- und Zweituntersuchung

		Medika- menten- spiegel	EU-Wert	Zeit EU bis ZU	Ge- schlecht*	Alter
Verbale Flüssigkeit	korr. R ²	-0,016	0,288	-0,02	-0,02	-0,02
	p-Wert	0,604	<0,001	0,753	0,757	0,781
	Beta	-0,078	-0,551	0,047	0,046	0,042
Boston Naming Test	korr. R ²	-0,014	0,129	-0,022	-0,002	0,012
	p-Wert	0,557	0,008	0,866	0,348	0,216
	Beta	-0,088	-0,384	-0,025	0,140	0,184
MMST	korr. R ²	-0,022	0,039	0,076	-0,021	-0,021
	p-Wert	0,977	0,094	0,033	0,865	0,883
	Beta	0,111	-0,285	-0,320	0,033	-0,089
Wortliste Lernen	korr. R ²	-0,01	0,061	0,083	-0,021	-0,014
	p-Wert	0,459	0,052	0,028	0,828	0,551
	Beta	0,111	-0,285	-0,320	0,033	-0,089
Figuren Abzeichnen	korr. R ²	-0,021	0,014	0,07	-0,019	-0,007
	p-Wert	0,848	0,202	0,041	0,689	0,421
	Beta	0,029	-0,189	-0,300	-0,060	0,120
Wortliste Abrufen	korr. R ²	-0,012	0,269	0,071	-0,01	0,01
	p-Wert	0,502	<0,001	0,039	0,457	0,234
	Beta	0,100	-0,534	-0,302	-0,111	-0,177
Diskriminabilität	korr. R ²	-0,021	0,135	0,03	-0,022	-0,022
	p-Wert	0,822	0,006	0,126	0,922	0,905
	Beta	0,034	-0,392	0,226	0,015	-0,018
Figuren Abrufen	korr. R ²	0,006	0,042	-0,018	-0,007	-0,005
	p-Wert	0,261	0,088	0,687	0,418	0,383
	Beta	-0,167	-0,252	0,060	0,121	0,130
Uhrentest	korr. R ²	0,03	-0,019	0,146	0,021	-0,018
	p-Wert	0,138	0,641	0,007	0,178	0,608
	Beta	0,230	-0,073	-0,408	-0,209	-0,080
CERAD- Summenwert	korr. R ²	-0,22	0,062	-0,009	-0,015	-0,022
	p-Wert	0,949	0,050	0,450	0,587	0,886
	Beta	-0,010	-0,287	-0,113	0,081	0,021

Legende Tabelle 24: EU= Erstuntersuchung, korr.= korrigiertes, MMST= Mini-Mental-Status-Test, ZU= Zweituntersuchung, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 18

Tabelle 25: Rivastigmingruppe: Univariate Regressionsanalysen für die Differenz zwischen Ergebnissen der CERAD-NAB Subtests bei Erst- und Zweituntersuchung

		Medika- menten- spiegel	EU-Wert	Zeit EU bis ZU	Geschlecht*	Alter
Verbale Flüssigkeit	korr. R ²	-0,023	0,146	0,007	-0,036	0,047
	p-Wert	0,536	0,026	0,285	0,793	0,138
	Beta	0,122	-0,421	-0,209	0,052	-0,287
Boston Naming Test	korr. R ²	0,001	0,166	-0,005	-0,038	-0,013
	p-Wert	0,321	0,018	0,360	0,909	0,428
	Beta	-0,195	-0,444	-0,180	0,023	0,156
MMST	korr. R ²	-0,027	-0,029	-0,03	-0,004	-0,033
	p-Wert	0,598	0,632	0,645	0,353	0,702
	Beta	0,104	0,097	-0,091	0,182	0,076
Wortliste Lernen	korr. R ²	-0,04	0,06	-0,014	-0,029	-0,042
	p-Wert	0,837	0,120	0,423	0,592	0,962
	Beta	0,042	-0,313	-0,164	0,110	0,010
Figuren Abzeichnen	korr. R ²	-0,02	0,238	-0,029	-0,037	-0,006
	p-Wert	0,478	0,007	0,594	0,757	0,366
	Beta	-0,145	-0,519	-0,109	0,064	-0,185
Wortliste Abrufen	korr. R ²	0,04	0,093	-0,041	-0,027	-0,032
	p-Wert	0,165	0,072	0,931	0,564	0,635
	Beta	0,280	-0,359	0,018	0,119	-0,098
Diskriminabili- tät	korr. R ²	-0,035	0,309	-0,015	-0,041	-0,041
	p-Wert	0,697	0,002	0,438	0,915	0,873
	Beta	0,080	-0,581	-0,159	-0,022	-0,033
Figuren Abrufen	korr. R ²	0,017	0,018	-0,042	-0,01	-0,041
	p-Wert	0,241	0,239	0,976	0,396	0,918
	Beta	0,238	-0,239	-0,006	0,174	-0,021
Uhrentest	korr. R ²	-0,005	0,187	-0,048	0,102	0,09
	p-Wert	0,355	0,029	0,775	0,086	0,100
	Beta	-0,212	-0,477	0,066	-0,383	0,369
CERAD- Summenwert	korr. R ²	-0,041	0,102	0,09	-0,031	-0,008
	p-Wert	0,873	0,062	0,075	0,630	0,381
	Beta	0,033	-0,371	-0,355	0,099	-0,179

Legende Tabelle 25: EU= Erstuntersuchung, korr.= korrigiertes, MMST= Mini-Mental-Status-Test, ZU= Zweituntersuchung, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 19

Tabelle 26: Einflüsse auf die Höhe des Donepezilspiegels: Univariate Regressionsanalysen

	Gen-dosis	Tages-dosis	CYP 2D6-Inhibitoren	Alter	Ge-schlecht*	Einnahme-dauer ChE-I	Zeit seit letzter ChE-I Ein-nahme
korr. R ²	0,030	0,209	0,058	-0,009	0,095	-0,021	-0,007
Beta	-0,226	0,475	0,279	0,113	-0,338	0,31	0,122
p-Wert	0,131	0,001	0,055	0,443	0,019	0,832	0,409

