

EudraCT - Clinical Trials Register


Upload results of trial 2007-000550-31 as summary attachment (pdf file):

Quetiapine vs. Placebo in alcohol relapse prevention- a pilot study

(Quetiapin vs. Placebo in der Alkohol-Rückfallprophylaxe: Eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilotstudie)

[End of trial date of is before 21st of July 2013]

Approval by coordinating investigator



UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT

Prof. Dr. med. Jens Wiltfang
Direktor der Klinik
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
Telefon Sekretariat: 0551 / 39-60601
E-Mail: psychiatrie.sekretariat@med.uni-goettingen.de

Prof. Dr. med. Ursula Havemann-Reinecke.../...Date

Universitätsmedizin
Psychosoziale Medizin / Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Von Siebold-Str. 5
37075 Göttingen

Zusammenfassung des Abschlussberichtes (Synopsis)

Version: **2.0** Gültig ab: 09.07.11

Ersetzte Version: 1.0 vom: 6.7.11

Autor: Prof. Dr. rer.nat. Dr. med. Dirk Wedekind
Ursula
Havemann-
Reinecke

15.7.11

L. Havemann-Reinecke

Datum

Dirk Wedekind
Unterschrift Autoren

Freigabe:
QM

21.7.2011
Datum

M. J. J.
Unterschrift QM

Studientitel:
**Quetiapin vs. Placebo in der Alkohol-
Rückfallprophylaxe: Eine multizentrische,
randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilotstudie**

Prüfsubstanz: Quetiapin

Eudra-CT Nummer: 2007-000550-31

Prüfplancode des Sponsors: 87,1,2007_01_30

Kurzbezeichnung:
Quetiapin (Alkohol)

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Sponsor der klinischen Prüfung:

Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien GmH- IFS
Universitätsmedizin Göttingen, Von-Bar-Str. 2/4, 37075 Göttingen

Name des Fertigarzneimittels: Seroquel®

Name des Wirkstoffs: Quetiapin

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:

Prof. Dr. rer.nat. Ursula Havemann-Reinecke

Autoren des Abschlussberichtes:

Prof. Dr. rer.nat. Ursula Havemann-Reinecke
Dr. med. Dirk Wedekind

Studienbeginn – Studienabschluss

19.11.2007-11.06.2010

*(Falls mehrere Prüfer unterschreiben sollen, dann ggf. weitere Unterschriftenseiten kreieren.
Im Extremfall für jeden Prüfer eine eigene Seite erstellen)*

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes 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.

E.V. M. K. K. Göttingen, d. 21.07.11
Ort, Datum

IFSGmbH

Institut für anwendungsorientierte Forschung
und klinische Studien

Von-Bar-Straße 2/4, 37075 Göttingen
Tel. 0551 / 39-171347, Fax 0551 / 39-171344


 Prof. Dr. J. Hoyer-Kremke
 Oberärztin
 Psychiatrische Klinik
 der Universität Göttingen
 von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen
 Tel. 0551/39-66 10

15.7.11
 Ort, Datum


Von Sieboldstr. 5, 57075 Göttingen
Tel. 0551/39-66 10

H. G. O.

21.7.11

Name, Titel

Ort, Datum


 Name, Titel

Joffhagen 15.7.11
 Ort, Datum

Titel der Studie	<p>Quetiapin vs. Placebo in der Alkohol-Rückfallprophylaxe: Eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Pilotstudie</p> <p>Protokoll-Version v6.0 vom 12.11.2007</p> <p>genehmigt vom BfArM am 27.11.2007 als 1. Amendment</p>
Art des Vorhabens	Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase 2b
Sponsor / Vertreter	<p>Name IFS GmbH-Universitätsmedizin Göttingen Adresse Von-Bar-Str. 2/4, 37075 Göttingen Tel. 0551-39171347 Fax 0551-39171344 Email: ifs@med.uni-goettingen.de</p>
Leiter der klinischen Prüfung	<p>Name Prof. Dr. rer. nat. Ursula Havemann-Reinecke Institut Klinik für Psychiatrie & Psychotherapie der UMG Adresse von-Siebold-Str. 5 Tel. 0551-3922151 Fax 0551-399337 Email u.havemann-reinecke@med.uni-goettingen.de</p>
Hauptprüfer in verschiedenen Zentren	<p>Name Prof. Dr. med. Karl Mann Institut Klinik für abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Ruprecht-Karls-Universität, ZI für seelische Gesundheit Adresse I5, 68159 Mannheim Tel. 0621/1703-3501 E-Mail: karl.mann@zi-mannheim.de</p> <p>Name Prof. Dr. med. Bernhard Croissant Institut Abt. Psychiatrie und Psychotherapie, Kliniken Landkreis Sigmaringen GmbH Adresse Hohenzollerstrasse 40, 72488 Sigmaringen Seit 1.3.2011 Klinik für Psychotherapie der C. Dornier Stiftung, Münster Email: Croissant@c-d-k.de</p>
Studienzentren:	<ul style="list-style-type: none"> - Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen - Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim - Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Sigmaringen
Veröffentlichung der Studie	In Vorbereitung
Studienzeitraum	19.11.2007-11.06.2010
Studienziele	Ziel der Studie ist es, den Effekt von Quetiapin zur Rückfallprävention bei einer Alkoholabhängigkeit (ICD-10 F 10.2) im Anschluss an eine erfolgte Alkoholentgiftung zu untersuchen
Primärer Zielparameter	Zeit bis zum ersten schweren Alkoholrückfall (einseitige Testung)
Sekundäre Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ersten Alkoholkonsum (zweiseitige Testung) - Anzahl der Tage mit Alkoholkonsum im Untersuchungszeitraum (zweiseitige Testung) - Die kumulierte konsumierte Menge an Alkohol (in g) im

