

Ergebnisbericht gemäß § 42b AMG

- Synopse -

Version 02

Datum des Berichts: 20.12.2018

**Netzwerkonnektivität und Inhibitionskontrolle
unter Atomoxetinchallenge –
eine pharmakologische „resting state“ und „inhibition task“ fMRT
Untersuchung bei Patienten mit ADHS**

monozentrische, randomisierte, doppelblinde
placebo-kontrollierte Studie im Cross-Over Design

EudraCT Nummer: 2013-002386-18

Vorlage-Nummer: 4041502

Kurztitel: CAIAC

Sponsor der klinischen Prüfung:

RWTH Aachen vertreten durch das Center for Translational & Clinical
Research Aachen (CTC-A)

Koordinierende Geschäftsführerin: Frau Dr. med. Susanne Isfort

Leiter der klinischen Prüfung:

PD Dr. med. Michael Paulzen

Autor des Abschlussberichtes:

Maike Kortmann

CTC-A, Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 37910 , Fax: 0241/80 33 80092

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
Titel der Studie	Netzwerknektivität und Inhibitionskontrolle unter Atomoxetinchallenge – eine pharmakologische „resting state“ und „inhibition task“ fMRT Untersuchung bei Patienten mit ADHS Protokollversion V01 vom 02.02.2018 (11-185/CAIAC)
Prüfer der klinischen Prüfung <i>Bei multizentrisch einen Prüfer pro Zentrum nennen</i>	<i>PD Dr. med. Michael Paulzen</i> Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Adresse: Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen <u>Aktuelle Adresse:</u> Alexianer Aachen GmbH Alexianergraben 33 52062 Aachen Tel.: 0241 / 47701-15131 E-Mail: M.Paulzen@alexianer.de
Studienzentrum: <i>Bei multizentrisch alle Zentren aufführen</i>	Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Publikationen	In Vorbereitung
Studienzeitraum	First-Patient-In: 18.05.2016 Last-Patient-Out: 06.12.2017 Die Studiendauer beträgt pro Patient: 6 Wochen (zwei 14-tägige Behandlungsintervalle, dazwischen eine 14-tägige Wash-Out-Phase) Eine zustimmende Bewertung der EK Aachen wurde am 04.04.16 erstmalig erteilt, jedoch wegen fehlender Unterlagen

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

Sponsor	<p>Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de</p>
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
	<p>am 27.04.16 zurückgezogen. Am 08.06.2016 bestätigte die EK Aachen dem Sponsor, dass die Mängel aus dem Schreiben vom 27.04.2016 behoben wurden und erteilte ein positives Votum. Zwischen dem 27.04.16 und 08.06.2016 waren die allgemeinen Voraussetzungen für die Durchführung der klinischen Prüfung gem. §40 Abs. 1 Satz 2 demnach nicht erfüllt.</p>
Art des Vorhabens	Prüfung nach AMG; Phase-IV-Studie
Studienziele	<p>Das Hauptanliegen dieser Studie ist es, die Auswirkungen der störungsspezifischen Pharmakotherapie mit dem hochselektiven Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer Atomoxetin, auf die kognitiven Dysfunktionen (z.B. im Bereich der Aufmerksamkeit und der Inhibitionskontrolle) und deren zugrundeliegenden aberranten Hirnaktivität sowie Netzwerkkonnektivität im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu untersuchen.</p> <p>Übergeordnetes Ziel der Studie ist ein besseres Verständnis der ADHS sowie der zugrundeliegenden neurophysiologischen Funktionsmechanismen. Dabei soll explizit untersucht werden, welche Bedeutung eine normalisierte DMN-Aktivität und Belohnungsverarbeitung bei ADHS-Patienten für eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit hat, um daraus Schlüsse für eine zukünftige (psychotherapeutische) Behandlung zu ziehen.</p>
Primärer Zielparameter	<p>Hauptzielparameter sind</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. die Veränderung der Aktivität im DMN basierend auf den Konnektivitätsanalysen, 2. die Veränderung der fMRT-BOLD-response zwischen