Legende Tabelle 26: ChE-I= Cholinesterase-Inhibitoren, korr.= korrigiertes, * 1= weiblich, 2= männlich
Tabelle nach Ortner et al. 2020a, Supplementary Table 8

Tabelle 27: post-hoc Regressionsanalyse: Einfluss auf gewichts- und dosisadaptierte Donepezilkonzentration, n=41

	Gen-dosis	CYP2D6-Inhibitoren	Alter	Ge-schlecht*	Einnahmedauer ChE-I	Zeit seit letzter ChE-I Einnahme
p-Wert	0,107	0,060	0,220	<0,001	0,016	0,589
Beta	-0,264	0,254	0,161	-0,760	0,332	-0,083

Legende Tabelle 27: ChE-I= Cholinesterase-Inhibitoren, korr.= korrigiertes, * 1= weiblich, 2= männlich

Tabelle 28: Deskriptive Statistik: Subgruppen mit Tagesdosis Donepezil 10 mg/ Rivastigmin 9,5 mg: demographische Daten, Zeitangaben

	Donepezil	Rivastigmin	p-Wert
Anzahl	41	26	-
Geschlecht: Männlich:weiblich	21 : 20 (51% : 49%)	16:10 (61,5% : 38,5%)	0,458 ^a
Alter in Jahren	72,7 ± 9,51 (53-88)	72,1 ± 7,0 (53-86)	0,772 ^b
Zeit EU bis ZU in Tagen	217,7 ± 64,8 (96-441)	228,7 ± 80,2 (122-442)	0,990 ^c
Einnahmedauer ChE-I in Monaten	5,7 ± 2,4 (3-13)	5,7 ± 2,1 (2-12)	0,825 ^c
Anzahl Patienten mit Komedikation mit CYP2D6- Inhibitoren	6 (5 x Citalopram; 1 x Carvedilol)	nicht zutreffend	-

Legende Tabelle 28: wo zutreffend: Mittelwert ± einfache Standardabweichung (minimaler Wert - maximaler Wert), EU= Erstuntersuchung, ZU= Zweituntersuchung, ChE-I= Cholinesterase-Inhibitor
^a mit Chi-Quadrat Test berechnet, ^b mit T-Test berechnet, ^c mit Mann-Whitney-U-Test berechnet
nach Ortner et al. 2020b, Table1

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Consort 2010 Flussdiagramm.....	24
Abbildung 2: Verteilung des Donepezilspiegels in Bezug auf den empfohlenen therapeutischen Bereich, mit Zuweisung von Gendosis/ Metabolisierungstyp, Teilnehmer mit 10 mg Tagesdosis (n=40)	61
Abbildung 3: Geschlechterabhängige Verteilung der Medikamentenspiegel in der Donepezilgruppe mit 10 mg Tagesdosis	62
Abbildung 4: Verteilung des Rivastigminspiegels in Bezug auf den therapeutischen Bereich, Teilnehmer mit 9,5 mg Tagesdosis (n=26)	63
Abbildung 5: Geschlechterabhängige Verteilung der Medikamentenspiegel in der Rivastigmingruppe mit 9,5 mg Tagesdosis	64
Tabelle 1: Übersicht über die bestimmten Polymorphismen und die jeweils angewandten Methoden	19
Tabelle 2: Zuordnung von Gendosen und Metabolisierungstypen zu Allelkombinationen.....	21
Tabelle 3: Untersuchte Allele und zugehörige Einzelgendosen.....	21
Tabelle 4: Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs: demographische Daten, Zeitangaben, Komedikation.....	25
Tabelle 5a: Erstuntersuchungswerte der CERAD-NAB.....	26
Tabelle 5b: Erstuntersuchungswert in den Subgruppen Donepezil 10mg/Tag und Rivastigmin 9,5 mg/Tag.....	27
Tabelle 6a: Absolute Differenzen der CERAD-NAB Ergebnisse bei EU und ZU.....	28
Tabelle 6b: Absolute Differenz der CERAD-NAB Ergebnisse bei EU und ZU in den Subgruppen Donepezil 10 mg/Tag und Rivastigmin 9,5 mg/Tag.....	28
Tabelle 7: Tagesdosis, Medikamentenspiegel, Varianz der Medikamentenspiegel, der Donepezil- und Rivastigmingruppe.....	29

Tabelle 8:	Geschlechterunterschiede in der Donepezilgruppe: Medikamentenspiegel, BMI und Körpergewicht..	30
Tabelle 9:	Geschlechterunterschiede in der Rivastigmingruppe: Medikamentenspiegel, BMI und Körpergewicht..	31
Tabelle 10:	Beschreibung der Donepezil-Subgruppen mit hoher bzw. niedriger Serumkonzentration unter 10 mg Tagesdosis: demographische Daten, Zeitangaben, Gewicht, Komedikation, Medikamentenspiegel, Ergebnis Subtest WL Abrufen..	32
Tabelle 11:	Beschreibung der Rivastigmin-Subgruppen mit hoher bzw. niedriger Serumkonzentration unter 9,5 mg Tagesdosis: demographische Daten, Zeitangaben, Gewicht, Komedikation, Medikamentenspiegel, Ergebnis Subtest WL Abrufen..	33
Tabelle 12a:	Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Donepezilspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren.....	35
Tabelle 12b:	Subgruppe mit Tagesdosis 10 mg Donepezil: Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Donepezilspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren.....	36
Tabelle 13a:	Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Rivastigminspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren.....	37
Tabelle 13b:	Subgruppe mit Tagesdosis 9,5 mg Rivastigmin : Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und Rivastigminspiegel: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und Medikamentenspiegel sowie weiteren Einflussfaktoren...38	38
Tabelle 14:	Zusammenhang zwischen Veränderung der kognitiven Leistung und hoher/niedriger Serumkonzentration in den Subgruppen mit Donepezil 10 mg/Tag bzw. Rivastigmin 9,5 mg/Tag: Multivariate Regressionsanalyse zwischen Veränderungen in der kognitiven Testung und hoher/niedriger Serumkonzentration sowie weiteren Einflussfaktoren..	39
Tabelle 15a:	Übersicht über alle getesteten Allele, deren zugeordnete Gendosis, Anzahl und Allelfrequenz im gesamten Patientenkollektiv.....	39

