

## **Ergebnisbericht gemäß §42b AMG**

### **- Synopse -**

Version 02, Datum 20.05.2021

# **Pharmakotherapie kognitiver Defizite bei schizophrenen Störungen – Randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Pergolid versus Tolcapon**

## **TOCTAP (Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia with Tolcapone and Pergolide)**

Randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie

**EudraCT Nummer: 2008-006905-18**

**Vorlage-Nummer: 4035880**

**Kurztitel: TOCTAP**

### **Sponsor der klinischen Prüfung:**

RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan  
der Medizinischen Fakultät Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

### **Leiter der klinischen Prüfung:**

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Michael Paulzen  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Universitätsklinikum RWTH Aachen

Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen  
Tel.: 0241/80 89633 , Fax: 0241/80 82401

**Autor des Ergebnisberichtes:**

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Michael Paulzen  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Universitätsklinikum RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen  
Tel.: 0241/80 89633 , Fax: 0241/80 82401

**Prüfer**

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Paulzen

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

**EudraCT**

2008-006905-18

## Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Ergebnisberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

### Sponsor / Vertreter

RWTH Aachen, vertreten durch  
den Rektor, vertreten durch den  
Dekan der Medizinischen Fakultät  
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan  
Uhlig

\_\_\_\_\_  
Unterschrift\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

### Leiter der Klinischen Prüfung

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Michael  
Paulzen  
Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie,  
Universitätsklinikum RWTH  
Aachen

\_\_\_\_\_  
Unterschrift\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

### Autor des Ergebnisberichtes

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Michael  
Paulzen  
Klinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie,  
Universitätsklinikum RWTH  
Aachen

\_\_\_\_\_  
Unterschrift\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
<b>Titel der Studie</b>	Pharmakotherapie kognitiver Defizite bei schizophrenen Störungen – Randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie mit Pergolid versus Tolcapon TOCTAP (Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia with Tolcapone and Pergolide)
<b>Prüfer der klinischen Prüfung</b>	PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Michael Paulzen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum Aachen  Dr. med. Andreas Konrad Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universität Mainz
<b>Studienzentrum/-zentren:</b>	Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen  Universität Mainz Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Untere Zahlbacher Str. 8, 55131 Mainz
<b>Publikationen</b>	keine
<b>Studienzeitraum</b>	First-Patient-In: 04/2011 Last-Patient-Out: 11/2012 Die Studiendauer beträgt pro Patient 10 Wochen, davon 6 Wochen Behandlungsphase.
<b>Phase der klinischen Prüfung</b>	Phase IV
<b>Art des Vorhabens</b>	Bis 02/2012 erfolgte der Studienablauf nach folgendem Schema:

Prüfer

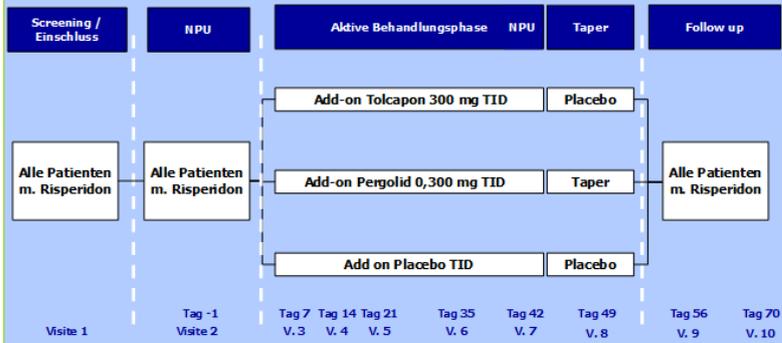
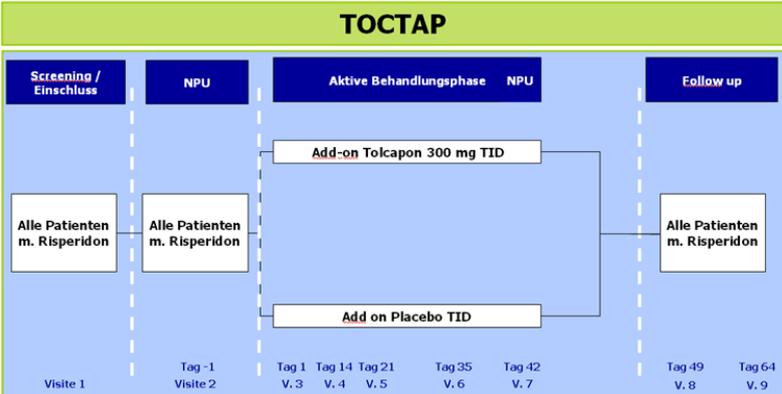
Prüfzentrum