	<p>Untersuchungszeitraum (zweiseitige Testung)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Substanzverlangen gemessen anhand der Gesamtwerte der OCDS-G (zweiseitige Testung) - Depressivität gemessen anhand der Gesamtwerte der MADRS und des BDI (zweiseitige Testung) - Angst gemessen anhand des Gesamtwertes des STAI (zweiseitige Testung) - Schlafqualität gemessen anhand des Gesamtwertes der PSQI (zweiseitige Testung) <p>Nikotinabhängigkeit gemessen anhand des Gesamtwertes der FTND (zweiseitige Testung)</p>
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> - Design: Prospektive, placebokontrollierte zwei-armige Studie. - Studienbehandlung: Quetiapin vs. Placebo - Patientenpopulation: Alkoholabhängige Männer und Frauen (ICD-10 F10.2) Fallzahl: 40 - Methode der Verblindung: Doppelblinde Interventionsstudie - Art der Kontrolle: Placebo - Methode der Zuordnung zum Behandlungsarm: Randomisierung - Randomisierung: In Blöcken à 5 Patienten im Verhältnis Verum/Placebo: 3/2 - Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte: Pre-Randomisierung: 3-7 Tage, Behandlungsphase 26 Wochen, Dokumentationszeitpunkte: Visiten 1-9 - Flowchart/ Grafik: Siehe Seite 15 - Geplante Zwischenauswertungen: Keine
Prüfmedikation Behandlungsstrategie	<p>Quetiapin (Seroquel®), flexible Dosis 25-300mg/Tag per os. Behandlungsdauer 26 Wochen.</p> <p>Prüfmedikation: nach Richtlinie des Deutschen AMG, GCP-V und Annex 13 der EU Richtlinie zur GMP vom Februar 2006. Herstellung und Lieferung durch Astra Zeneca. Herstellung und Lieferung von Placebo durch Astra Zeneca. Labelling der Prüfmedikation durch Astra Zeneca Abgabe der Prüfmedikation in Blistern, als Tbl zu 25 und zu 100. Beginn der Medikation mit 100mg zur Nacht und in Folge individuelle Dosistitrierung in 25 mg Schritten auf 25-300mg/tgl. verteilt auf bis zu 3 Tagesdosierungen. Lagerung: Alle Prüfprodukte wurden unter vorschriftsmäßigen Bedingungen transportiert und gelagert. Lagerung in Originalbehältnissen bei Raumtemperatur in einem geschlossenen Schrank.</p> <p>Chargennummern: Göttingen: 568DE070074; 568DE080034 Mannheim: 568DE070074, 568DE080034 Sigmaringen: 568DE070074, 568DE080034</p>
Behandlung/Intervention	Randomisierte, Placebo kontrollierte, flexible Dosisstudie mit einer fixen Startdosis von 100mg Quetiapin per os zur