Tabelle 15b: Übersicht über alle getesteten Allele, deren zugeordnete Gendosis, Anzahl und Allelfrequenz in einer Subgruppe mit Tagesdosis 10 mg.....	40
Tabelle 16: Gendosen, Metabolisierungstypen und deren absolute Anzahl in der gesamten Donepezilgruppe.....	40
Tabelle 17: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe mit n=47..	41
Tabelle 18: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe mit n=47..	42
Tabelle 19a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe inkl. BMI mit n=41.....	43
Tabelle 19b: Regressionsmodell Subgruppe Donepezil 10 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels inkl. BMI mit n=37..	44
Tabelle 20a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe inkl. Körpergewicht mit n=41..	44
Tabelle 20b: Regressionsmodell der Subgruppe Donepezil 10 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Donepezilgruppe inkl. Körpergewicht mit n=37..	45
Tabelle 21: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Rivastigmingruppe mit n=28.....	46
Tabelle 22a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Rivastigmingruppe mit n=25 ..	46
Tabelle 22b: Regressionsmodell Subgruppe Rivastigmin 9,5 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels mit n=24.....	47
Tabelle 23a: Regressionsmodell: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels der Rivastigmingruppe, inkl. BMI mit n=25 ..	47
Tabelle 23b: Regressionsmodell Subgruppe Rivastigmin 9,5 mg/Tag: Einflüsse auf die Höhe des Medikamentenspiegels, inkl. BMI mit n=24..	48
Tabelle 24: Donepezilgruppe: Univariate Regressionsanalysen für die Differenz zwischen Ergebnissen der CERAD-NAB Subtests bei Erst- und Zweituntersuchung.....	72
Tabelle 25: Rivastigmingruppe: Univariate Regressionsanalysen für die Differenz zwischen Ergebnissen der CERAD-NAB Subtests bei Erst- und Zweituntersuchung.....	73

Tabelle 26: Einflüsse auf die Höhe des Donepezilspiegels: Univariate Regressionsanalysen.....	74
Tabelle 27: post-hoc Regressionsanalyse: Einfluss auf gewichts- und dosis- adaptierte Donepezilkonzentration, n=41..	74
Tabelle 28: Deskriptive Statistik: Subgruppen mit Tagesdosis Donepezil 10 mg/ Rivastigmin 9,5 mg: demographische Daten, Zeitangaben.....	74

8. Literaturverzeichnis

Abi-Saab, Danielle; Andjelkovic, Mirjana; Pross, Nathalie; Delmar, Paul; Voyle, Nicola; Klein, Gregory; Esau, Nelli; Ristic, Smiljana; Martenyi, Ferenc; Fontoura, Paulo; Doody, Rachele (2018): O1-09-04: Update on the safety and tolerability of Gantenerumab in the ongoing open-label extension (OLE) of marguerite Road Study in patients with mild Alzheimer's Disease (AD) after approximately two years of study duration. In: *Alzheimer's & Dementia* 14 (7S_Part_4), S.241. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.06.2381.

Al-Habet, S. (2000): Biopharmaceutics NDA 20-823 Exelon Capsules. Hg. v. FDA. Online verfügbar unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20823_exelon.cfm, zuletzt geprüft am 16.09.2017.

Birks, J. (2006a): Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.

Birks, J.; Harvey, R. J. (2006): Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.

Birks, Jacqueline S.; Grimley Evans, John (2015): Rivastigmine for Alzheimer's disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4, CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub3.

Boess, F.; Lieb, M.; Schneider, E.; Zimmermann, T.; Dodel, R.; Belger, M. (2016): Kosten der Alzheimer-Erkrankung in Deutschland – aktuelle Ergebnisse der GERAS-Beobachtungsstudie. In: *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 21 (05), S. 232–241. DOI: 10.1055/s-0042-100956.

Bullock, Roger; Bergman, Howard; Touchon, Jacques; Gambina, Giuseppe; He, Yunsheng; Nagel, Jennifer; Lane, Roger (2006): Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. In: *Current medical research and opinion* 22 (3), S. 483–494. DOI: 10.1185/030079906X89685.

Burns, A.; Rossor, M.; Hecker, J.; Gauthier, S.; Petit, H.; Möller, H. J.; Rogers, S. L.; Friedhoff, L. T. (1999): The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 10 (3), S. 237–244. DOI: 10.1159/000017126.

Cacabelos, Ramón (2007): Donepezil in Alzheimer's disease. From conventional trials to pharmacogenetics. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 3 (3), S. 303–333. PMID: 19300564

Chandler, M. J.; Lacritz, L. H.; Hynan, L. S.; Barnard, H. D.; Allen, G.; Deschner, M.; Weiner, M. F.; Cullum, C. M. (2005): A total score for the CERAD neuropsychological battery. In: *Neurology* 65 (1), S. 102–106. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167607.63000.38.

Chen, Tzu-Hua; Chou, Mei-Chuan; Lai, Chiou-Lian; Wu, Shyh-Jong; Hsu, Chia-Ling; Yang, Yuan-Han (2017): Factors affecting therapeutic response to Rivastigmine in Alzheimer's disease patients in Taiwan. In: *The Kaohsiung journal of medical sciences* 33 (6), S. 277–283. DOI: 10.1016/j.kjms.2017.04.006.

Chou, Mei-Chuan; Chen, Chun-Hung; Liu, Ching-Kuan; Chen, Su-Hwei; Wu, Shyh-Jong; Yang, Yuan-Han (2012): Concentrations of rivastigmine and NAP 226-90 and the cognitive response in Taiwanese Alzheimer's disease patients. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 31 (4), S. 857–864. DOI: 10.3233/JAD-2012-120109.