EudraCT

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Paulzen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

2008-006905-18

<p><b>Sponsor</b></p>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de</p>
<p><b>Handelsname des Arzneimittels</b></p>	<p>Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)</p>
<p><b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b></p>	<p>Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)</p>
	<p style="text-align: center;"><b>TOCTAP</b></p>  <p>Nach dem Amendment (02/2012) wurde auf die Prüfmedikation Pergolid verzichtet und es ergab sich folgender Studienablauf:</p> <p style="text-align: center;"><b>TOCTAP</b></p> 
<p><b>Studienziele</b></p>	<p>Die Studie dient der Untersuchung, inwieweit bei Patienten mit schizophrenen Störungen neben einer bestehenden Monotherapie mit Risperidon (Risperdal®, Risperdal-consta®), einem Antipsychotikum der sog. Zweiten Generation, eine additive prodopaminerge Psychopharmakotherapie mit Tolcapon (bis 02/2012 auch Pergolid) die präfrontalen kognitiven Funktionen beeinflusst.</p>

**Prüfer**

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Paulzen

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

**EudraCT**

2008-006905-18

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
<b>Primärer Zielparameter</b>	Veränderung der MCCB (Matrics Consensus cognitive battery) nach 6-wöchiger Behandlungsphase gegenüber dem Vorwert. Der MCCB umfasst dabei die folgenden Untertests: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS): Symbol Coding</li> <li>• Category Fluency: Animal Naming</li> <li>• Trail Making Test: Part A</li> <li>• Continuous Performance Test – Identical Pairs (CPT-IP)</li> <li>• Wechsler Memory Scale®—3rd Ed. (WMS®-III): Spatial Span</li> <li>• Letter-Number Span Buchstaben Zahlen Test (BZT)</li> <li>• Hopkins Verbal Learning Test—Revised™ (HVLt-R™)</li> <li>• Brief Visuospatial Memory Test—Revised (BVMT-R™)</li> <li>• Neuropsychological Assessment Battery® (NAB®): Mazes</li> <li>• Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT™): Managing Emotions</li> </ul>

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
<b>Sekundäre Zielparameter</b>	Es sollen Kenntnisse über die Modulierbarkeit beeinträchtigter kognitiver Funktionen bei Patienten mit schizophrenen Störungen gewonnen werden. Zu den gemessenen sekundären Zielparametern zählen die nachstehenden standardisierten Erhebungsinstrumente: A - Ausführliche Beschreibung der Psychopathologie und Befindlichkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hamilton Depression Scale (HAMD)</li> <li>• PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale)</li> <li>• Visuelle Analogskalen (VAS)</li> </ul> B – Physiologische Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormone (Prolaktin, Cortisol)</li> <li>• Medikamenten-Plasmakonzentration</li> </ul> C - Genetische Untersuchung des COMT Genotyps und des funktionellen Polymorphismus im Serotonin-Transporter Promoter (5-HTTLPR S/L)  Ab 02/2012 (nach Amendment) auch: D – Funktionelle Magnetresonanztomographie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Attention Network Test (ANT)</li> <li>• Continuous Performance Test (CPT)</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	Prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, bizenrische, doppelblinde Studie
<b>Prüfmedikation / Behandlungsstrategie</b>	<u>PR01:</u> Handelsname: Tasmar® Wirksubstanz: Tolcapon Dosis: 300 mg (3 x tägl. je 100 mg) Anwendungsgebiet: Morbus Parkinson