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

Sponsor	<p>Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de</p>
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
	<p>Baseline und Atomoxetin-Bedingung während den fMRT-Aufgaben als neuronales Korrelat der Aufmerksamkeitsleistung und</p> <p>3. die Korrektantwortrate in den fMRT-Aufgaben als Korrelat der Inhibitionskontrolle und Aufmerksamkeitsleistung.</p>
Sekundäre Zielparameter	n.z.
Studiendesign	monozentrische, randomisierte, doppelblinde placebo-kontrollierte Studie im Cross-Over Design
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<p>Handelsname: Strattera® Wirksubstanz: Atomoxetin Dosis: 40mg bzw. 80mg (d.h. 1 bzw. 2 Kapseln) Anwendungsgebiet: ADHS Art der Einnahme: oral Chargennummer: CAIAC/201634 / CAIAC/201616</p>
Behandlung/Intervention	<p>Alle Studienteilnehmer, die die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien bestehen und in die Studie eingeschlossen werden, erhalten in einem der zwei 14-tägigen Behandlungsintervallen je über eine Woche 40mg/d sowie über die zweite Woche 80mg/d doppelblind Atomoxetin und in dem anderen Behandlungsintervall über beide Wochen ein Placebo. Zwischen den Behandlungsintervallen liegt jeweils eine wash-out-Phase von ebenfalls zwei Wochen. Die Reihenfolge der Behandlung erfolgt randomisiert. Vor dem ersten Behandlungsintervall (Voruntersuchung) und am Ende jedes Behandlungsintervalls (Hauptuntersuchung) werden eine ärztliche Untersuchung und eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Nach jeder Hauptuntersuchung werden zudem eine funktionelle und eine rsMRT-Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen der fMRT-Messung bearbeiten die Studienteilnehmer ein GoNoGo-Paradigma mit monetärem Feedback. Die Hauptuntersuchungstage werden wie folgt ablaufen: Zunächst werden die Patienten medizinisch untersucht (u.a.</p>

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

<p>Sponsor</p>	<p>Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de</p>
<p>Handelsnamen des Arzneimittels</p>	<p>Strattera®</p>
<p>Wirkstoff/ Aktive Substanz</p>	<p>Atomoxetin</p>
	<p>Blutdruck, Puls) und zu möglichen Nebenwirkungen des Medikamentes befragt. Es folgen verschiedene neuropsychologische Tests in denen z.B. die Konzentrationsfähigkeit des Patienten erfasst wird. Hierzu zählen die folgenden Tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wortschatztest (WST) Der WST ermöglicht die schnelle Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses. Die Aufgabe ist es, ein Zielwort in jeder Zeile herauszufinden und durchzustreichen. • Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test Version B Der bereits langjährig angewandte Test dient zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus nach einem einfachen und zuverlässigen Schema. • Wechsler Memory Scale revised (WMS-R) Mehrere Untertests dienen vornehmlich zur Überprüfung des Gedächtnisses. • Trail-Making-Test Der Trail Making Test ist ein Routinetestverfahren zur Überprüfung des Zusammenspiels von Auge und Motorik bzw. Auge-Hand-Koordination und Exekutivfunktionen. • Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest d2-R Der Test dient der Messung der Konzentration bei Aufgaben, die Aufmerksamkeit verlangen (konzentrierte Aufmerksamkeit). • Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) Sammlung von Verfahren zur Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen durch die gleichzeitige Darbietung zweier unterschiedlicher Reize. • Conners Adult ADHD Rating Scales (CAARS) Bewertet werden Verhaltensweisen oder Probleme im Erwachsenenalter, die auf das Vorliegen einer ADHD hindeuten. • ADHS Screening (Reihenuntersuchung) für Erwachsene in der Langform (ADHS-LE) Das ADHS-Screening für Erwachsene dient zur