Chou, Wen-Hwei; Yan, Feng-Xiang; Robbins-Weilert, Doris K.; Ryder, Thomas B.; Liu, Wei Wei; Perbost, Clotilde; Fairchild, Maureen; Leon, Jose de; Koch, Walter H.; Wedlund, Peter J. (2003): Comparison of two CYP2D6 genotyping methods and assessment of genotype-phenotype relationships. In: *Clinical chemistry* 49 (4), S. 542–551. DOI: 10.1373/49.4.542.

Clarke, William; Molinaro, Ross J. (2014): Liquid chromatography-mass spectrometry methods. Approved guideline. Wayne, Penn.: Clinical and Laboratory Standards Institute (Clinical and Laboratory Standards Institute, v. 34, no. 16). Online abrufbar unter https://clsi.org/media/1346/c62a_sample.pdf, zuletzt abgerufen am 04.11.2020

Coin, A.; Pamio, M. V.; Alexopoulos, C.; Granziera, S.; Groppa, F.; Rosa, G. de; Girardi, A.; Sergi, G.; Manzato, E.; Padriani, R. (2016): Donepezil plasma concentrations, CYP2D6 and CYP3A4 phenotypes, and cognitive outcome in Alzheimer's disease. In: *European journal of clinical pharmacology* 72 (6), S. 711–717. DOI: 10.1007/s00228-016-2033-1.

Crewe, H. K.; Lennard, M. S.; Tucker, G. T.; Woods, F. R.; Haddock, R. E. (1992): The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. In: *British journal of clinical pharmacology* 34 (3), S. 262–265. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb04134.x.

Dahl, M. L.; Johansson, I.; Bertilsson, L.; Ingelman-Sundberg, M.; Sjöqvist, F. (1995): Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. In: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 274 (1), S. 516–520. PMID: 7616439

Darreh-Shori, Taher; Hosseini, Sharokh Makvand; Nordberg, Agneta (2014): Pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors suggests add-on therapy with a low-dose carbamylating inhibitor in patients on long-term treatment with rapidly reversible inhibitors. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 39 (2), S. 423–440. DOI: 10.3233/JAD-130845.

Deuschl, G.; Maier, W. (2016): S3-Leitlinie Demenzen. 2016. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien, zuletzt geprüft am 12.09.2017.

Doody, R. S.; Stevens, J. C.; Beck, C.; Dubinsky, R. M.; Kaye, J. A.; Gwyther, L.; Mohs, R. C.; Thal, L. J.; Whitehouse, P. J.; DeKosky, S. T.; Cummings, J. L. (2001): Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* 56 (9), S. 1154–1166. DOI: 10.1212/wnl.56.9.1154.

Doody, Rachele S.; Pavlik, Valory; Massman, Paul; Rountree, Susan; Darby, Eveleen; Chan, Wenyaw (2010): Predicting progression of Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's research & therapy* 2 (1), S. 2. DOI: 10.1186/alzrt25.

Dyer, Suzanne M.; Laver, Kate; Pond, Constance D.; Cumming, Robert G.; Whitehead, Craig; Crotty, Maria (2016): Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia. In: *Australian family physician* 45 (12), S. 884–889. PMID: 27903038

Eichelbaum, M.; Baur, M. P.; Dengler, H. J.; Osikowska-Evers, B. O.; Tieves, G.; Zerkorn, C.; Rittner, C. (1987): Chromosomal assignment of human cytochrome P-450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. In: *British journal of clinical pharmacology* 23 (4), S. 455–458. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03075.x.

Farooq, Muhammad; Kelly, Edward J.; Unadkat, Jashvant D. (2016): CYP2D6 Is Inducible by Endogenous and Exogenous Corticosteroids. In: *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 44 (5), S. 750–757. DOI: 10.1124/dmd.115.069229.

FDA (2012): NDA 22-083/ S016 Exelon® Patch (rivastigmine transdermal system). Online verfügbar unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022083orig1s016.pdf, zuletzt geprüft am 20.08.2017.

FDA (2015): Aricept label information. Online verfügbar unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020690s039,021720s012,022568s008lbl.pdf, zuletzt geprüft am 21.08.2017.

Gobburu, J. V.; Tammara, V.; Lesko, L.; Jhee, S. S.; Sramek, J. J.; Cutler, N. R.; Yuan, R. (2001): Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of rivastigmine, a cholinesterase inhibitor, in patients with Alzheimer's disease. In: *Journal of clinical pharmacology* 41 (10), S. 1082–1090. DOI: 10.1177/00912700122012689.

Gonzalez, F. J.; Skoda, R. C.; Kimura, S.; Umeno, M.; Zanger, U. M.; Nebert, D. W.; Gelboin, H. V.; Hardwick, J. P.; Meyer, U. A. (1988): Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. In: *Nature* 331 (6155), S. 442–446. DOI: 10.1038/331442a0.

Gough, A. C.; Smith, C. A.; Howell, S. M.; Wolf, C. R.; Bryant, S. P.; Spurr, N. K. (1993): Localization of the CYP2D gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction, in situ hybridization, and linkage analysis. In: *Genomics* 15 (2), S. 430–432. DOI: 10.1006/geno.1993.1082

Griese, E. U.; Zanger, U. M.; Brudermanns, U.; Gaedigk, A.; Mikus, G.; Mörike, K.; Stüven, T.; Eichelbaum, M. (1998): Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. In: *Pharmacogenetics* 8 (1), S. 15–26. DOI: 10.1097/00008571-199802000-0000

Grossberg, G. T.; Olin, J. T.; Somogyi, M.; Meng, X. (2011): Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. In: *International journal of clinical practice* 65 (4), S. 465–471. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02641.x.

Hefner, Gudrun; Brueckner, Anne; Hiemke, Christoph; Fellgiebel, Andreas (2015): Therapeutic Drug Monitoring for Patients With Alzheimer Dementia to Improve Treatment With Donepezil. In: *Therapeutic Drug Monitoring* 37 (3), S. 353–361. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000152.