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de																												
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)																												
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)																												
	<p>Darreichungsform: 100 mg Tablette Art der Einnahme: oral Chargennummer: 260811.1 – 260811.12, 080311.1 – 080311.12, 140612.1 – 140612.3, 310713.4 – 310713.6</p> <p><u>PR02 &amp; PR03 (bis 02/2012):</u> Handelsname: Parkotil® Wirksubstanz: Pergolidmesilat Dosis: 0,30 mg (0,25 mg morgens und 0,05 mg mittags) Die Einnahme von Pergolid bedarf einer Ein- und Ausschleichphase, die entsprechend der nachstehenden Tabelle (Ausschleichphase: vice versa) erfolgt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tag</th> <th>morgens</th> <th>mittags</th> <th>abends</th> <th>Tagesdosis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0,05 mg</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0,05 mg</td> </tr> <tr> <td>2-4</td> <td>0,05 mg</td> <td>0,05 mg</td> <td>-</td> <td>0,10 mg</td> </tr> <tr> <td>5-7</td> <td>0,05 mg</td> <td>0,05 mg</td> <td>0,05 mg</td> <td>0,15 mg</td> </tr> <tr> <td>8-10</td> <td>0,25 mg</td> <td>0,05 mg</td> <td>-</td> <td>0,30 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anwendungsgebiet: Morbus Parkinson Darreichungsform: 0,05 mg Tablette (PR02) &amp; 0,25 mg Tablette (PR03) Art der Einnahme: oral Chargennummer: 240811.1 – 240811.14, 070311.1 – 070311.14</p>				Tag	morgens	mittags	abends	Tagesdosis	1	0,05 mg	-	-	0,05 mg	2-4	0,05 mg	0,05 mg	-	0,10 mg	5-7	0,05 mg	0,05 mg	0,05 mg	0,15 mg	8-10	0,25 mg	0,05 mg	-	0,30 mg
Tag	morgens	mittags	abends	Tagesdosis																									
1	0,05 mg	-	-	0,05 mg																									
2-4	0,05 mg	0,05 mg	-	0,10 mg																									
5-7	0,05 mg	0,05 mg	0,05 mg	0,15 mg																									
8-10	0,25 mg	0,05 mg	-	0,30 mg																									
<b>Behandlungsdauer</b>	6 Wochen																												

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
<b>Vergleichsbedingung/ -medikation</b>	PL01 (Placebo zu PR01, PR02 und PR03): Wirksubstanz: keine Darreichungsform: Hartkapsel Art der Einnahme: oral Chargennummern: 190811.1 – 190811.12, 170811.1 – 170811.9, 110311.1 – 110311.10, 100311.1 – 100311.11, 110612.1 – 110612.3, 310713.2, 310713.3
<b>Gesamtzahl Patienten</b>	Geplante Fallzahl: 40 Gescreente Patienten: 15 Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 9 Drop-outs: 2
<b>Studienpopulation</b>	Patienten mit Diagnose Schizophrenie nach DSM-IV
<b>Einschlusskriterien</b>	Für sämtliche Teilnehmer gilt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Alter 18 – 50 Jahre</li> <li>• Diagnose Schizophrenie nach DSM-IV</li> <li>• Bei Frauen: negativer Schwangerschaftstest</li> <li>• Keine Substanzabhängigkeit</li> <li>• Zweifelsfreies Verständnis der Studienaufklärung</li> <li>• Fähigkeit, die deutsche Sprache zu lesen, zu verstehen und zu schreiben</li> <li>• Keine schwerwiegenden sonstigen medizinischen Erkrankungen, kein Anfallsleiden</li> <li>• Keine Suizidalität</li> </ul> Für die Teilnehmer der fMRT-Studie gelten außerdem folgende Kriterien (ab 02/2012): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechtshändigkeit</li> </ul>