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

Sponsor	<p>Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de</p>
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
	<p>Erfassung von Symptomen einer Aufmerksamkeits-Defizit/ Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beck Depressions-Inventar (BDI) Ein Test zur Bewertung von Symptomen einer Depression, es geht darum, zu beurteilen, wie Sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt hat. • Inventar Klinischer Persönlichkeitsakzentuierungen (IKP) Das Selbstbeurteilungsverfahren dient hauptsächlich der Erfassung von Persönlichkeitseigenschaften, um hierdurch ein besseres Verständnis für die individuellen Persönlichkeitseigenschaften der Teilnehmer zu bekommen. • SKID-I
Vergleichsbedingung/ medikation	Placebo
Gesamtzahl Patienten	<p>Geplante Fallzahl: 26 Patienten mit der Diagnose einer ADHS & 26 Alters-gematchte Kontrollprobanden ohne psychiatrische Vorerkrankung als Vergleichsgruppe</p> <p>Gescreente Patienten: Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 18 Patienten mit ADHS und 20 gesunde Kontrollprobanden Drop-outs: 1 Kontrollproband</p> <p>Zusätzlich zu den oben genannten 38 Studienteilnehmern wurde von einem Patienten und einem Probanden die Einwilligungserklärung eingeholt, diese aber im Anschluss nicht in die Studie eingeschlossen (Screening-Failure).</p>
Studienpopulation	Beim Studienkollektiv handelt es sich um männliche Patienten mit der Diagnose einer Aufmerksamkeitsstörung im Erwachsenenalter nach DSM-IV. Als Kontrollgruppe dienen Probanden ohne psychische Erkrankung.

Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
PD Dr. med. Michael Paulzen	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik	2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
	Die Studienteilnehmer dürfen im Vorfeld der Studie über einen Zeitraum von drei Monaten nicht mit einem Psychostimulans wie Methylphenidat oder mit Atomoxetin behandelt worden sein. Ebenso ist eine vorbestehende Medikation mit einem anderen Psychopharmakon in einem Zeitraum von 3 Monaten vor Studienbeginn nicht erlaubt.
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Männliches Geschlecht - Alter 18 - 45 Jahre - Diagnose ADHS nach DSM-IV im Falle der Patienten, bzw. keine bestehende Achse 1 Diagnose nach DSMIV im Falle der Kontrollprobanden - Keine Substanzabhängigkeit - Zweifelsfreies Verständnis der Studienaufklärung, vorhandene Einwilligungsfähigkeit - Fähigkeit, die deutsche Sprache zu lesen, zu verstehen und zu schreiben - Keine schwerwiegenden sonstigen medizinischen Erkrankungen, kein Anfallsleiden - Keine Suizidalität
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Abhängigkeit von illegalen Drogen oder Nachweis von illegalen Drogen in der Urinprobe - Schwerwiegende körperliche Erkrankungen die nach Art und Schwere mit der geplanten Untersuchung interferieren oder den Probanden akut gefährden - Bestehende Psychopharmakotherapie aufgrund einer anderen psychischen Erkrankung als ADHS - Bekanntes Krampfanfallsleiden, Engwinkelglaukom, Herzrhythmusstörungen - Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion - Klinisch bedeutsame Abweichungen in der klinischen Chemie oder Hämatologie oder klinisch bedeutsame Auffälligkeiten im EKG - Personen, die in einem Abhängigkeits- / Arbeitsverhältnis

Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
PD Dr. med. Michael Paulzen	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik	2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
	<ul style="list-style-type: none"> zum Sponsor oder Prüfer stehen - Unfähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten, beschränkte oder vollständig aufgehobene Geschäftsfähigkeit, nicht vorhandene Einwilligungsfähigkeit - Aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung in einer Anstalt untergebrachte Personen - Bekannte Unverträglichkeit der Studienmedikation - medizinische Kontraindikationen gegen die Durchführung einer fMRT-Untersuchung (Metallteile im Körper, z.B. Herzschrittmacher, Schrauben nach Knochenbruch etc.) - Personen, die der Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt nicht zustimmen
<u>Darstellung der Sicherheit</u>	Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Gentoxizität, zum kanzerogenen Potential sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von Atomoxetin lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
<u>Darstellung der Wirksamkeit</u>	Atomoxetin wurde in Studien untersucht, in denen über 4000 Kinder und Jugendliche mit ADHS eingeschlossen waren. Die akute Wirksamkeit von STRATTERA in der ADHS-Behandlung wurde in sechs randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 6 bis 9 Wochen andauernden Studien nachgewiesen.
<u>Statistische Methoden:</u>	Die Mitglieder der Arbeitsgruppe Molekulare und Klinische Psychopharmakologie sind für das Datenmanagement sowie die statistische Auswertung der erhobenen Versuchsdaten verantwortlich. <u>Verhaltensanalysen</u>