	Nacht. Die Dosierung kann bei jeder Visite angehoben oder gesenkt werden in einem Bereich von 25-300 mg Prüfsubstanz/Tag, verteilt auf bis zu 3 Tagesdosen.
Vergleichsbedingung/ medikation	Placebo. Modus der Verabreichung: per os. Dauer der Behandlung: 26 Wochen
Gesamtzahl Patienten	Geplante Fallzahl: 40 / gescreente Patienten: 43/ eingeschlossene Patienten: 38 / randomisierte Patienten: 35 / Drop-outs: 3, Relapse: 15
Studienpopulation	<p>Studienpopulation: Alkoholabhängige Männer und Frauen nach erfolgter Entgiftungsbehandlung, gegenwärtig abstinent (ICD-10 F10.20).</p> <p>Aufstellung der Abweichungen nach Kategorien: (siehe Anhang):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eingeschlossene Patienten, die Einschlusskriterien nicht erfüllten: 3 - Eingeschlossene Patienten, bei denen Abbruchkriterien auftraten, aber die nicht ausgeschlossen wurden: 0 - Eingeschlossene Patienten mit falscher Behandlung / Dosis: 0 - Eingeschlossene Patienten mit unerlaubter Begleitmedikation: 0 - Patienten mit Protokollabweichungen: 3 Screening-failures (Göttingen): 087-007: Carbamazepin im Screening; 087-010 und 087-012: Neutrophile Granulozyten wurden im Screening nicht erhoben. <p>In der Visite 2, Visite 4 und Visite 7 wurden für die Studienpatienten Quetiapin-Serumlevel bestimmt. Entsprechend dieser Befunde wurde ein Per-Protocol-Kollektiv ermittelt, um weitere Wirksamkeitsanalysen zu ermöglichen. Für die Zuordnung wurden die folgenden Kriterien berücksichtigt:</p> <p><u>Placebo</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Serumlevel wurden bestimmt. 2. Der letzte Messzeitpunkt war höchstens 70 Tage vor dem individuellen Studienende. 3. Die Serumlevel waren <5ng/ml für alle Messzeitpunkte. <p><u>Quetiapin</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Serumlevel wurden bestimmt. 2. Der letzte Messzeitpunkt war höchstens 70 Tage vor dem individuellen Studienende. 3. Der Serumlevel (am letzten Messzeitpunkt) war mindestens 10ng/ml. <p>Nach dieser Definition konnten von den 32 ITT-Patienten 20 Patienten dem PP-Kollektiv zugewiesen werden.</p>

Zuordnung zum Per-Protocol-Kollektiv

	Quetiapine	Placebo	
Per-Protocol	13 (65.0%)	7 (35.0%)	
Not Per-Protocol	7 (58.3%)	5 (41.7%)	
Total	20 (62.5%)	12 (37.5%)	

Das Verhältnis zwischen Quetiapin- und Placebo-Patienten ist für ITT- und PP-Kollektiv vergleichbar.

Patientenmanagement, Untersuchungen und Durchführung der Studie (siehe Flow-Chart im Anhang):

Zu Beginn wurde die Diagnose einer Abhängigkeits-erkrankung anhand der Kriterien von ICD-10 und DSM-IV überprüft. Das schriftliche Einverständnis wurde vor diesem Zeitpunkt eingeholt. Das Time Line Follow Back Interview (TLFB; Sobell & Sobell 1995) wurde für die zurückliegenden 90 Tage ausgefüllt, um Informationen über den tgl. Alkoholkonsum und die Anzahl von Abstinenztagen zu erhalten.

Atemalkoholwert, Labor, ggf. Schwangerschaftstest und Urintest wurden durchgeführt. Zur Demographie wurde Alter, Geschlecht, Ausbildungsstatus, Beruf und Ehestatus erhoben.

Zur Beurteilung der Compliance, des Quetiapin-Serumspiegels und des dosisbezogenen Wirkspiegels wurde der Quetiapin Serumspiegel nach Woche 2, 4, und 16 gemessen. Die Abnahme erfolgte jeweils vor der morgendlichen Einnahme. Die Proben wurden bis zum Studienende eingefroren (-20°C)

Operationalisierte Skalen und Tests

Die folgenden Test wurden in dieser Studie angewendet:

- Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)
- State Trait Anxiety Inventory (STAI)
- Beck Depression Inventory (BDI)
- Fagerström Scale for Nicotine Dependence (FTND)
- Symptom Checklist (Form 90 SCL-90-R)
- Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)
- Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS-G)

Analysierte Datensätze

Definition der Auswertungspopulationen

Zeitpunkt der Festlegung der Auswertungspopulationen

1. vor Entblindung (ITT Kollektiv, PP-Kollektiv)

- Liste der aus Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossenen Patienten: 35 Patienten sind im Studienkollektiv. Davon schieden 2 (087-016; 087-062) bereits vor der ersten Visite aus, ein Patient (087-017) hat in der 1. Visite sein

	<p>Einverständnis zurückgenommen und hatte kein Quetiapin genommen. Diese 3 Patienten konnten nicht zum ITT_Kollektiv gezählt werden (32 Patienten)</p> <p>2. Posthoc Analyse: Die Posthoc-Analyse erfolgte ebenfalls am ITT-Kollektiv (32 Patienten). Ergänzend erfolgte eine PP-Analyse mit leicht modifiziertem Kollektiv, dem 18 Patienten zugewiesen werden konnten.</p>
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 (F10.20) und nach DSM-IV für eine Dauer von mindestens 12 Monaten vor individuellem Studienbeginn 2. Entgiftete Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren 3. Abstinenz für wenigstens 7 aber maximal 21 Tage vor Randomisierung. 4. Substanzverlangen: mindestens 5 Punkte auf der OCDS-G 5. Schriftliche und mündliche Einverständniserklärung 6. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine medizinisch akzeptierte Methode zur Empfängnisverhütung über den Studienzeitraum benutzen. Methoden mit einem Pearl-Index < 1% wurden als akzeptabel betrachtet.
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die an einer psychotischen Erkrankung oder einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen leiden, sowie Patienten mit einer Demenz. Patienten mit einer langfristigen, kontinuierlichen Psychopharmakotherapie. 2. Bekannter Substanzmißbrauch abgesehen von Alkohol oder Nikotin (ausgenommen Abhängigkeit in kompletter Remission) nach DSM-IV Kriterien. Patienten mit einem positiven Urintoxikologie-Screening wurden nur von der Teilnahme ausgeschlossen, wenn sie die Kriterien für eine Abhängigkeit oder einen schädlichen Gebrauch erfüllten. 3. Hepatitis (GGT oder AST mehr als 3fach über der Norm) 4. Eine absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten von $\leq 1.5 \times 10^9$ pro Liter. 5. Patienten mit einem Diabetes mellitus (DM), die eines der folgenden Kriterien erfüllten: instabiler DM mit einem HbA1c von über 8,5%; Krankenhausbehandlung wegen DM oder assoziierter Erkrankungen in den zurückliegenden 12 Wochen; Patienten ohne ärztliche Überwachung des DM; Angaben des behandelnden Arztes, dass der DM nicht kontrolliert ist; der zuständige Arzt hat keine Zustimmung zur Studienteilnahme des