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erfüllung der Einschlusskriterien für fMRT Untersuchungen (insbesondere keine Metallteile im Körper)</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<p>Für sämtliche Teilnehmer gilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abhängigkeit von illegalen Drogen</li> <li>Nachweis von illegalen Drogen in der Urinprobe</li> <li>Schwerwiegende körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit der geplanten Untersuchung interferieren oder den Probanden akut gefährden</li> <li>Long-QT-Syndrom, bekannte Herzrhythmusstörungen; sowie Einnahme von Medikamenten, die eine QT-Verlängerung verursachen</li> <li>Anatomisch nachgewiesene Veränderungen jeglicher Herzklappen (z.B. echokardiographisch sichtbare Klappensegelverdickung, Einschränkung der Klappenbeweglichkeit, kombinierte Klappenbeweglichkeitseinschränkung-Stenosierung)</li> <li>Peptischer Ulcus, Colitis Ulcerosa, Paralytischer Ileus in der Vorgeschichte</li> <li>Seltene hereditäre Erkrankungen wie Galaktose-Intoleranz, Laktose-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption</li> <li>Epilepsie</li> <li>Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion</li> <li>Laktoseintoleranz</li> <li>Klinisch bedeutsame Abweichungen in der klinischen Chemie oder Hämatologie oder klinisch bedeutsame Auffälligkeiten im EEG oder EKG</li> <li>Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>Fehlende sichere Verhütungsmaßnahmen (genaue Definition der sicheren und unsicheren</li> </ul>

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
	<p>Verhütungsmaßnahmen wird mündlich und schriftlich erfolgen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, die in einem Abhängigkeits- / Arbeitsverhältnis zum Sponsor oder Prüfer stehen</li> <li>• Unfähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten; beschränkte oder vollständig aufgehobene Geschäftsfähigkeit</li> <li>• Es werden keine aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnungen in einer Anstalt untergebrachten Personen in die Prüfung einbezogen</li> <li>• Bekannte Unverträglichkeit der Studienmedikation</li> </ul> <p>Für die Teilnehmer der fMRT-Studie gilt außerdem folgendes Ausschlusskriterium (ab 02/2012):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medizinische Kontraindikationen gegen die Durchführung einer fMRT-Untersuchung (Schwangerschaft, Metallteile im Körper, z.B. Herzschrittmacher, Schrauben nach Knochenbruch etc.)</li> </ul>
<b><u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u></b>	<p>Zu den Risiken gehören die Nebenwirkungen, die durch die Einnahme der eingesetzten Prüfsubstanzen entstehen können. Die meisten dieser Begleitwirkungen sind subjektiv störend, jedoch von vorübergehendem Charakter und ungefährlich. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die eine medikamentöse Behandlung erforderlich machen, treten selten auf und meistens erst nach mehrjähriger Behandlung mit hohen Medikamentendosen.</p> <p>Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen für Tolcapon sind: Dyskinesie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Synkopen, orthostatische Beschwerden, Verstopfung, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, Halluzinationen.</p>

<b>Sponsor</b>	<p>RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät,  <b>Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig</b>  <b>Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen</b>  <b>Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433</b>  <b>Email: suhlig@ukaachen.de</b></p>
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	<p><b>Tasmar®</b>  <b>(bis 02/2012 Parkotil®)</b></p>
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	<p><b>Tolcapon</b>  <b>(bis 02/2012 Pergolidmesilat)</b></p>
	<p>Zu den unerwünschten Nebenwirkungen, die unter einer Behandlung mit Pergolid aufgetreten sind, gehören Dyskinesien, Halluzinationen, Verwirrheitszustände, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Diarrhoe, Dyspepsie sowie eine Hypotension, Synkopen, Herzklopfen, Arrhythmien oder eine Sinustachykardie.</p> <p>Folgende Sicherheitsparameter wurden vor Einschluss in die Studie überprüft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien</li> <li>• Anamnese</li> <li>• Erhebung des psychopathologischen Befundes</li> <li>• Studienaufklärung und anschließende Studieneinwilligung</li> <li>• Körperliche Untersuchung</li> <li>• Puls- und Blutdruckmessung</li> <li>• Venöse Blutentnahme: Blutbild, Elektrolyte und Nierenwerte (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Kreatinin, Harnstoff)</li> <li>• Bestimmung der Leberwerte (GPT, GOT, GGT) durch venöse Blutentnahme</li> <li>• Urinuntersuchung auf illegale Drogen und Beruhigungsmittel</li> <li>• EKG, EEG</li> <li>• Bei Frauen: Schwangerschaftstest</li> </ul> <p>Außerdem erfolgten bei jedem geplanten Visitertermin, vor der Verabreichung der Medikamente, eine Puls- und Blutdruckmessung, sowie die Erhebung des psychopathologischen Befundes durch die Prüfarzte. Ein weiterer Arztkontakt erfolgte unmittelbar am Tag nach der Beendigung der Medikamenteneinnahme, sowie nach 7</p>