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

<p>Sponsor</p>	<p>Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de</p>
<p>Handelsnamen des Arzneimittels</p>	<p>Strattera®</p>
<p>Wirkstoff/ Aktive Substanz</p>	<p>Atomoxetin</p>
	<p>Die Verhaltensdaten werden in SPSS mithilfe von Varianzanalysen mit Messwiederholung auf Treatment-Effekte untersucht, wobei die Medikationsreihenfolge als Kovariate und die Gruppenzugehörigkeit als Zwischensubjektfaktor definiert werden. Dabei sind im GoNoGo-Paradigma die Reaktionszeiten in Go-Trials sowie in Stop-Trials (SSRT) von Interesse. In Anlehnung an z.B. Chamberlain et al. (2009) wird zur Bestimmung der SSRT der Mittelwert der Intervall-Länge zwischen Go- und Stop-Signal (also ungefähr das Intervall, bei dem die Inhibition in 50% der Stop-Trials erfolgreich war) von der mittleren Reaktionszeit in Go-Trials subtrahiert. Um die Aufmerksamkeitsleistung zu quantifizieren werden die Reaktionszeiten und die Korrektantwortraten bestimmt.</p> <p>Die erste Zwischenauswertung erfolgte nachdem alle Kontrollprobanden gemessen wurden und beinhaltet nur die Daten der Kontrollprobanden.</p> <p><u>Bildgebungsdaten</u> <i>Analyse der Bildgebungsdaten im Ruhezustand:</i> Die weitere Analyse der Daten, die während des Ruhezustands des Gehirns erhoben wurden erfolgt mit Brainvoyager QX. Hierbei kommt eine modellfreie datengetriebene Analyse zur Anwendung, die unabhängige Komponentenanalyse (ICA, independent component analysis), mit der sich Netzwerke wie das DMN mit hoher Zuverlässigkeit extrahieren lassen⁴¹. Die vorverarbeiteten Daten werden einer individuellen unabhängigen Komponentenanalyse mit dem entsprechenden plug-in unter Anwendung des „fastICA“-Algorithmus unterzogen. Anschließend erfolgt mittels einer Hauptkomponentenanalyse eine vorläufige Datenreduktion. Schließlich werden eine noch zu definierende Anzahl unabhängiger Komponenten mittels der ICA für jeden</p>

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

<p>Sponsor</p>	<p>Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de</p>
<p>Handelsnamen des Arzneimittels</p>	<p>Strattera®</p>
<p>Wirkstoff/ Aktive Substanz</p>	<p>Atomoxetin</p>
	<p>Probanden extrahiert. Es folgt die beobachter-unabhängige Identifikation der DMN-Komponenten mittels „selforganizing clustering“⁴², die dann von den Antragstellern unabhängig voneinander in Bezug auf die typischen DMN-Strukturen begutachtet werden. Um Vergleiche zwischen den Messungen nach einem Placebo-Einnahmeintervall und eine ATX-Einnahmeintervall sowie zwischen den Gruppen zu ermöglichen werden gemittelte DMN-Komponenten über alle Probanden eine Gruppe bzw. Bedingung hinweg erstellt. Zum Vergleich der Bedingungen bzw. Gruppen werden zweiseitige t-Test gerechnet.</p> <p><i>Analyse der Bildgebungsdaten während der Belohnungs-/Inhibitions-Aufgabe:</i> Auf der Ebene der Einzelprobanden werden die verschiedenen Bedingungen des Paradigmas als Regressoren kodiert und mit einem flexiblen mathematischen Modell der hämodynamischen Antwortfunktion „gefaltet“ (convolved), welches auch für die zeitlichen Akquisitionsunterschiede der verschiedenen Schichten innerhalb eines Scans korrigiert. Mit einem Allgemeinen Linearen Modell können so Aktivierungsunterschiede im Gehirn zwischen experimentellen Bedingungen statistisch verglichen werden und als statistische parametrische Karten visualisiert werden. Für einen Gruppenvergleich werden die Parameterschätzungen der Einzelprobanden für die verschiedenen Bedingungen in einer „second level“ Analyse zwischen und innerhalb der Probandengruppen verglichen (Random-Effects-Analyse) und erlauben so inferenzstatistisch abgesicherte Aussagen für die Gesamtpopulation.</p> <p><u>Kombinierte Analyse</u> Das bei der Independent Component Analysis detektierte default-modenetwork soll als Maske definiert werden und so in die Analysen der fMRT-Daten, die während der beiden</p>