	<p>Patienten gegeben; der Patient war in den zurückliegenden 4 Wochen vor Randomisierung nicht unter gleicher oraler antidiabetischer Medikation (für Thiazolidindione 8 Wochen) oder Diät; Patienten, die Insulin nehmen, hatten in den 4 Wochen vor Randomisierung keine Dosierung, die mehr als 10% über der vorangegangenen Dosis liegt. Bei Vorliegen eines dieser Kriterien wurde der Patient ausgeschlossen, unabhängig von der Meinung des behandelnden Arztes.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Anhalt für eine klinisch relevante körperliche Erkrankung, die instabil ist oder nach Ansicht des Prüfarztes von der Studienmedikation auf negative Weise beeinflusst werden könnte. 7. Patienten bei denen aktuell ein ernsthaftes Suizidrisiko besteht oder die in den letzten 6 Monaten einen Suizidversuch unternommen haben. 8. Eingeschränkte Urteilsfähigkeit 9. Zusätzliche Psychotherapie die im letzten Monat vor Randomisierung oder während der Studie begonnen wurde. 10. Anamnese von ideopathischer orthostatischer Hypotension oder eine Bedingung, die zu Hypotension predisponiert (z.B. Dehydratation) 11. Risiko der Übertragung von HIV oder Hepatitis via Blut oder andere Körperflüssigkeiten (nach Ansicht des Prüfers). Positive HIV-Serologie im Screening Besuch 12. Frühere Behandlung mit Quetiapin 13. Überempfindlichkeit gegenüber Quetiapin oder anderen Bestandteilen der Prüfsubstanz 14. Gleichzeitige Einnahme von Cytochrome-P-450-3A4-Inhibitoren. 15. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine medizinisch akzeptierte Form der Empfängnisverhütung mit einem Pearl-Index >1% verwenden.
Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika	<p>Analysiert wurden Alter, Geschlecht, Familienstand, ethnische Zugehörigkeit, Ausbildungsstand und berufliche Situation. Die Ergebnisse der Baseline Analysen befinden sich in Annex 2 und basieren auf dem ITT Kollektiv. Zentren (stratifiziert nach Behandlung)</p>

Centre-ID	Treatment	n	%
Göttingen	Placebo	3	33.3
	Quetiapine	6	66.7
	Total	9	100.0
Sigmaringen	Placebo	6	42.9
	Quetiapine	8	57.1
	Total	14	100.0
Mannheim	Placebo	3	33.3
	Quetiapine	6	66.7
	Total	9	100.0
Total	Placebo	12	37.5
	Quetiapine	20	62.5

Im Zentrum Sigmaringen konnten 14 Patienten rekrutiert werden, in Göttingen 9 Patienten und in Mannheim 9 Patienten. Das angestrebte Verhältnis zwischen Quetiapin und Placebo von 3:2 konnte in den Zentren in etwa erreicht werden.

- Altersverteilung: Siehe Tabelle 1:

Die Patienten der Placebo-Gruppe sind im Durchschnitt etwas jünger, der Median liegt allerdings etwas höher. Insgesamt sind die Altersverteilungen in beiden Gruppen homogen.

- Geschlechtsverteilung: Siehe Tabelle 2:

Zum Analyse Kollektiv gehören 4 weibliche und 28 männliche Patienten. Das Geschlechtsverhältnis ist in beiden Behandlungsgruppen relativ homogen. Einunddreißig Patienten sind kaukasischer Herkunft, für einen Patienten (ZID=087-033) ist die ethnische Zugehörigkeit nicht bekannt.

- Familienstand: Siehe Tabelle 3:

Der Anteil der Patienten, die in einer Partnerschaft leben, ist in beiden Gruppen mit 50% gleich hoch. Der Rest der Patienten lebt entweder alleine, ist geschieden oder verwitwet.