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
	Tagen. Auch bei diesen Terminen erfolgten Puls- und Blutdruckmessung, sowie die Erhebung des psychopathologischen Befundes. Zudem war vorgesehen, die Probanden zweimal nach Abschluss der Medikamenteneinnahme telefonisch zu kontaktieren und ihr Befinden zu erfragen.
<b><u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u></b>	Durch die Verabreichung der Prüfpräparate kommt es zu einer vermehrten dopaminergen Neurotransmission im Bereich präfrontaler kognitiver Verantwortungsbereiche. Wir erwarten eine messbare Veränderung in den neuropsychologischen Tests der MCCB.
<b>Statistische Methoden:</b>	Den Daten wird ein dreifaktorielles, kovarianzanalytisches Modell angepasst mit den Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Response variable: MCCB zur Visite 7 (= Tag 42)</li> <li>- Gruppen Faktor Behandlung (ein Level (Prüfsubstanz = Tolcapon vs. Placebo), fester Effekt)</li> <li>- Stratifizierungsfaktor „Zentrum“ (zwei Levels, fester Effekt)</li> <li>- Covariable: Baseline MCCB</li> </ul>
<b>Wesentliche Prüfplanänderungen:</b>	Im Rahmen eines substantiellen Amendments (genehmigt 02/2012) wurde das Studiendesign von dreiarmlig auf zweiarmlig reduziert, da aufgrund des aufwendigen Herstellungsprozesses und der damit verbundenen kurzen Haltbarkeit auf das Prüfpräparat Pergolid verzichtet wurde.

**ZUSAMMENFASSUNG:**

Die Anzahl monotherapierter Patienten mit schizophrenen Störungen entspricht nur einer Minderheit aus dem Kollektiv einer universitären Einrichtung. Dadurch bedingt und aufgrund beschränkter finanzieller Ressourcen und einer nicht erfolgsorientierten Vergütung, blieb die Patientenrekrutierung deutlich hinter den Erwartungen. Zusätzlich führte der aufwändige

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)

Herstellungsprozess und die geringe Haltbarkeit der Prüfsubstanz Pergolid zu starken Verzögerungen in der Rekrutierung und einer immensen Verteuerung der Studienmedikation. Im Rahmen eines substantiellen Amendments wurde auf das Prüfpräparat Pergolid verzichtet, jedoch kam es dadurch erneut zu starken Verzögerungen in der Rekrutierung und es konnten nur wenige Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Der schlechte Rekrutierungserfolg zusammen mit einem Auslaufen der Finanzierung führten zu der Entscheidung die Studie frühzeitig abubrechen.

*Wirksamkeitsergebnisse:*

MCCB (Matrices Consensus cognitive battery) nach 6-wöchiger Behandlungsphase:

			MCCB									
Pat-ID	Behandlung	Messzeitpunkt	BASC	C-Fluency	TMT	WMS-III	BZT	HVLT-R	BVMT-R	NAB-Mazes	MSCEIT-ME	CPT
SN 001	Pergolid	Start	63	24	64	19	20	29	26	25	92	2,33
		Ende	67	28	64	24	19	29	29	21	92	0,10
SN 002	Tolcapon	Start	51	16	46	15	14	24	22	11	92	0,10
		Ende	53	22	30	15	14	29	11	11	89	0,50
SN 010	Pergolid	Start	44	16	15	18	11	18	8	5	85	1,54
		Ende	52	16	21	16	12	20	9	10	91	1,83
SN 011	Tolcapon	Start	45	18	14	17	14	17	28	19	24	2,00
		Ende	35	15	44	15	15	26	19	18	91	1,93

