

AkuBel-Studie

Quetiapin XR (Seroquel prolong) vs. Mirtazapin (Mirtazapin-1 A)

France Kirchberg

17. April 2013

In der Studie sollte die Wirkung von Quetiapin XR bzw. Mirtazapin hinsichtlich der vegetativen Übererregbarkeit bei Patienten mit der Diagnose einer Akuten Belastungsreaktion untersucht werden.

Alle Analysen wurden mit R [1] durchgeführt.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	2
2	Beschreibung des Datensatzes	3
3	Auswertungen	8
3.1	Verläufe	8
3.2	Mittelwertsbestimmung	12

1 Allgemeines

Hauptsächlich soll in dieser randomisierten, kontrollierten Studie bei Patienten mit der Diagnose einer Akuten Belastungsreaktion die Wirksamkeit von Quetiapin XR hinsichtlich der vegetativen Übererregbarkeit im Vergleich zu Mirtazapin untersucht werden.

Nebenziel ist die Untersuchung der Sicherheit des Präparates, die Erfassung der mittleren Änderung von CGI, GAF, CAPS, HAMD- 17, HAM- A ab Baseline, die Bewertung der Lebensqualität mittels SF- 36, die Erfassung der Patientenzufriedenheit mittels DAI sowie die Erfassung der Schlafqualität mittels Quisi.

Die primäre Hypothese dieser Studie war

- verglichen mit Baseline und Mirtazapin verbessert Quetiapin die Kernsymptome der ABR,

sekundäre Hypothesen waren

- verglichen mit Mirtazapin reduziert Quetiapin das Risiko eines Übergangs von einer ABR zu einer PTBS (DSM- VI 308.3)
- verglichen mit Baseline und Mirtazapin verbessert Quetiapin den CGI und das psychosoziale Funktionsniveau
- verglichen mit Baseline und Mirtazapin verbessert Quetiapin die Schlafqualität
- verglichen mit Mirtazapin verkürzt Quetiapin die Dauer der Arbeitsunfähigkeit.

Patienten wurden zu je 7 Zeitpunkten befragt. Je nach Zeitpunkt sollten sie verschiedene Fragebögen ausfüllen (Abbildung 1).

Visit	1 (screening visit)	2 (baseline)	3	4	5	6	7 (final visit)
Weeks	-1	0	1	2	4	6	8
Einverständniserklärung	X						
Medikamentenanamnese	X						
Ein-/ Ausschlusskriterien	X						X
Schwangerschaftstest (Frauen)	X						
körperliche/ neurologische Untersuchung	X						X
Vitalparameter	X	X	X	X	X	X	X
EKG	X			X	X		X
Klinische Chemie/ Hämatologie	X				X		X
Urinanalyse	X				X		X
SKID (DSM-IV)	X						X
EEG	X						X
CAPS, CGI, GAF, HAMD-17, HAM-A		X	X	X	X	X	X
Quisi®		X		X			X
Lebensqualität (SF-36)		X			X		X
Patientenzufriedenheit (DAI)		X	X	X	X	X	X
Medikamentenausgabe		X	X	X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse (AEs)		X	X	X	X	X	X
Nebenwirkungen (UKU)		X	X	X	X	X	X

Abbildung 1: Konzeption der Studie.

2 Beschreibung des Datensatzes

Insgesamt liegen Daten für 9 mit der Diagnose einer Akuten Belastungsreaktion vor. Die folgenden Grafiken zeigen, für welche Zeitpunkte die jeweiligen Skalen erhoben wurden. Sie sind folgendermaßen zu lesen: Der linke Plot gibt pro Visite die Anzahl der Personen, für welche die entsprechende Skala zu den Zeitpunkt erhoben wurde. Die rechte Grafik zeigt die Verteilung der erhobenen Fragebögen. Dabei steht blau für „erhoben“ und rot für „nicht erhoben“. Am Beispiel der GAF-Skala (Abbildung 3): Für eine Person wurde der Fragebogen für alle Zeitpunkte außer Baseline (1. Zeile), für wieder eine Person wurde der GAF Fragebogen für alle Wochen außer der 4. erhoben (2. Zeile), für zwei Personen wurde der GAF nur zur Woche 1 gemessen, und für die restlichen 5 wurde der GAF nie erhoben.

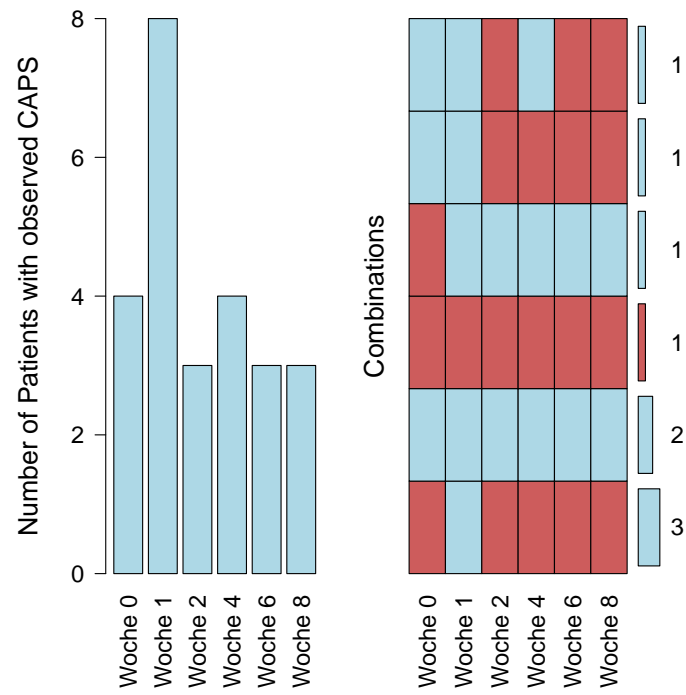


Abbildung 2: Verteilung der erhobenen CAPS-Fragebögen.