Der Ausbildungsstand ist in beiden Gruppen vergleichbar. Bis auf 2 Patienten (ohne Angabe ihrer Ausbildung) weisen alle anderen einen Schulabschluss auf. In der Quetiapin-Gruppe sind mehr Patienten mit einem höheren Schulabschluss und der Anteil, der sich derzeit in einer Berufsausbildung befindet, ist höher. Insgesamt sind keine relevanten Gruppenunterschiede zu verzeichnen.

-Berufliche Situation: Siehe Tabelle 4:

	<p>In der Placebo-Gruppe ist der Anteil der vollbeschäftigten Patienten mit 50% höher als in der Quetiapin-Gruppe mit 40%. Die Anzahl der arbeitslosen Patienten war in der Quetiapingruppe 60%, in der Placebogruppe 33,3%.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Trinkverhalten: Siehe Tabelle 5: Die Periode, in der Alkohol konsumiert wurde, ist in der Quetiapin-Gruppe mit 73 Tagen etwas niedriger als in der Placebo-Gruppe. Der Alkoholkonsum ist für 23 der 32 ITT-Patienten dokumentiert (Quetiapin: 14, Placebo: 9). Der kumulierte Alkoholkonsum in der 90-Tage Periode ist in der Placebo-Gruppe höher als unter Quetiapin. – Alkoholbiographie: Siehe Tabelle 6: Im Rahmen der Baseline Visite wurde die Alkoholbiografie der Patienten erhoben. Die ausführlichen Analysen dazu finden sich in Annex 2. Untersucht wurde die Anzahl der stationären Entgiftungsbehandlungen, die Erkrankungsdauer und die Patientenanamnese. – Anzahl der stationären Entgiftungsbehandlungen: Siehe Tabelle 7: Die Zahl der stationären Entgiftungsbehandlungen ist in der Quetiapin-Gruppe etwas höher als in der Placebo-Gruppe. – Länge der Alkoholabhängigkeit: Siehe Tabelle 8: Die Zeit der Alkoholabhängigkeit ist in der Placebo-Gruppe höher <p>Anamnese und Familienanamnese:</p> <p>In der Anamnese berichtete ein Patient über eine akute psychotische Episode (ZID=087_072), die allerdings fast 30 Jahre zurückliegt. In den Familien von 7 Patienten der Quetiapin-Gruppe sind weitere Familienmitglieder von Suchterkrankungen betroffen und in den Familien von 2 Placebo-Patienten sind weitere Familienmitglieder betroffen.</p> <p>Zusammenfassung (primäre und sekundäre Zielparameter):</p> <p>Verteilt auf die 3 Prüfzentren konnten 43 Patienten für diese Untersuchung rekrutiert werden, von denen 38 randomisiert wurden.</p> <p>34 Patienten konnten für den Safety-Report ausgewertet werden, 32 Patienten wurden in der ITT-Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Randomisierung Quetiapin vs. Placebo erfolgte in Blöcken zu 5 Studienteilnehmern im Verhältnis 3:2. Es</p>
--	---

	<p>ergab sich eine reelle Verteilung von 20 (62,5%) Patienten für Quetiapin und 12 (37,5%) Patienten für Placebo. Von den in die ITT-Analyse eingegangenen 32 Patienten wurden 14 im Zentrum Sigmaringen, 9 im Zentrum Göttingen und 9 im Zentrum Mannheim eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten war männlich (87,5%), es ergaben sich keine wesentlichen Gruppendifferenzen bezüglich Altersverteilung und soziodemographischen Variablen. Die Erkrankungsdauer und die kumulierte konsumierte Alkoholmenge innerhalb 90 Tagen vor Randomisierung war in der Placebogruppe numerisch höher, während die Anzahl früherer Alkoholentgiftungsbehandlungen in der Quetiapingruppe höher war ($4,0 \pm 5,9$ vs. $2,5 \pm 1,9$). Aufgrund der Ergebnisse der OCDS-Skala erwies sich die Gruppe der Quetiapin behandelten Patienten als signifikant schwerer alkoholabhängig erkrankt als die Placebogruppe ($p=0,011$; $n=22$). Zudem ergaben sich in der Quetiapingruppe tendenziell höhere Werte auf den Depressionsskalen (MADRS, ($p=0,039$; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test; $n=22$), ADS, $p=0,059$) und BDI, $p=0,062$; $n=21$) und der STAI-Trait ($p=0,073$; $n=22$) als in der Placebogruppe. Es konnten hierfür nur die angegebenen Patientenzahlen herangezogen werden, da für die übrigen Patienten nur Baseline-Werte verfügbar waren.</p>
<p><u>Darstellung</u> Wirksamkeit</p>	<p>Wirksamkeit (biometrischer Bericht):</p> <p>Primärer Endpunkt (ITT-Kollektiv):</p> <p>Insgesamt zeigten 17 Patienten (53%) des ITT-Kollektivs keinen schweren Rückfall. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit keinen schweren Rückfall zu erleiden zwischen der Quetiapin und der Placebogruppe, obwohl die Wahrscheinlichkeit numerisch in der Placebogruppe höher war (64,2% vs. 42,7%; zweiseitige Testung: $r=0.2844$, n.s.). Ebenso ergaben sich in der per protocol-Analyse (Wahrscheinlichkeit, keinen schweren Rückfall zu erleiden, $n=20$) keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Quetiapin- ($n=13$) und Placebo- ($n=7$) behandelten Patienten (Placebo: 71,4% vs. Quetiapin: 58,7%). Es ergaben sich Unterschiede der Rückfallhäufigkeit in der Gruppe der mit Quetiapin behandelten Patienten zwischen den 3 Zentren (Göttingen 83,3%; Mannheim 67%, Sigmaringen 25% Rückfälle) was aber auch bei geringen Fallzahlen zufällig sein kann.</p>