<b>Sponsor</b>			RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de									
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>			Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)									
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>			Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)									
<b>SN 012</b>	Placebo	Start	31	19	28	15	15	24	24	18	87	2,00
		Ende	35	15	44	15	15	29	19	18	91	1,93
<b>SN 014</b>	Placebo	Start	58	22	34	19	12	18	31	22	101	2,27
		Ende	69	25	28	21	12	20	32	20	103	2,60
<b>SN 015</b>	Placebo	Start	71	n.z.	17	20	15	24	33	23	90	2,57
		Ende	67	n.z.	20	20	18	34	34	26	87	3,33
<b>SN 023</b>	Placebo	Start	Drop-out									
		Ende										
<b>SN 02-10</b>	Pergolid	Start	Drop-out									
		Ende										

Aufgrund der geringen Rekrutierungsrate war eine Auswertung der erhobenen Daten und damit eine Bewertung der Wirksamkeit nicht möglich.

*Sicherheitsergebnisse:* Während der Studie traten insgesamt 5 AEs bei 5 verschiedenen Patienten auf, von denen eines als SAE klassifiziert wurde. Ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmediaktion konnte bei 2 Fällen ausgeschlossen und bei 2 Fällen für unwahrscheinlich gehalten werden. Nur bei dem schwerwiegenden AE wurde ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation als möglich eingestuft. Als Maßnahme wurde die Prüfmedikation abgesetzt und die Studienteilnahme des Teilnehmers abgebrochen. Der Gesundheitszustand des Studienteilnehmers gilt als wiederhergestellt (siehe tabellarische Auflistung).

Es gab keine Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungsreaktionen in dieser Studie. Weiterhin liegen keine aktuell erneuerten, sicherheitsrelevanten Erkenntnisse vor. Zur im

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)

Prüfplan vorliegenden Nutzen-Risiko-Analyse ergab sich keine veränderte Nutzen-Risiko-Bewertung.

Ereignis	Start Datum	End Datum	Kausalität	Intensität	Prüfmedikation	Studienabbruch	Ausgang	SAE
Bänderriss nach Sportunfall	02.05. 2011	27.06. 2011	0	0	0	Nein	0	-
Hand-OP	15.07. 2011	15.07. 2011	0	0	0	Nein	0	-
Leukopenie	05.12. 2011	Nach Studienende	1	0	0	Nein	5	-
Stationäre Aufnahme, Exazerbation der Psychose	01.10. 2011	02.10. 2011	2	1	4	Ja	0	Ja
Kieferschmerzen	25.07. 2012	31.07. 2012	1	0	0	Nein	5	-

**Legende:**

Kausalität zur Einnahme des Prüfpräparates:

0 = kein, 1 = unwahrscheinlich, 2 = möglich, 3 = wahrscheinlich, 4 = sicher

Intensität:

0 = leicht, 1 = mittel, 2 = schwer

Prüfmedikation/ Maßnahme:

0 = keine, 1 = Dosis verringert, 2 = Dosis erhöht, 3 = Unterbrochen und erneut verabreicht, 4 = Abgesetzt, 5 = Nicht zutreffend

**Prüfer**

PD Dr. med. Dipl.-Kfm. Paulzen

**Prüfzentrum**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

**EudraCT**

2008-006905-18

<b>Sponsor</b>	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 89120, Fax. 0241 / 80 82433 Email: suhlig@ukaachen.de
<b>Handelsname des Arzneimittels</b>	Tasmar® (bis 02/2012 Parkotil®)
<b>Wirkstoff/ Aktive Substanz</b>	Tolcapon (bis 02/2012 Pergolidmesilat)
<u>Ausgang:</u> 0 = wiederhergestellt, 1 = Verbessert, 2 = wiederhergestellt mit bleibenden Schaden, 3 = nicht wiederhergestellt, 4 = Tod, 5 = Unbekannt	
<b><u>SCHLUSSFOLGERUNG:</u></b> Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs konnten nicht ausreichend Daten für eine Ergebnisauswertung generiert werden.	