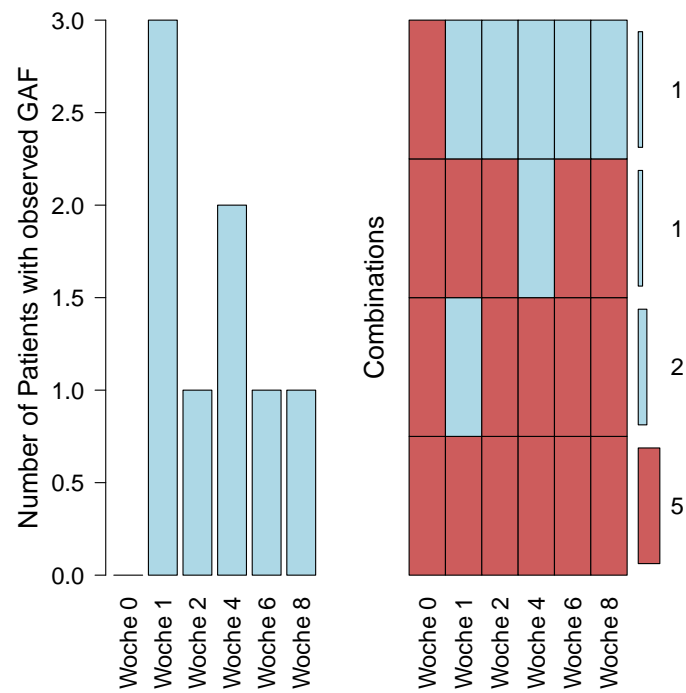


Abbildung 3: Verteilung der erhobenen GAF-Fragebögen.

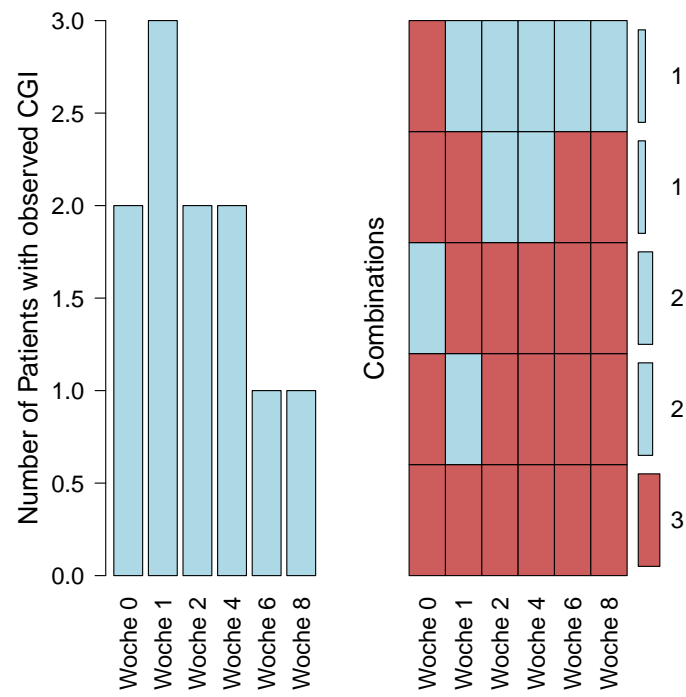


Abbildung 4: Verteilung der erhobenen CGI-Fragebögen.

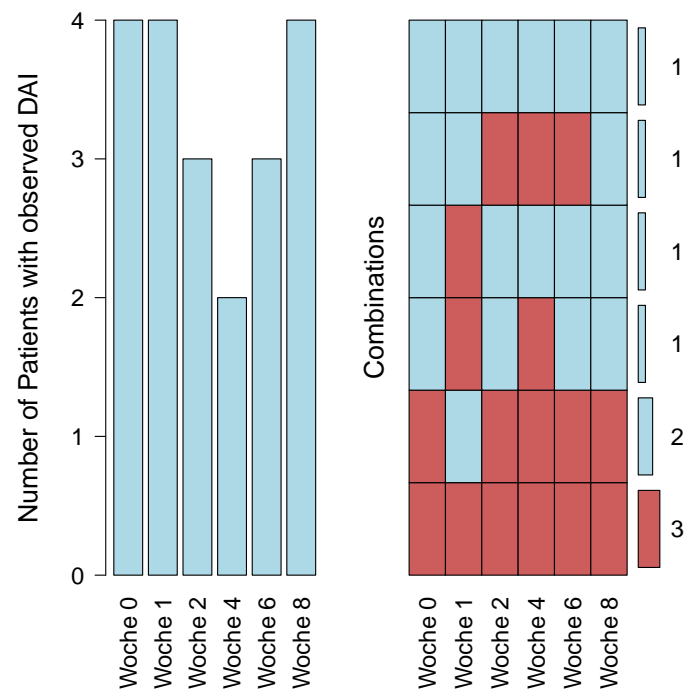


Abbildung 5: Verteilung der erhobenen DAI-30 Fragebögen.