Herrmann, Nathan; Harimoto, Tetsuhiro; Balshaw, Robert; Lanctôt, Krista L. (2015): Risk Factors for Progression of Alzheimer Disease in a Canadian Population. The Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID). In: *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 60 (4), S. 189–199. DOI: 10.1177/070674371506000406.

Hicks, J. K.; Swen, J. J.; Thorn, C. F.; Sangkuhl, K.; Kharasch, E. D.; Ellingrod, V. L.; Skaar, T. C.; Muller, D. J.; Gaedigk, A.; Stingl, J. C. (2013): Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 93 (5), S. 402–408. DOI: 10.1038/clpt.2013.2.

Hiemke, C.; Baumann, P.; Bergemann, N.; Conca, A.; Dietmaier, O.; Egberts, K.; Fric, M.; Gerlach, M.; Greiner, C.; Grunder, G.; Haen, E.; Havemann-Reinecke, U.; Jaquenoud Sirot, E.; Kirchherr, H.; Laux, G.; Lutz, U. C.; Messer, T.; Muller, M. J.; Pfuhlmann, B.; Rambeck, B.; Riederer, P.; Schoppek, B.; Stingl, J.; Uhr, M.; Ulrich, S.; Waschgl, R.; Zernig, G. (2011): AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. In: *Pharmacopsychiatry* 44 (6), S. 195–235. DOI: 10.1055/s-0031-1286287.

Hiemke, C.; Bergemann, N.; Clement, H. W.; Conca, A.; Deckert, J.; Domschke, K.; Eckermann, G.; Egberts, K.; Gerlach, M.; Greiner, C.; Gründer, G.; Haen, E.; Havemann-Reinecke, U.; Hefner, G.; Helmer, R.; Janssen, G.; Jaquenoud, E.; Laux, G.; Messer, T.; Mössner, R.; Müller, M. J.; Paulzen, M.; Pfuhlmann, B.; Riederer, P.; Saria, A.; Schoppek, B.; Schoretsanitis, G.; Schwarz, M.; Gracia, M. Silva; Stegmann, B.; Steimer, W.; Stingl, J. C.; Uhr, M.; Ulrich, S.; Unterecker, S.; Waschgl, R.; Zernig, G.; Zurek, G.; Baumann, P. (2018): Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. In: *Pharmacopsychiatry* 51 (1-02), e1. DOI: 10.1055/s-0037-1600991.

Ingelman-Sundberg, M. (2005): Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. In: *The pharmacogenomics journal* 5 (1), S. 6–13. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500285.

- Ingelman-Sundberg, M.; Oscarson, M.; McLellan, R. A. (1999): Polymorphic human cytochrome P450 enzymes. An opportunity for individualized drug treatment. In: *Trends in pharmacological sciences* 20 (8), S. 342–349. DOI: 10.1016/s0165-6147(99)01363-2
- IQWIG (2007): Abschlussbericht A05-19A: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz, 2007. abrufbar unter <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html>, zuletzt abgerufen am 04.11.2020
- Ji, Ling; Pan, Shixiu; Marti-Jaun, Jacqueline; Hänseler, Edgar; Rentsch, Katharina; Hersberger, Martin (2002): Single-step assays to analyze CYP2D6 gene polymorphisms in Asians. Allele frequencies and a novel *14B allele in mainland Chinese. In: *Clinical chemistry* 48 (7), S. 983–988. PMID: 12089164.
- Kimura, S.; Umeno, M.; Skoda, R. C.; Meyer, U. A.; Gonzalez, F. J. (1989): The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus. Sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. In: *American journal of human genetics* 45 (6), S. 889–904. PMID: 2574001
- Klein, Gregory; Delmar, Paul; Voyle, Nicola; Rehal, Sunita; Hofmann, Carsten; Abi-Saab, Danielle; Andjelkovic, Mirjana; Ristic, Smiljana; Wang, Guoqiao; Bateman, Randall; Kerchner, Geoffrey A.; Baudler, Monika; Fontoura, Paulo; Doody, Rachele (2019): Gantenerumab reduces amyloid- β plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. In: *Alzheimer's research & therapy* 11 (1), S. 101. DOI: 10.1186/s13195-019-0559-z.
- Koeber, Ralf; Kluenemann, Hans-Hermann; Waimer, Reinhold; Koestlbacher, Anton; Wittmann, Markus; Brandl, Regina; Doerfelt, Anett; Jahner, Tatjana; Melchner, Doris; Haen, Ekkehard (2012): Implementation of a cost-effective HPLC/UV-approach for medical routine quantification of donepezil in human serum. In: *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 881-882, S. 1–11. DOI: 10.1016/j.jchromb.2011.10.027.
- Lanctôt, Krista L.; Herrmann, Nathan; Yau, Kenneth K.; Khan, Lyla R.; Liu, Barbara A.; LouLou, Maysoon M.; Einarson, Thomas R. (2003): Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. A meta-analysis. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 169 (6), S. 557–564. PMID: 12975222
- Lefèvre, G.; Sedek, G.; Jhee, S. S.; Leibowitz, M. T.; Huang, H-La; Enz, A.; Maton, S.; Ereshefsky, L.; Pommier, F.; Schmidli, H.; Appel-Dingemanse, S. (2008): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 83 (1), S. 106–114. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100242.