	<p>Sekundäre Endpunkte (ITT-Kollektiv):</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit, über den Studienzeitraum keinen Alkohol zu trinken, war in der Placebo behandelten Gruppe etwas höher aber ohne statistische Signifikanz (54% vs. 42,7%; $p=0,46$). Anteilig haben mehr Placebopatienten als Quetiapinpatienten im ITT-Kollektiv Alkoholkonsum gehabt, die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant (33,3% vs. 20%). Die konsumierte Alkoholmenge war in der Quetiapingruppe jedoch nicht signifikant höher. In beiden Gruppen ergab sich eine Besserung der Punktwerte auf den Skalen MADRS, BDI, STAI, PSQI, allerdings ohne statistisch relevante Gruppenunterschiede. Die Anzahl der gerauchten Zigaretten und der Werte auf der FTNA-Skala ergaben keine Gruppenunterschiede und keine statistisch signifikante Änderung über die Zeit in beiden Gruppen.</p> <p>Abb. 1 und 2: Zeit bis zum ersten schweren Rückfall und Zeit bis zum ersten Alkoholkonsum (ITT-Kollektiv) Siehe Abbildungen 1 und 2 im Anhang</p> <p>Post hoc Analyse:</p> <p>In der Post Hoc Analyse konnte eine mäßig hohe positive Korrelation ($r=0,518$) zwischen der durchschnittlich eingenommenen Quetiapinmenge (geschätzt als Area under the curve (AUC)) und der Anzahl der Alkohol abstinenter Tage beobachtet werden (ITT-Kollektiv, 20 Patientin mit Quetiapineinnahme).</p> <p>In einer nachträglichen Unterteilung in Patienten mit einem positiven oder negativen affektiven Komplex 1 (MADRS, BDI, STAI-S, PSQI Werte über/unterMedian; 6 Patienten positiv, 26 Patienten negativ) oder affektivem Komplex 2 (STAI-T (dauerhafte Ängstlichkeit) über/unter Median, jeweils 16 Patienten positiv bzw. negativ) zeigte sich wie oben bereits beobachtet eine doppelt so hohe Anzahl von Patienten mit positivem affektivem Komplex 2 in der Quetiapingruppe 65% vs. 25%). Patienten mit negativem</p>
--	--

	<p>affektivem Komplex 2 fanden sich doppelt so häufig in der Placebogruppe, ebenso wie mehr als doppelt so viele Placebo- wie Quetiapinpatienten zwar einen positiven affektiven Komplex 1 aber einen negativen affektiven Komplex 2 aufwiesen, womit auch in dieser Hinsicht die Quetiapingruppe als deutlich beeinträchtigter ausgewiesen werden kann.</p> <p>Post hoc Analyse Therapeutisches Drug Monitoring (TDM): Die Post Hoc Berechnungen erfolgte mit den Patienten, die Quetiapin erhalten hatten. Die Zusammenhänge von Wirkstoffspiegeln mit den primären und sekundären Zielvariablen wurden untersucht. Es ergaben sich signifikant höhere Quetiapin-Spiegel in der Verumgruppe bei den Patienten ohne schweren Rückfall im Vergleich zu denen mit schwerem Rückfall ($p=0,03$). Dieser Unterschied ist nicht mehr zu beobachten, wenn nur Werte der ersten 4 Behandlungswochen berücksichtigt werden.</p> <p>Betrachtet man nur die 18 Patienten des ITT-Kollektivs, die aufgrund entsprechender Serumspiegel als zuverlässig adhärent erachtet werden konnten zeigen sich zwar numerische Unterschiede zum ITT Kollektiv, es ist aber auch hier kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit schwerer Rückfälle zwischen Quetiapin- (39,4%) und Placebo (28,6%) behandelten Patienten zu erkennen.</p> <p>Initiale Quetiapin-Serumspiegel im ITT-Verum-Kollektiv ($n=15$) unterscheiden sich in der Verumgruppe nicht zwischen Patienten mit und ohne schweren Rückfall, der letzte erhobene TDM Wert liegt in der nicht rückfälligen Untergruppe höher, allerdings nicht statistisch signifikant.</p> <p>Es zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dosisbezogenen Serumspiegeln (Dosis/Spiegel) und der Rückfallhäufigkeit, jedoch zeigten hierbei Patienten ohne schweren Rückfall im Mittel höhere Serumspiegel. Bemerkenswert ist, dass Patienten mit einem dosisbezogenen Quetiapinspiegel von $>0,3\text{ng/ml}$</p>
--	---