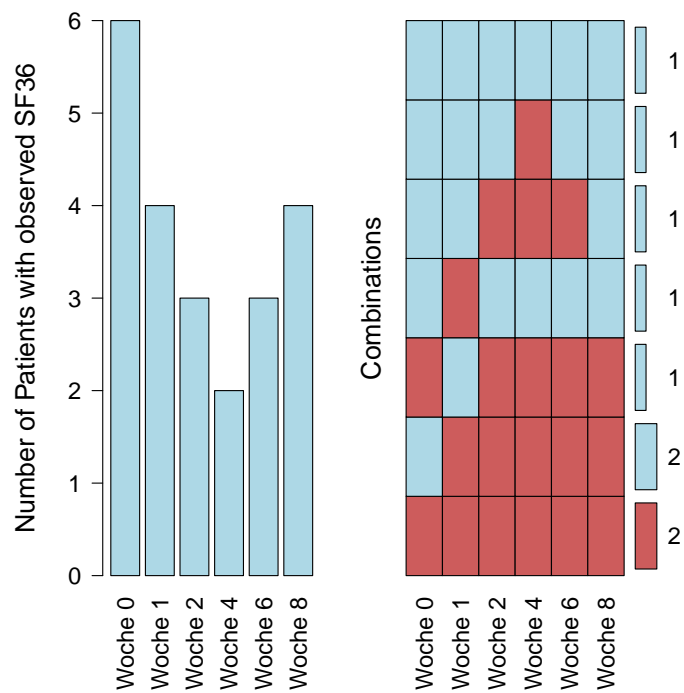


Abbildung 6: Verteilung der erhobenen SF-36 Fragebögen.

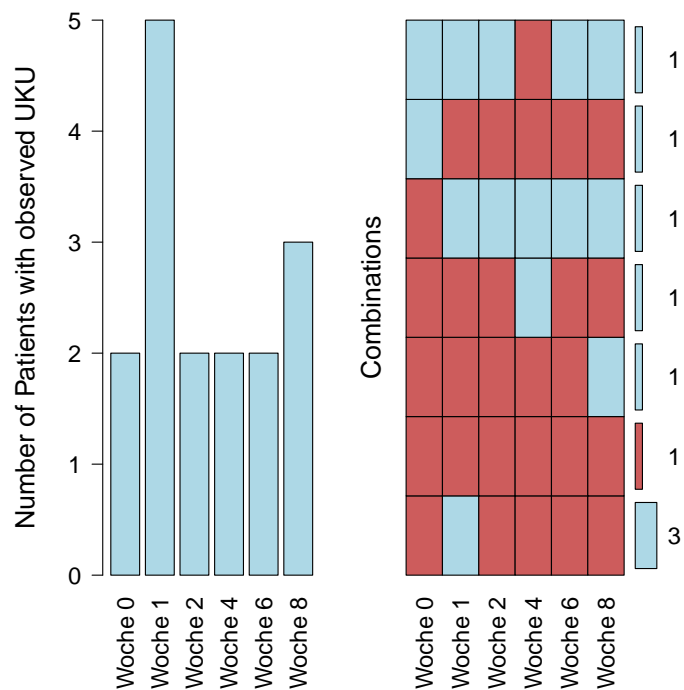


Abbildung 7: Verteilung der erhobenen UKU-Fragebögen.

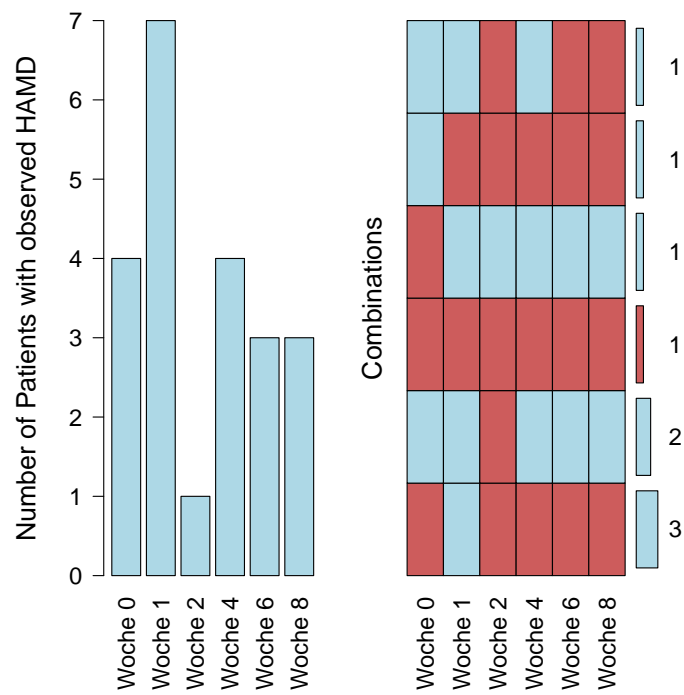


Abbildung 8: Verteilung der erhobenen HAMD-Fragebögen.