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

Sponsor	<p>Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de</p>
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
	<p>Aufgaben aufgenommen werden, mit einfließen. So soll analysiert werden, ob das default-mode-network die physiologische Deaktivierung bei Aufgabenzuwendung aufweist oder viel mehr, wie bei den ADHS-Patienten zu erwarten, die Aktivierung in pathologischer Weise bestehen bleibt. Darüber hinaus sollen Parameter Estimates aus den verschiedenen Komponenten des default-mode-network gezogen werden, diese sollen dann mit den während der Belohnungs-/Inhibitionsaufgabe gewonnen Verhaltensdaten (also korrekte Reaktionen, korrekte Nicht-Reaktionen sowie falsche Reaktionen und den jeweiligen Reaktionszeiten) in Verbindung gebracht werden. Die Antragsteller nehmen einen Zusammenhang der fehlenden Deaktivierung des default-mode-networks und einer schlechteren Leistung im Verhaltensparadigma an, beides sollte sich nach zweiwöchiger Einnahme des Atomoxetins durch die normalisierte DMN-Aktivität ebenfalls normalisieren und an die Ergebnisse der gesunden Kontrollprobanden angeglichen sein.</p> <p><u>Fallzahlplanung</u> Eine fMRT-Studie mit ähnlichem Inhibitions-Paradigma, welche die Gabe von Atomoxetin in einem Placebo-kontrollierten Crossover-Design bei gesunden Probanden untersuchte, konnte bereits bei einer Gruppengröße von N=19 Unterschiede hinsichtlich der neuronalen Korrelate der Inhibitionskontrolle nachweisen (vgl. (Chamberlain et al., 2009)). Um mögliche Dropouts einzuplanen, geht das Untersuchungsdesign von einer Gruppengröße von je 26 Teilnehmern aus. Damit wären mehrere Dropouts verkraftbar.</p> <p>Bei sämtlichen Analysen wird ein Signifikanzniveau von $\alpha=.05$ gewählt.</p>
Wesentliche Prüfplanänderungen:	<p>Es lagen keine wesentlichen Prüfplanänderungen vor und die Studie wurde nach der vom BfArM am 15.03.2016 genehmigten Protokollversion V01 vom 02.02.2016</p>

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin
	durchgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG:

Im Rahmen dieser Studie wurde weder die Sicherheit noch die Effizienz des Medikaments untersucht. Es handelt sich hierbei lediglich um eine Challenge Studie.

Folgende Erkenntnisse konnten wir im Hinblick auf den CYP2D6 und den ABCB1 Genotypen erlangen:

CYP2D6

Insgesamt befanden sich unter unserer Stichprobe von 36 Probanden (18 Patienten und 18 Kontrollen) 55.6% Extensive Metabolizer (EM), 33.33% intermediate Metabolizer (IM) und 11.11% Poor Metabolizer (PM). Leider waren die Ultra-rapid Metabolizer nicht in unserer Stichprobe vertreten. Die beobachteten Allelfrequenzen für *1 waren 72.2%, für 3* 2.8%, für *4 18.1% und für *5 6.9%, was den berichteten Frequenzen früherer Publikationen entspricht.