	<p>innerhalb der ersten 6 Wochen der Studie keinen einzigen schweren Rückfall haben. Hierbei ist zu bemerken, dass speziell in diesem Zeitraum insgesamt die meisten schweren Rückfälle zu verzeichnen waren.</p> <p>Ein ausreichend sensitiver und spezifischer Cut-off-Wert, der zwischen Quetiapin behandelten Patienten mit und ohne schweren Rückfall aufgrund der Serum-Quetiapinspiegel oder der dosisbezogenen Serumspiegel trennt, konnte nicht ermittelt werden. Eine dosisbezogene Korrelation (Spiegel/Dosis) zur Anzahl abstinenter Tage wie sie wie oben beschrieben für die Dosis allein besteht, konnte nicht extrapoliert werden. Es besteht allerdings ein (nicht signifikanter) Zusammenhang zwischen der Anzahl positiver Quetiapin Serumspiegel ($>10\text{ng/ml}$) und der durchschnittlichen Anzahl abstinenter Tage, was aber möglicherweise eher in einem Zusammenhang mit der Verweildauer in der Studie erklärbar ist. Eine Korrelation zwischen der kumulierten Trinkmenge und den mittleren oder zuletzt bestimmten Quetiapin Serumspiegel oder auch der täglichen Quetiapindosis in der Verumgruppe besteht nicht, die entsprechenden Fallzahlen sind jedoch auch klein.</p>
<p><u>Darstellung der</u></p> <p>Sicherheit</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sicherheitsmarker mittels biologischer Marker für schweres Trinken (Alkoholwert, GGT, MCV, CDT) und evtl. Toxizitätsmarker (AST, ALT, Thrombozytenzahl) Blutdruck und Puls wurden zu jedem Besuch gemessen. 2. Medikamentenverträglichkeit aufgrund der Angaben des Patienten. 3. Urinalysen auf Alkohol, Benzodiazepine und Cannabis wurden durchgeführt 4. Ein EKG und eine körperliche Untersuchung (inkl. Neurologischer Untersuchung) wurden vor Studienbeginn durchgeführt. <p>Sicherheitsbericht:</p> <p><u>Analyse der Unerwünschten Ereignisse</u></p> <p>Zum Analysekollektiv für die Medikamentensicherheit gehören 34 Patienten. Es zeigten sich in der gesamten</p>

	<p>Studie keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Es ergaben sich keine relevanten Gruppenunterschiede bezüglich Veränderungen der Leberwerte (GGT, AST, ALT) und übriger Laborwerte: Bei einem Patienten kam es unter Quetiapin zu einem Abfall der neutrophilen Granulozyten auf $1,27 \times 10^9 / l$, was sich jedoch unter Fortführung der Dosierung im Verlauf normalisierte. Insgesamt ergaben sich 6 unerwünschte Ereignisse in der QuetiapinGruppe vs. 0 in der Placebogruppe. 3 hiervon stehen möglicherweise im Zusammenhang mit der Medikation, in 2 Fällen wurde die Dosierung herabgesetzt. Bei den AEs handelte es sich im einzelnen um Pyrexie, extreme Sedierung, Lustlosigkeit (Dosis gesenkt), Libidoverlust (Dosis gesenkt), Kontaktekzem, Abfall neutrophiler Granulozyten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle: Keine • Andere SAEs: Keine • Andere bedeutsame AE: Keine
<p>Statistische Methoden:</p>	<p>Die Analyse erfolgte mit SAS® 9.2. Die Analyse zur primären Wirksamkeit basiert auf dem Intention-to-treat (ITT) Kollektiv, das alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Prüfmedikation erhielten, einschloss und bei denen wenigstens ein Visit nach Baseline erfolgte. Eine Survival Analyse (Kaplan-Meier, Log-rank Test) der Zeit bis zum ersten schweren Rückfall (primärer Endpunkt, 1-seitiger Test) und bis zum ersten Alkoholkonsum (sekundärer Endpunkt, 2-seitiger Test) wurden für das ITT-Kollektiv durchgeführt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte auf einem Niveau von 0.025, die sekundären Analysen auf einem Niveau von 0.05. Zur Analyse der weiteren sekundären Endpunkte wurden die folgenden zweiseitigen Hypothesen getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Die Anzahl der Tage mit Alkoholkonsum verringert und die Abstinenztage erhöht. 2) Die kumulierte Alkoholkonsummenge verringert. 3) Das Substanzverlangen anhand der OCDS-Werte verringert. 4) Depressivität gemessen anhand der MADRS-Skala vermindert. 5) Angst gemessen an der STAI-Skala vermindert. 6) Die Schlafqualität gemessen anhand der PSQI-Skala verbessert.