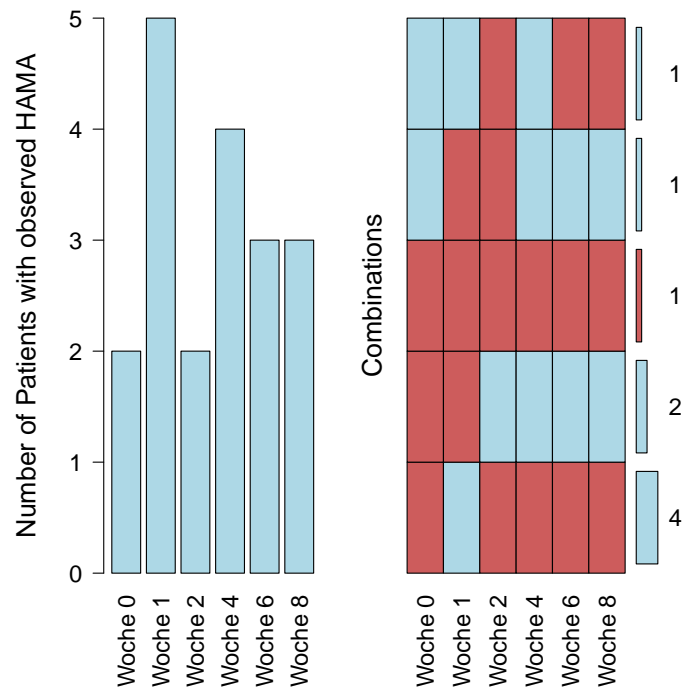


Abbildung 9: Verteilung der erhobenen HAMA-Fragebögen.

3 Auswertungen

Von den neun Patienten haben 4 die Studie bis zur Woche 8 durchgezogen. Alle anderen sind vorzeitig ausgeschieden.

	Anzahl
Woche 1	2
Woche 2	1
Woche 4	1
Woche 8	4

Tabelle 1: Überblick der gedroppten Patienten

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung von Geschlecht und Alter bei Aufnahme zwischen den beiden Gruppen.

	Mirtazapin (n = 4)	Seroquel (n = 5)	OR	p-value	*
Geschlecht (m/f)	3 (75%) / 1 (25%)	5 (100%) / 0 (0%)	0	0.44	
Alter_0	44.5 ± 7.12 (41.1 – 49.3)	40.1 ± 7.27 (31.4 – 47.0)		0.18	

Tabelle 2: Verteilung Geschlecht und Alter bei Aufnahme zwischen den beiden Gruppen

3.1 Verläufe

Die folgenden Grafiken zeigen die individuellen Verläufe. Rot steht für Mirtazapin und grün für Seroquel. Patienten, bei denen der Wert nur für einen Zeitpunkt bekannt war, sind durch einen Punkt gekennzeichnet. Falls ein mittlerer Wert eines Patienten gefehlt hat (beispielsweise war der HAMD zu W0, W1, W3 und W4 bekannt), dann wurde interpoliert. Sprich die Punkte W1 und W3 wurden miteinander verbunden. Eine kurze Anmerkungen zum DAI: Dieser kann negativ auch werden, denn „a positive total final score means a positive subjective response (compliant). A negative total score means a negative subjective response (non-compliant)“.

Es kann sein, dass die Skalen zwar erhoben wurden (also in den oberen Grafiken blau sind), aber die Werte in den folgenden Skalen nicht auftauchen. Das ist der Fall, wenn die Skala zwar erhoben wurde, aber aufgrund von fehlenden Items der Summenscore nicht berechnet werden konnte.