- Løvlie, R.; Daly, A. K.; Molven, A.; Idle, J. R.; Steen, V. M. (1996): Ultrarapid metabolizers of debrisoquine. Characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene. In: *FEBS letters* 392 (1), S. 30–34. DOI: 10.1016/0014-5793(96)00779-x.
- Lu, Jin; Wan, Lili; Zhong, Yuan; Yu, Qi; Han, Yonglong; Chen, Pengguo; Wang, Beiyun; Li, Wei; Miao, Ya; Guo, Cheng (2015): Stereoselective metabolism of donepezil and steady-state plasma concentrations of S-donepezil based on CYP2D6 polymorphisms in the therapeutic responses of Han Chinese patients with Alzheimer's disease. In: *Journal of pharmacological sciences* 129 (3), S. 188–195. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.10.010.
- Lu, Yu; Qin, Xue; Li, Shan; Zhang, Xiaolian; He, Yu; Peng, Qiliu; Deng, Yan; Wang, Jian; Xie, Li; Li, Taijie; Zeng, Zhiyu (2014): Quantitative assessment of CYP2D6 polymorphisms and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. In: *Journal of the neurological sciences* 343 (1-2), S. 15–22. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.033.
- Magliulo, Laura; Dahl, Marja-Liisa; Lombardi, Grazia; Fallarini, Silvia; Villa, Laura Maria; Biolcati, Aldo; Scordo, Maria Gabriella (2011): Do CYP3A and ABCB1 genotypes influence the plasma concentration and clinical outcome of donepezil treatment? In: *European journal of clinical pharmacology* 67 (1), S. 47–54. DOI: 10.1007/s00228-010-0883-5.
- McKhann, Guy M.; Knopman, David S.; Chertkow, Howard; Hyman, Bradley T.; Jack, Clifford R.; Kawas, Claudia H.; Klunk, William E.; Koroshetz, Walter J.; Manly, Jennifer J.; Mayeux, Richard; Mohs, Richard C.; Morris, John C.; Rossor, Martin N.; Scheltens, Philip; Carrillo, Maria C.; Thies, Bill; Weintraub, Sandra; Phelps, Creighton H. (2011): The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7 (3), S. 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Meyer, U. A.; Zanger, U. M. (1997): Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. In: *Annual review of pharmacology and toxicology* (37), S. 269–296. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.269.
- Miranda, Luís F. J. R.; Gomes, Karina B.; Tito, Pedro A. L.; Silveira, Josianne N.; Pianetti, Gerson A.; Byrro, Ricardo M. D.; Peles, Patrícia R. H.; Pereira, Fernando H.; Santos, Thiago R.; Assini, Arthur G.; Ribeiro, Valéria V.; Moraes, Edgar N.; Caramelli, Paulo (2017): Clinical Response to Donepezil in Mild and Moderate Dementia. Relationship to Drug Plasma Concentration and CYP2D6 and APOE Genetic Polymorphisms. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 55 (2), S. 539–549. DOI: 10.3233/JAD-160164.

Mori, Etsuro; Ikeda, Manabu; Nakai, Kenya; Miyagishi, Hideaki; Nakagawa, Masaki; Kosaka, Kenji (2016): Increased plasma donepezil concentration improves cognitive function in patients with dementia with Lewy bodies. An exploratory pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis in a phase 3 randomized controlled trial. In: *Journal of the neurological sciences* 366, S. 184–190. DOI: 10.1016/j.jns.2016.05.001.

Morris, J. C.; Heyman, A.; Mohs, R. C.; Hughes, J. P.; van Belle, G.; Fillenbaum, G.; Mellits, E. D.; Clark, C. (1989): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. In: *Neurology* 39 (9), S. 1159–1165. DOI:10.1212/wnl.39.9.1159.

Müller, Burkhardt; Zöpf, Konstanze; Bachofer, Julia; Steimer, Werner (2003): Optimized strategy for rapid cytochrome P450 2D6 genotyping by real-time long PCR. In: *Clinical chemistry* 49 (10), S. 1624–1631. DOI: 10.1373/49.10.1624.

Nakamura, Yu; Imai, Yukimichi; Shigeta, Masahiro; Graf, Ana; Shirahase, Toru; Kim, Hyosung; Fujii, Akifumi; Mori, Joji; Homma, Akira (2011): A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 1 (1), S. 163–179. DOI: 10.1159/000328929.

NICE (2007): National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia. A NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. Leicester, London: British Psychological Society; Royal College of Psychiatrists (National clinical practice guideline, no. 42). PMID: 21834193.

Noetzli, Muriel; Ansermot, Nicolas; Dobrinás, Maria; Eap, Chin B. (2012): Simultaneous determination of antidementia drugs in human plasma: procedure transfer from HPLC-MS to UPLC-MS/MS. In: *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 64-65, S. 16–25. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.02.008.

Noetzli, Muriel; Choong, Eva; Ansermot, Nicolas; Eap, Chin B. (2011): Simultaneous determination of antidementia drugs in human plasma for therapeutic drug monitoring. In: *Therapeutic Drug Monitoring* 33 (2), S. 227–238. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31821126cf.

Noetzli, Muriel; Guidi, Monia; Ebbing, Karsten; Eyer, Stephan; Wilhelm, Laurence; Michon, Agnès; Thomazic, Valérie; Stancu, Ioana; Alnawaqil, Abdel-Messieh; Bula, Christophe; Zumbach, Serge; Gaillard, Michel; Giannakopoulos, Panteleimon; Gunten, Armin von; Csajka, Chantal; Eap, Chin B. (2014): Population pharmacokinetic approach to evaluate the effect of CYP2D6, CYP3A, ABCB1, POR and NR1I2 genotypes on donepezil clearance. In: *British journal of clinical pharmacology* 78 (1), S. 135–144. DOI: 10.1111/bcp.12325.

Ortner, Marion; Kurz, Alexander; Alexopoulos, Panagiotis; Auer, Florian; Diehl-Schmid, Janine; Drzezga, Alexander; Förster, Stefan; Förstl, Hans; Perneczky, Robert; Sorg, Christian; Yousefi, Behrooz H.; Grimmer, Timo (2015): Small vessel disease, but neither amyloid load nor metabolic deficit, is dependent on age at onset in Alzheimer's disease. In: *Biological psychiatry* 77 (8), S. 704–710. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.01.019.