Die Verteilung der Genotypen zwischen Patienten und Probanden zeigt keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2(2)=1.38$ $p=.50$). Ebenfalls gab es weder für Patienten, noch für Kontrollen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters (Kontrollen: $H(2)=.197$, $p=.91$, Patienten: $H(2)=2.80$; $p=.25$) und des Gewichts (Kontrollen: $H(2)=.56$, $p=.75$; Patienten: $H(2)=2.35$, $p=.31$) zwischen den verschiedenen Metabolizer Gruppen.

Nicht-parametrische Testverfahren zeigten weder signifikanten Gruppenunterschiede in der ATX Konzentration zwischen Patienten und Kontrollen in der PM Gruppe (T1:U=.00, $z=.73$, $p=.50$, $r=-.67$; T2: U=.00, $z=1.87$, $p=.50$, $r=-.67$), noch für die anderen Metabolizer Gruppen zu zwei Zeitpunkten (IM: T1: U=22.00, $z=1.36$, $p=.53$, $r=.21$; T2: U=29.00, $z=.91$, $p=.07$, $r=.54$; EM: T1: U=68.00, $z=1.36$, $p=.19$, $r=.30$; T2: U=62.00, $z=.91$, $p=.39$, $r=.20$). Folglich wurde Patienten und Kontrollen zusammen gefasst und es ergaben sich folgenden Ergebnisse:

Ein Kruskal Wallis H Test zeigte signifikante Gruppenunterschiede im ATX Spiegel zwischen

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

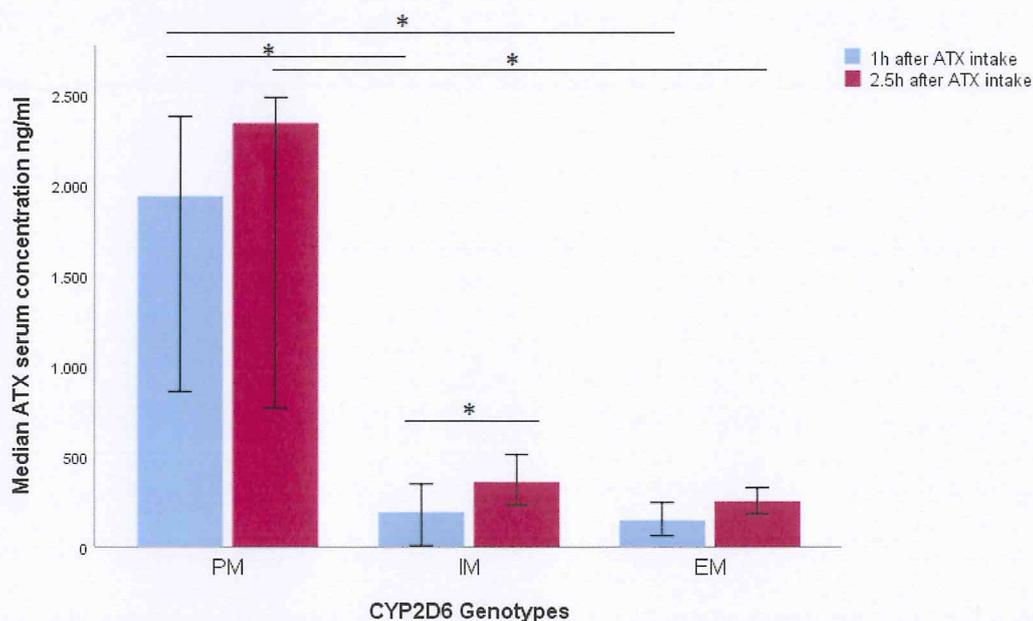
2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin

PMs, IMs und EMs zu beiden Zeitpunkten [T1: H (2)=10.19, p= .01; T2: H(2)=13.15, p=.001]. Anschließende Bonferroni-korrigierte post-hoc Analysen zeigten das PMs (Mdn=1940.65) signifikant höhere ATX Konzentrationen als IMs (Mdn=192.07) und EMs (Mdn=147.48) eine Stunde nach der letzten ATX Einnahme haben [EM vs. PM: U=18.20, z=3.16, r=0.65, p= .005; IM vs. PM: U=16.92, z=2.79, r=0.7, p=.016]. Es gab jedoch keine Unterschiede zwischen EM und IMs zu diesem Zeitpunkt [EM vs. IM: U=1.28, z=.33, p=1.000].