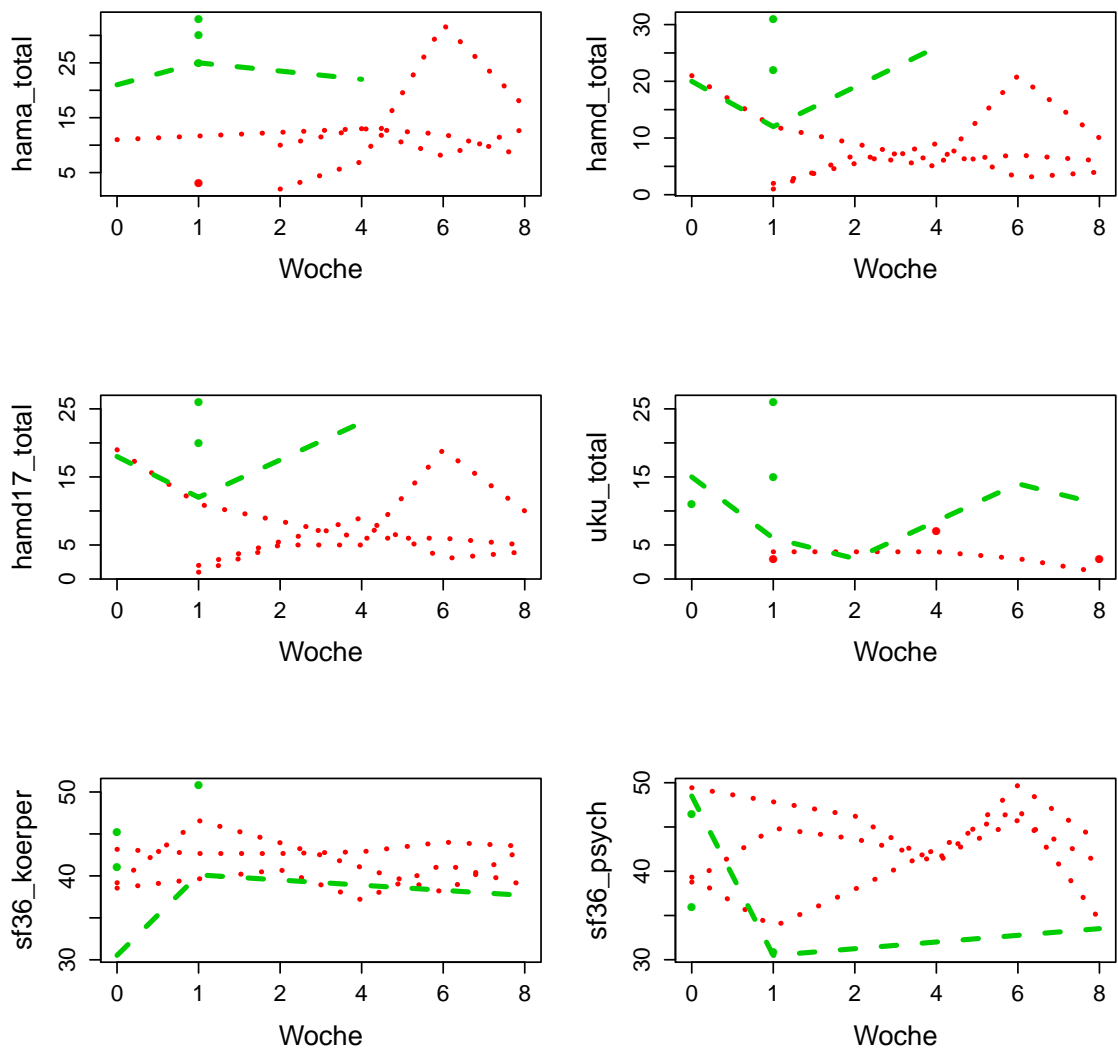


Abbildung 10: Individuelle Verläufe. Rot steht für Mirtazapin und grün für Seroquel.

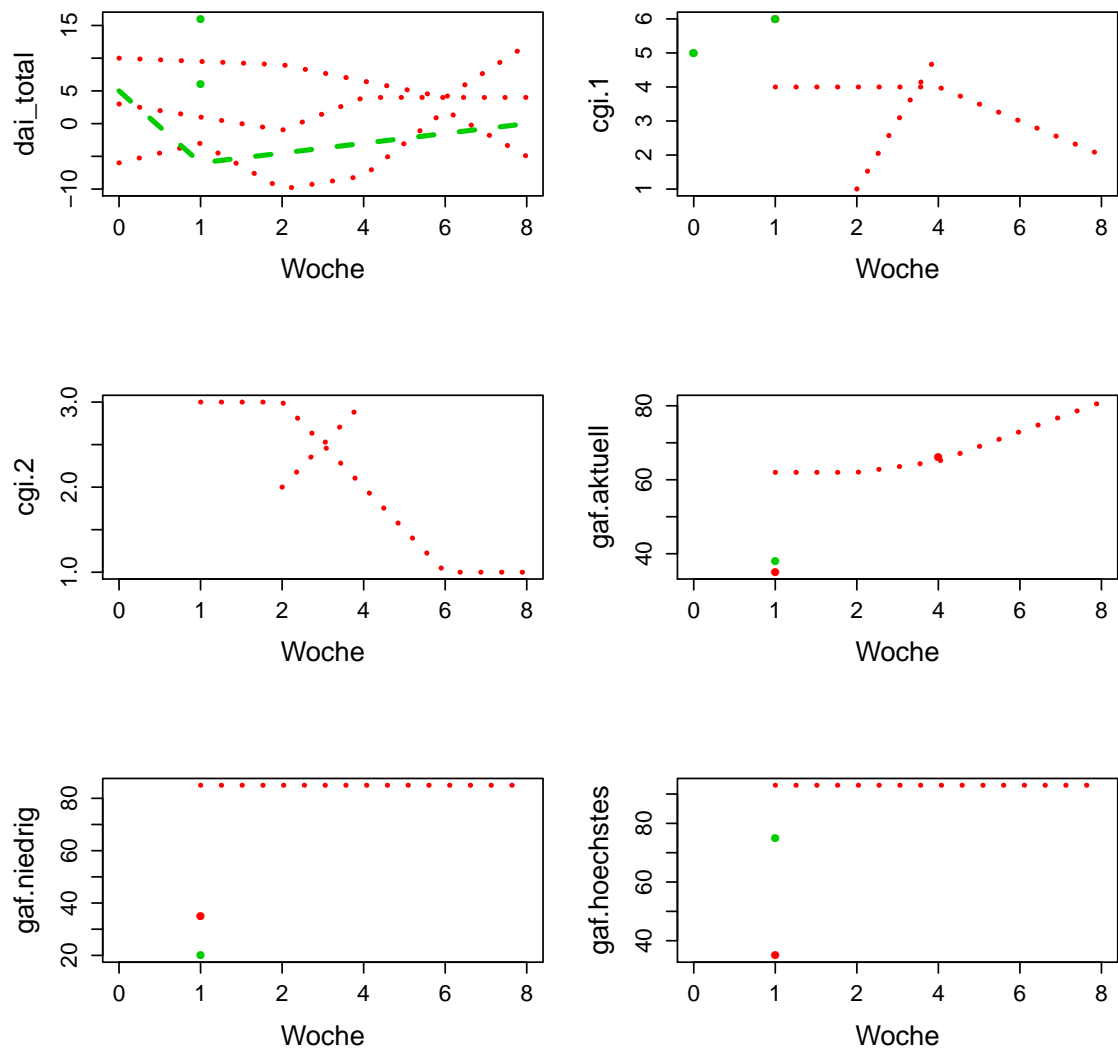


Abbildung 11: Individuelle Verläufe. Rot steht für Mirtazapin und grün für Seroquel.