Ortner, Marion; Stange, Marion; Schneider, Heike; Schröder, Charlotte; Buerger, Katharina; Müller, Claudia; Müller-Sarnowski, Felix; Diehl-Schmid, Janine; Förstl, Hans; Grimmer, Timo; Steimer, Werner (2020a): Therapeutic Drug Monitoring of Rivastigmine and Donepezil Under Consideration of CYP2D6 Genotype-Dependent Metabolism of Donepezil. In: *Drug design, development and therapy* 14, S. 3251–3262. DOI: 10.2147/DDDT.S247259.

Ortner, Marion; Stange, Marion; Schneider, Heike; Schroeder, Charlotte; Buerger, Katharina; Müller, Claudia; Dorn, Bianca; Goldhardt, Oliver; Diehl-Schmid, Janine; Förstl, Hans; Steimer, Werner; Grimmer, Timo (2020b): Serum Concentrations of Cholinesterase Inhibitors in Patients With Alzheimer's Dementia Are Frequently Below the Recommended Levels. In: *Front. Pharmacol.* 11, S. 691–771. DOI: 10.3389/fphar.2020.00691.

Ostrowitzki, Susanne; Lasser, Robert A.; Dorflinger, Ernest; Scheltens, Philip; Barkhof, Frederik; Nikolcheva, Tania; Ashford, Elizabeth; Retout, Sylvie; Hofmann, Carsten; Delmar, Paul; Klein, Gregory; Andjelkovic, Mirjana; Dubois, Bruno; Boada, Mercè; Blennow, Kaj; Santarelli, Luca; Fontoura, Paulo (2017): A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's research & therapy* 9 (1), S. 95. DOI: 10.1186/s13195-017-0318-y.

Raimundo, Sebastian; Toscano, Claudia; Klein, Kathrin; Fischer, Joachim; Griese, Ernst-Ulrich; Eichelbaum, Michel; Schwab, Matthias; Zanger, Ulrich M. (2004): A novel intronic mutation, 2988GA, with high predictivity for impaired function of cytochrome P450 2D6 in white subjects. In: *Clinical pharmacology and therapeutics* 76 (2), S. 128–138. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.04.009.

Raina, Parminder; Santaguida, Pasqualina; Ismaila, Afisi; Patterson, Christopher; Cowan, David; Levine, Mitchell; Booker, Lynda; Oremus, Mark (2008): Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia. Evidence review for a clinical practice guideline. In: *Annals of internal medicine* 148 (5), S. 379–397. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009.

Raschetti, Roberto; Maggini, Marina; Sorrentino, Giacomina Carla; Martini, Nello; Cafari, Bruno; Vanacore, Nicola (2005): A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. In: *European journal of clinical pharmacology* 61 (5-6), S. 361–368. DOI: 10.1007/s00228-005-0946-1

- Rogers, S. L.; Doody, R. S.; Mohs, R. C.; Friedhoff, L. T. (1998a): Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease. A 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. In: *Archives of internal medicine* 158 (9), S. 1021–1031. DOI: 10.1001/archinte.158.9.1021.
- Rogers, S. L.; Friedhoff, L. T. (1998): Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. In: *British journal of clinical pharmacology* 46 Suppl 1, S. 1–6. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1998.0460s1001.x.
- Rösler, M.; Anand, R.; Cicin-Sain, A.; Gauthier, S.; Agid, Y.; Dal-Bianco, P.; Stähelin, H. B.; Hartman, R.; Gharabawi, M. (1999): Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. International randomised controlled trial. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 318 (7184), S. 633–638. doi: 10.1136/bmj.318.7184.633.
- Sachse, C.; Brockmüller, J.; Bauer, S.; Roots, I. (1997): Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population. Allele frequencies and phenotypic consequences. In: *American journal of human genetics* 60 (2), S. 284–295. PMID: 9012401
- Scordo, Maria Gabriella; Caputi, Achille P.; D'Arrigo, Concetta; Fava, Giuseppina; Spina, Edoardo (2004): Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. In: *Pharmacological research* 50 (2), S. 195–200. DOI: 10.1016/j.phrs.2004.01.004.
- Seibert, Johannes; Tracik, Ferenc; Articus, Konstantin; Spittler, Stefan (2012): Effectiveness and tolerability of transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease in daily practice. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 8, S. 141–147. DOI: 10.2147/NDT.S29116.
- Seripa, Davide; Bizzarro, Alessandra; Pilotto, Andrea; D'onofrio, Grazia; Vecchione, Gennaro; Gallo, Antonietta P.; Cascavilla, Leandro; Paris, Francesco; Grandone, Elvira; Mecocci, Patrizia; Santini, Stefano A.; Masullo, Carlo; Pilotto, Alberto (2011): Role of cytochrome P4502D6 functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. In: *Pharmacogenetics and genomics* 21 (4), S. 225–230. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833f984c.
- Serrano-Pozo, Alberto; Frosch, Matthew P.; Masliah, Eliezer; Hyman, Bradley T. (2011): Neuropathological alterations in Alzheimer disease. In: *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 1 (1), a006189. DOI: 10.1101/cshperspect.a006189.
- Sevigny, Jeff; Chiao, Ping; Bussière, Thierry; Weinreb, Paul H.; Williams, Leslie; Maier, Marcel; Dunstan, Robert; Salloway, Stephen; Chen, Tianle; Ling, Yan; O'Gorman, John; Qian, Fang; Arastu, Mahin; Li, Mingwei; Chollate, Sowmya; Brennan, Melanie S.; Quintero-Monzon, Omar; Scannevin, Robert H.; Arnold, H. Moore; Engber, Thomas; Rhodes, Kenneth; Ferrero, James; Hang, Yaming; Mikulskis, Alvydas; Grimm, Jan; Hock, Christoph; Nitsch, Roger M.; Sandrock, Alfred (2016): The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. In: *Nature* 537 (7618), S. 50–56. DOI: 10.1038/nature19323.