Vergleiche für den Zeitpunkt 2 (2.5 Stunden nach ATX Einnahme) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen EMs (Mdn=253.80) und PMs (Mdn=2347.75) [EM vs. PM: U=20.40, z=3.54, r=0.72 p= .001], aber nicht zwischen EMs und IMs (Mdn=360.34) [EM vs. IM: U=6.40, z=1.66, p=.289] oder IMs und PMs [IM vs. PM: U= 14.00, z=2.30, p=.064].

Vergleiche zwischen den Zeitpunkten zeigten nur einen Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 von den IMs, aber nicht zwischen den Zeitpunkten von EMs und PMs [IM: z=2.12, p=.03; PM: z=1.46, p=.144; EM: z=1.27, p=.20].



Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
PD Dr. med. Michael Paulzen	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik	2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin

ABCB1 Genotyp

Die entdeckten Frequenzen für den ABCB1 2677GTA Genotypen waren 36.1% (n=13) für GG, 41.7% (n=15) für GT, 13.9% (n=5) für TT und 8.3% (n=3) für TA. Für ABCB1_3435CT fanden wir folgenden Frequenzen: 27.8% (n=10) für CC, 50% (n=18) für CT und 22.22 % (n=8) für TT. Es gab keine Ungleichheiten bezüglich der Verteilungen zwischen Patienten und Probanden (2677GTA: $X^2(2)=4.31$, $p=.23$; 3435CT: $X^2(2)=.73$, $p=.70$). Vergleiche von den ATX Serumkonzentrationen zwischen Patienten und Probanden innerhalb der verschiedenen Genvarianten zeigten weder Gruppenunterschiede eine Stunde nach der letzten ATX-Einnahme (**2677_GTA**: GG: U=22.00, z=.62, r=.17, p=.60; GT: U=32.00; z=.47, r=.12, p=.69; TT: U=2.00, z=.00, p=1.00; TA: U=.00, z=-1.23, r=-.71, p=.67; **3435_CT**: CC: U=14.00, z=.31, r=.10, p=.84; TT: U=12.00, z=1.34, r=.47, p=.25; CT:U=45.50, z=.49, r=.12; p=.63) noch 2.5 Stunden später (**2677_GTA**: GG: U=27.00, z=1.39, r=.38, p=.199; GT: U=33.00, z=.58, r=.15; p=.61; TT: U=4.00, z=1.41, r=.63, p=.40; TA: U=.00, z=-1.23, r=-.71, p=.67; **3435_CT**: CC: U=15.00, z=.52, r=.17, p=.69; TT: U=8.00, z=.149, r=.06, p=1.00; GT: U=53.00, z=1.16; r=.27, p=.27). Weitere Analysen in denen Patienten und Kontrollen zu einer Gruppe zusammengefasst wurden, zeigte auch keinerlei Unterschiede im ATX Serumspiegel zwischen den verschiedenen 2677GTA [T1: H(3)=1.36, p=.72; T2: H(3)=1.77, p=.62] und den verschiedenen 3435CT Genotypen [T1: H(2)=.70, p=.70; T2: H(2)=1.02, p=.60].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PMs einen fast achtfachen Anstieg des ATX Spiegels aufweisen im Vergleich zu den anderen Metabolisierungstypen an zwei Zeitpunkten aufweisen. Die Werte von PMs liegen zu beiden Zeitpunkten um die 2000ng/ml was weit über den empfohlenen Referenzbereich von 200 bis 1000mg/nl liegt. Durch die extrem langsame Metabolisierung haben sie nicht nur eine äußerst hohe Maximalkonzentration, sondern halten diese über einen längeren Zeitraum, sodass die Konzentration selbst nach 2.5h immer noch ähnlich hoch zu der nach einer Stunde ist.