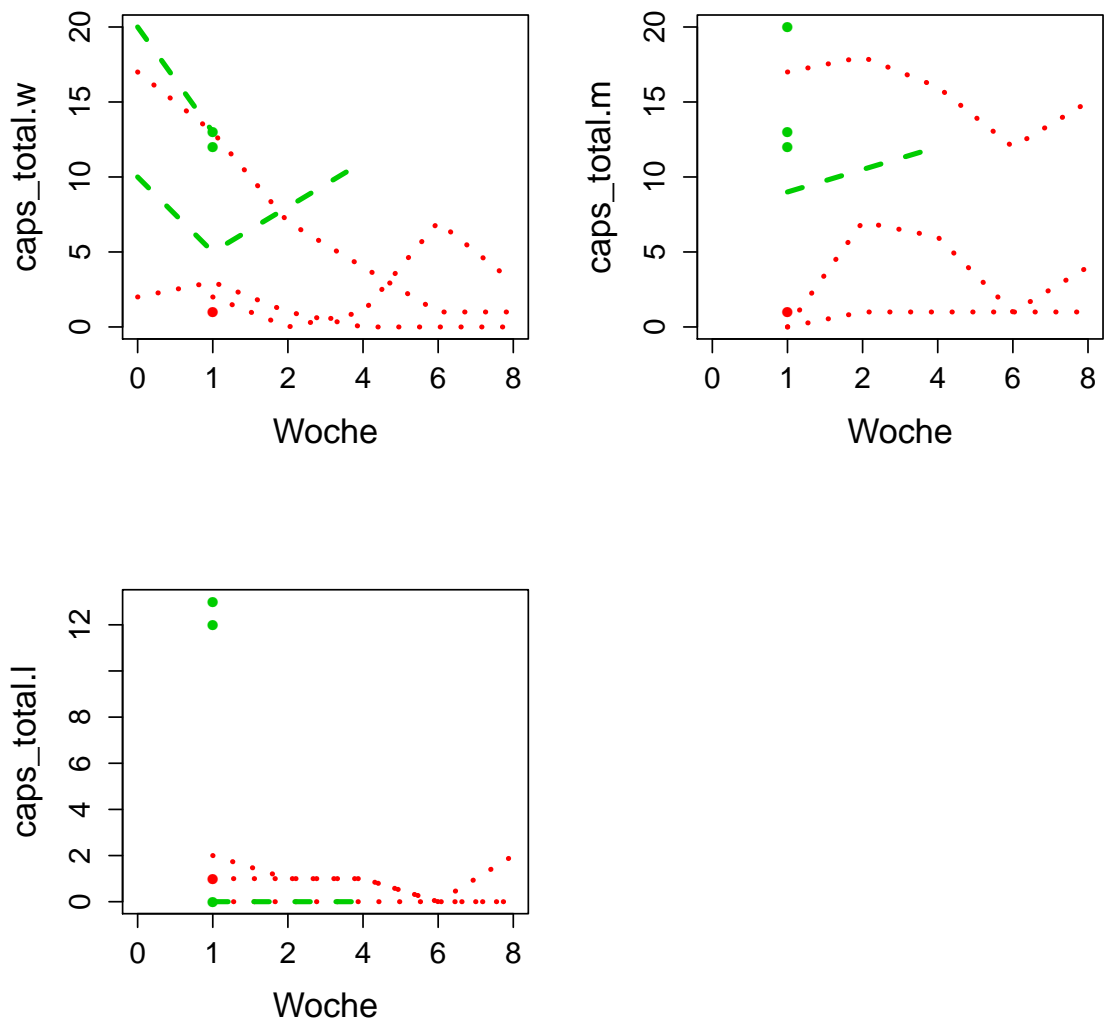


Abbildung 12: Individuelle Verläufe. Rot steht für Mirtazapin und grün für Seroquel.

3.2 Mittelwertsbestimmung

Für jede Skala wurde der Mittelwert der vorhandenen Daten (available case analysis) für jede Woche sowie über alle Wochen hinweg berechnet. Durch die Verwendung aller vorhandenen Daten kann es sein, dass die Mittelwerte sehr schwanken. Wenn beispielsweise für zwei „sehr kranke“ nur zur Woche 1 den HAMD Score vorliegt, dann steigt der Mittelwert zur Woche 1 plötzlich an um dann wieder abzusinken. Vor allem durch die geringe Fallzahl können einzelne Werte großen Einfluss auf die Mittelwerte haben.

Da nur wenige Patienten durchgehend Werte einer bestimmten Skala haben, war eine complete case analyse, welche sich nur auf die Patienten stützt, von denen alle Werte einer Skala bekannt sind, nicht möglich.