- Sonali, Nirmal; Tripathi, Manjari; Sagar, Rajesh; Velpandian, Thirumurthy; Subbiah, Vivekanandhan (2014): Impact of CYP2D6 and CYP3A4 genetic polymorphism on combined cholinesterase inhibitors and memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 37 (1-2), S. 58–70. DOI: 10.1159/000350050.
- Stamer, Ulrike M.; Bayerer, Bettina; Wolf, Stephanie; Hoeft, Andreas; Stüber, Frank (2002): Rapid and reliable method for cytochrome P450 2D6 genotyping. In: *Clinical chemistry* 48 (9), S. 1412–1417. PMID: 12194916
- Steimer, Werner; Zöpf, Konstanze; Amelunxen, Silvia von; Pfeiffer, Herbert; Bachofer, Julia; Popp, Johannes; Messner, Barbara; Kissling, Werner; Leucht, Stefan (2004): Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. In: *Clinical chemistry* 50 (9), S. 1623–1633. DOI: 10.1373/clinchem.2003.030825.
- Steimer, Werner; Zöpf, Konstanze; Amelunxen, Silvia von; Pfeiffer, Herbert; Bachofer, Julia; Popp, Johannes; Messner, Barbara; Kissling, Werner; Leucht, Stefan (2005): Amitriptyline or not, that is the question. Pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. In: *Clinical chemistry* 51 (2), S. 376–385. DOI: 10.1373/clinchem.2004.041327.
- Tiseo, P. J.; Rogers, S. L.; Friedhoff, L. T. (1998): Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following evening administration. In: *British journal of clinical pharmacology* 46 Suppl 1, S. 13–18. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1998.0460s1013.x.
- Tolar, Martin; Abushakra, Susan; Hey, John A.; Porsteinsson, Anton; Sabbagh, Marwan (2020): Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. In: *Alzheimer's research & therapy* 12 (1), S. 95. DOI: 10.1186/s13195-020-00663-w.
- van der Flier, W. M.; Scheltens, P. (2005): Epidemiology and risk factors of dementia. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* (76 Suppl 5), v2-7. DOI: 10.1136/jnnp.2005.082867.
- Varsaldi, Federica; Miglio, Gianluca; Scordo, Maria Gabriella; Dahl, Marja-Liisa; Villa, Laura Maria; Biolcati, Aldo; Lombardi, Grazia (2006): Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. In: *European journal of clinical pharmacology* 62 (9), S. 721–726. DOI: 10.1007/s00228-006-0168-1.
- Watson, Yasmira I.; Arfken, Cynthia L.; Birge, Stanley J. (1993): Clock Completion. An Objective Screening Test for Dementia. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 41 (11), S. 1235–1240. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07308.x.

- Weinstock, Marta (1999): Selectivity of Cholinesterase Inhibition. In: *CNS Drugs* 12 (4), S. 307–323. DOI: 10.2165/00023210-199912040-00005.
- Welsh, K.; Butters, N.; Hughes, J.; Mohs, R.; Heyman, A. (1991): Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. In: *Archives of neurology* 48 (3), S. 278–281. DOI: 10.1001/archneur.1991.00530150046016.
- Whitehead, Anne; Perdomo, Carlos; Pratt, Raymond D.; Birks, Jacqueline; Wilcock, Gordon K.; Evans, John Grimley (2004): Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease. A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. In: *International journal of geriatric psychiatry* 19 (7), S. 624–633. DOI: 10.1002/gps.1133.
- Yang, Yuan-Han; Chen, Chun-Hung; Chou, Mei-Chuan; Li, Chien-Hsun; Liu, Ching-Kuan; Chen, Su-Hwei (2013): Concentration of donepezil to the cognitive response in Alzheimer disease. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 33 (3), S. 351–355. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31828b5087.
- Zanger, U. M.; Fischer, J.; Raimundo, S.; Stüven, T.; Evert, B. O.; Schwab, M.; Eichelbaum, M. (2001): Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. In: *Pharmacogenetics* 11 (7), S. 573–585. DOI: 10.1097/00008571-200110000-00004.
- Zullig, Leah L.; Peterson, Eric D.; Bosworth, Hayden B. (2013): Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. In: *JAMA* 310 (24), S. 2611–2612. DOI: 10.1001/jama.2013.282818.

9. Danksagung

Bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Professor Dr. med. Timo Grimmer möchte ich mich herzlich für das Überlassen des Themas und die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken. Seine stets gute Erreichbarkeit, Flexibilität, sein Engagement und nicht zuletzt seine Geduld haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Auch bei Frau Dr. med. Marion Ortner möchte ich mich herzlichst für die gute Zusammenarbeit und die vielen Mühen bedanken. Dank ihr waren die beiden Vorabpublikationen von Teilen dieser Arbeit möglich.

Des Weiteren gebührt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Werner Steimer, der durch die gute Zusammenarbeit diese Studie erst ermöglichte. Seine immer neuen Denkanstöße hatten einen wichtigen Einfluss auf diese Studie.

Mein herzlichster Dank gilt außerdem Frau Dr. Heike Schneider, unter deren Anleitung und Aufsicht die Messung der Medikamentenspiegel durchgeführt wurde. Sie beantwortete alle meine Fragen stets geduldig und ich konnte von einer äußerst angenehmen Arbeitsatmosphäre profitieren.

Ganz besonderer Dank gilt dem Team des PCR-Labors für die durchgeführten Analysen. Vor allem Frau Charlotte Schröder war mir hier, auch nachdem Sie ihre Zeit im Labor abgeschlossen hatte noch, eine sehr große Hilfe.

Für die Unterstützung bedanke ich mich außerdem bei dem Team der Gedächtnisambulanz des Instituts für Schlaganfall und Demenzforschung (ISD) am Campus Großhadern, besonders bei Frau Maria Gissler, die immer hilfsbereit und zuverlässig mit mir die Abholung der Patientenproben organisierte.

Ich danke meinen Eltern für die emotionale und finanzielle Unterstützung und den sicheren Rückhalt, weit über die Grenzen meiner medizinischen Ausbildung hinaus.

Schließlich geht der letzte Dank an meine Schwester, die mir immer und in jeder Lebenslage mit Rat und Tat zur Seite steht.

10. Lebenslauf