EMs haben zu beiden Zeitpunkten extrem niedrige Werte, sodass wir davon ausgehen, dass auch der Maximalwert äußerst niedrig ausfällt und sie vermutlich nur knapp die untere Grenze

Prüfer

PD Dr. med. Michael Paulzen

Prüfzentrum

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik

EudraCT

2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin

des Referenzbereiches erreichen.

fMRT Daten

Während der Netzwerkanalyse konnten wir folgende Erkenntnisse sammeln:

Generell konnten wir im Rahmen des MRT Paradigmas weder in den Verhaltensdaten noch im Hinblick der Hirnaktivität signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Probanden (unabhängig von Medikation) finden.

Dennoch konnte das Resting State Paradigma einige interessante Ergebnisse liefern. Auch wenn keine krankheitsbedingten Konnektivitätsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen innerhalb des Default Mode Networks (DMN) festgestellt werden konnten, scheint Atomoxetin auf eine andere Art und Weise bei den beiden Gruppen zu wirken. Gesunde Kontrollen wiesen unter dem Einfluss von Atomoxetin innerhalb des DMNs eine erhöhte Aktivierung im linken Precuneus ($p=.014$). Dieser medikamentös verursachte Effekt war bei Patienten mit ADHD nicht replizierbar.

Aufgrund der unzureichenden Resultate haben wir uns dazu entschieden, ebenfalls das Frontoparietale Netzwerk zu untersuchen. Hier konnten wir interessanterweise eine erhöhte Aktivierung im rechten inferioren parietalen Lobe finden ($p=.007$) zwischen Patienten und Kontrollen finden. Nähere Analysen zeigten, dass Patienten unter Atomoxetin im Gegensatz zu Placebo eine höhere Aktivierung im rechten superioren orbitalen Gyrus aufwiesen ($p= .000$). Somit scheint Atomoxetin erneut bei Patienten mit ADHS anders zu wirken als zu bei gesunden Probanden.

Prüfer	Prüfzentrum	EudraCT
PD Dr. med. Michael Paulzen	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik	2013-002386-18

Sponsor	Uniklinik RWTH Aachen vertreten durch das CTC-A, Dr. med. Susanne Isfort koordinierende Geschäftsführerin des CTC-A Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 / 80 80092, Fax. 0241 / 80 33 80092 Email: sisfort@ukaachen.de
Handelsnamen des Arzneimittels	Strattera®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Atomoxetin

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Ergebnisse zeigen das Probanden mit Atomoxetin eine erhöhte Aktivierung im DMN aufweisen. Dieser Wirkungsmechanismus ist typisch für ATX, da Patienten mit ADHD normalerweise eine Minderaktivierung des DMNs aufweisen. Es bleibt dennoch fraglich, warum nur gesunde Probanden diesen Wirkmechanismus vorweisen, aber nicht die Patienten.

Das frontale Aufmerksamkeitsnetzwerk sollte in Ruhe eher weniger aktiviert sein. Unter ATX zeigen Patienten mit ADHS jedoch eine erhöhte Aktivierung in frontalen Bereichen. Diese Erhöhung zeigten Patienten unter Placebo nicht, sodass wir davon ausgehen können, dass diese medikamentenbedingt ist. Alles in einem widersprechen unsere Ergebnisse somit den Resultaten vorangegangener Studien.

Atomoxetin scheint bei Patienten daher eher am Aufmerksamkeitsnetzwerk zu wirken, was in Ruhe jedoch auch kontraproduktiv sein könnte. Dies hat Implikationen für den Zeitpunkt und der Dosierung von ATX. ATX sollte daher unmittelbar vor der aufmerksamkeitsfordernde Aktivität eingenommen werden, und nicht abends im Ruhezustand. Bei gesunden Probanden scheint ATX jedoch eher am „Entspannungsnetzwerk“ zu wirken und weniger an der Aufmerksamkeitsspanne. Einige Studien zeigen, dass ATX eher einen negativen Effekt auf die Leistung von gesunden Probanden hat. Dies könnte die Erklärung dafür sein.

Weitere Studien und Analysen sind notwendig, um dies zu klären.