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
hama_total Wo 0	11 [3]	21 [4]	16 [7]
hama_total Wo 1	3 [3]	28.25 [1]	23.2 [4]
hama_total Wo 2	6 [2]	NaN [5]	6 [7]
hama_total Wo 4	11 [1]	22 [4]	13.75 [5]
hama_total Wo 6	17.33 [1]	NaN [5]	17.33 [6]
hama_total Wo 8	12.67 [1]	NaN [5]	12.67 [6]
Alle Zeitpunkte	11.46	26	16.05

Tabelle 3: Mittelwerte [missings] von hama_total

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
hamd_total Wo 0	21 [3]	20 [4]	20.5 [7]
hamd_total Wo 1	5 [1]	21.67 [2]	13.33 [3]
hamd_total Wo 2	7 [3]	NaN [5]	7 [8]
hamd_total Wo 4	6.67 [1]	26 [4]	11.5 [5]
hamd_total Wo 6	10.33 [1]	NaN [5]	10.33 [6]
hamd_total Wo 8	6.67 [1]	NaN [5]	6.67 [6]
Alle Zeitpunkte	8.14	22.2	11.84

Tabelle 4: Mittelwerte [missings] von hamd_total

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
hamd17_total Wo 0	19 [3]	18 [4]	18.5 [7]
hamd17_total Wo 1	4.67 [1]	19.33 [2]	12 [3]
hamd17_total Wo 2	5 [3]	NaN [5]	5 [8]
hamd17_total Wo 4	6.67 [1]	23 [4]	10.75 [5]
hamd17_total Wo 6	9.33 [1]	NaN [5]	9.33 [6]
hamd17_total Wo 8	6.33 [1]	NaN [5]	6.33 [6]
Alle Zeitpunkte	7.5	19.8	10.74

Tabelle 5: Mittelwerte [missings] von hamd17_total

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
uku_total Wo 0	NaN [4]	13 [3]	13 [7]
uku_total Wo 1	3.5 [2]	15.67 [2]	10.8 [4]
uku_total Wo 2	4 [3]	3 [4]	3.5 [7]
uku_total Wo 4	5.5 [2]	NaN [5]	5.5 [7]
uku_total Wo 6	3 [3]	14 [4]	8.5 [7]
uku_total Wo 8	2 [2]	11 [4]	5 [6]
Alle Zeitpunkte	3.62	12.62	8.12

Tabelle 6: Mittelwerte [missings] von uku_total

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
sf36_koerper Wo 0	40.29 [1]	38.9 [2]	39.6 [3]
sf36_koerper Wo 1	44.63 [2]	45.46 [3]	45.05 [5]
sf36_koerper Wo 2	42.45 [1]	NaN [5]	42.45 [6]
sf36_koerper Wo 4	40.01 [2]	NaN [5]	40.01 [7]
sf36_koerper Wo 6	41.16 [1]	NaN [5]	41.16 [6]
sf36_koerper Wo 8	41.92 [1]	37.67 [4]	40.86 [5]
Alle Zeitpunkte	41.67	40.88	41.46

Tabelle 7: Mittelwerte [missings] von sf36_koerper

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
sf36_psych Wo 0	42.51 [1]	43.63 [2]	43.07 [3]
sf36_psych Wo 1	39.3 [2]	30.66 [3]	34.98 [5]
sf36_psych Wo 2	42.63 [1]	NaN [5]	42.63 [6]
sf36_psych Wo 4	41.09 [2]	NaN [5]	41.09 [7]
sf36_psych Wo 6	47.52 [1]	NaN [5]	47.52 [6]
sf36_psych Wo 8	39.6 [1]	33.52 [4]	38.08 [5]
Alle Zeitpunkte	42.35	37.62	41.06

Tabelle 8: Mittelwerte [missings] von sf36_psych

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
dai_total Wo 0	2.33 [1]	5 [4]	3 [5]
dai_total Wo 1	-3 [3]	5.33 [2]	3.25 [5]
dai_total Wo 2	-0.67 [1]	NaN [5]	-0.67 [6]
dai_total Wo 4	-2 [2]	NaN [5]	-2 [7]
dai_total Wo 6	3.33 [1]	NaN [5]	3.33 [6]
dai_total Wo 8	3.67 [1]	0 [4]	2.75 [5]
Alle Zeitpunkte	1.27	4.2	2

Tabelle 9: Mittelwerte [missings] von dai_total

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
cgi.1 Wo 0	NaN [4]	5 [3]	5 [7]
cgi.1 Wo 1	5 [2]	6 [4]	5.33 [6]
cgi.1 Wo 2	2.5 [2]	NaN [5]	2.5 [7]
cgi.1 Wo 4	4.5 [2]	NaN [5]	4.5 [7]
cgi.1 Wo 6	3 [3]	NaN [5]	3 [8]
cgi.1 Wo 8	2 [3]	NaN [5]	2 [8]
Alle Zeitpunkte	3.62	5.33	4.09

Tabelle 10: Mittelwerte [missings] von cgi.1

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
cgi.2 Wo 0	NaN [4]	NaN [5]	NaN [9]
cgi.2 Wo 1	3 [3]	NaN [5]	3 [8]
cgi.2 Wo 2	2.5 [2]	NaN [5]	2.5 [7]
cgi.2 Wo 4	2.5 [2]	NaN [5]	2.5 [7]
cgi.2 Wo 6	1 [3]	NaN [5]	1 [8]
cgi.2 Wo 8	1 [3]	NaN [5]	1 [8]
Alle Zeitpunkte	2.14	NaN	2.14

Tabelle 11: Mittelwerte [missings] von cgi.2

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
gaf.aktuell Wo 0	NaN [4]	NaN [5]	NaN [9]
gaf.aktuell Wo 1	48.5 [2]	38 [4]	45 [6]
gaf.aktuell Wo 2	62 [3]	NaN [5]	62 [8]
gaf.aktuell Wo 4	65.5 [2]	NaN [5]	65.5 [7]
gaf.aktuell Wo 6	73 [3]	NaN [5]	73 [8]
gaf.aktuell Wo 8	81 [3]	NaN [5]	81 [8]
Alle Zeitpunkte	63.43	38	60.25

Tabelle 12: Mittelwerte [missings] von gaf.aktuell

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
gaf.niedrig Wo 0	NaN [4]	NaN [5]	NaN [9]
gaf.niedrig Wo 1	60 [2]	20 [4]	46.67 [6]
gaf.niedrig Wo 2	85 [3]	NaN [5]	85 [8]
gaf.niedrig Wo 4	85 [3]	NaN [5]	85 [8]
gaf.niedrig Wo 6	85 [3]	NaN [5]	85 [8]
gaf.niedrig Wo 8	85 [3]	NaN [5]	85 [8]
Alle Zeitpunkte	76.67	20	68.57

Tabelle 13: Mittelwerte [missings] von gaf.niedrig

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
gaf.hoechstes Wo 0	NaN [4]	NaN [5]	NaN [9]
gaf.hoechstes Wo 1	64 [2]	75 [4]	67.67 [6]
gaf.hoechstes Wo 2	93 [3]	NaN [5]	93 [8]
gaf.hoechstes Wo 4	93 [3]	NaN [5]	93 [8]
gaf.hoechstes Wo 6	93 [3]	NaN [5]	93 [8]
gaf.hoechstes Wo 8	93 [3]	NaN [5]	93 [8]
Alle Zeitpunkte	83.33	75	82.14

Tabelle 14: Mittelwerte [missings] von gaf.hoechstes

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
caps_total.w Wo 0	9.5 [2]	15 [3]	12.25 [5]
caps_total.w Wo 1	4.75 [0]	10.75 [1]	7.75 [1]
caps_total.w Wo 2	2.67 [1]	NaN [5]	2.67 [6]
caps_total.w Wo 4	1.67 [1]	11 [4]	4 [5]
caps_total.w Wo 6	2.67 [1]	NaN [5]	2.67 [6]
caps_total.w Wo 8	1.33 [1]	NaN [5]	1.33 [6]
Alle Zeitpunkte	3.5	12	5.88

Tabelle 15: Mittelwerte [missings] von caps_total.w

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
caps_total.m Wo 0	NaN [4]	NaN [5]	NaN [9]
caps_total.m Wo 1	4.5 [0]	13.5 [1]	9 [1]
caps_total.m Wo 2	8.67 [1]	NaN [5]	8.67 [6]
caps_total.m Wo 4	7.67 [1]	12 [4]	8.75 [5]
caps_total.m Wo 6	4.67 [1]	NaN [5]	4.67 [6]
caps_total.m Wo 8	6.67 [1]	NaN [5]	6.67 [6]
Alle Zeitpunkte	6.31	13.2	7.95

Tabelle 16: Mittelwerte [missings] von caps_total.m

	Mirtazapin	Seroquel	Alle Patienten
caps_total.l Wo 0	NaN [4]	NaN [5]	NaN [9]
caps_total.l Wo 1	1 [0]	6.25 [1]	3.62 [1]
caps_total.l Wo 2	0.67 [1]	NaN [5]	0.67 [6]
caps_total.l Wo 4	0.67 [1]	0 [4]	0.5 [5]
caps_total.l Wo 6	0 [1]	NaN [5]	0 [6]
caps_total.l Wo 8	0.67 [1]	NaN [5]	0.67 [6]
Alle Zeitpunkte	0.62	5	1.67

Tabelle 17: Mittelwerte [missings] von caps_total.l

Literatur

- [1] R Development Core Team, 2012: *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Tabellenverzeichnis

1	Überblick der gedroppten Patienten	8
2	Verteilung Geschlecht und Alter bei Aufnahme zwischen den beiden Gruppen	8
3	Mittelwerte [missings] von hama_total	12
4	Mittelwerte [missings] von hamd_total	12
5	Mittelwerte [missings] von hamd17_total	13
6	Mittelwerte [missings] von uku_total	13
7	Mittelwerte [missings] von sf36_koerper	13
8	Mittelwerte [missings] von sf36_psych	14
9	Mittelwerte [missings] von dai_total	14
10	Mittelwerte [missings] von cgi.1	14
11	Mittelwerte [missings] von cgi.2	15
12	Mittelwerte [missings] von gaf.aktuell	15
13	Mittelwerte [missings] von gaf.niedrig	15
14	Mittelwerte [missings] von gaf.hoehstes	16
15	Mittelwerte [missings] von caps_total.w	16
16	Mittelwerte [missings] von caps_total.m	16
17	Mittelwerte [missings] von caps_total.l	17