	<p>Diese weiteren sekundären Analysen erfolgten mit t-Test und dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Alle Sicherheits- und Verträglichkeitsmarker wurden einer Messwiederholungsanalyse (ANOVA) unterzogen, bei der ein 2x6 gemischtes Design angewendet wurde mit "Gruppe" (Quetiapin /Placebo) als Zwischengruppen Faktor und "Zeit" (Visits 1-9) als Innergruppen Faktor.</p> <p>Umgang mit Drop-outs und fehlenden Werten. Die primäre Analyse und eine sekundäre Analyse erfolgte mit der Kaplan-Meier Methode; für die Drop Outs wurde die Beobachtungszeit bis zum individuellen Studienende bestimmt und entsprechend zensiert. Die weiteren Analysen erfolgten mit dem letzten verfügbaren Wert: ggf. kam LOCF zur Anwendung.</p> <p>Analyse von Anzahl, Zeitpunkt und Gründen von Drop-outs. Intent to treat population Im ITT-Kollektiv hat es 3 Drop Outs gegeben: 087_003: Placebo, Göttingen, männlich, 13 Studientage, Widerruf des Einverständnisses. 087_011: Placebo, Göttingen, weiblich, 146 Studientage, Studie aufgrund von vertauschten Visiten vorzeitig beendet. 087_041: Quetiapin, Mannheim, weiblich, 23 Studientage, Widerruf des Einverständnisses</p> <p>Zwischenanalysen: Keine</p> <p>Datenmonitoring: IFS GmbH, Göttingen</p> <p>Per protocol Analyse: Analoge PP-Analysen erfolgten mit dem oben erwähnten Kollektiv von n=20 Patienten.</p> <p>Untersuchung von Subgruppen: In den PostHoc-Analysen wurde die Subgruppe der Quetiapin-Patienten untersucht. Weitere Subgruppen-Analysen erfolgten für den affektiven Komplex.</p> <p>Multicenter-Studien, Zentrumseffekte: Es ergaben sich Unterschiede der Rückfallhäufigkeit in der Gruppe der mit Quetiapin behandelten Patienten zwischen den 3 Zentren (Göttingen 83,3%; Mannheim 67%, Sigmaringen 25% Rückfälle) was aber auch bei geringen Fallzahlen zufällig sein kann.</p>
--	--

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Es zeigte sich keine Überlegenheit von Quetiapin 25-300mg/tgl. in der Prophylaxe von schweren Rückfällen bei alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Zielparameter wie Depressivität und Angstsymptome besserten sich in beiden Gruppen ohne erkennbare Gruppenunterschiede. Bei der insgesamt geringen Anzahl von Teilnehmern ergab sich zufällig, dass bezüglich der Schwere der Alkoholabhängigkeit als auch der Ausprägung von depressiven- und Angstsymptomen die Gruppe der Quetiapin behandelten Patienten die deutlich schwerer beeinträchtigte war. Dies könnte ein wesentlicher Faktor sein, warum es keine Unterschiede in der Rückfallhäufigkeit zwischen den Gruppen gab und Placebo numerisch sogar bessere Resultate erzielte. Da der größte Anteil von schweren Rückfällen in den ersten Wochen der Studie zu beobachten war, konnten möglicherweise aufgrund des flexiblen Dosierungsregimes zu in der frühen Phase der Studie noch keine ausreichend hohen Quetiapindosierungen bzw. Serumspiegel erreicht werden.

Die Sicherheit von Quetiapin ist mit insgesamt nur 6 unerwünschten Ereignissen in der gesamten Studie (bei 0 Ereignissen unter Placebo) als sehr gut zu bezeichnen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden nicht beobachtet.

Unter Berücksichtigung von Quetiapin-Dosierungen, Serumspiegel und dosisbezogenen Serumspiegeln konnten innerhalb der Gruppe der Quetiapin behandelten Patienten signifikant höhere Quetiapin-Spiegel bei den Patienten ohne schweren Rückfall beobachtet werden ($p=0,03$) ebenso bestand eine positive Korrelation ($r=0,518$) zwischen der Anzahl Alkohol abstinenter Tage in der Studie und der eingenommenen Quetiapindosis. Patienten mit einem dosisbezogenen Serumspiegel, der eine gute Adhärenz, beschreibt hatten innerhalb der ersten 6 Studienwochen keinen schweren Rückfall.

Insgesamt sind die vorliegenden Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da die Fallzahlen, insbesondere bei Betrachtung von Subgruppen, klein sind und bezüglich der Zusammenhänge zwischen einzelnen Zielparametern und Dosierungen und Serumspiegeln die Wahrscheinlichkeit, aufgrund des flexiblen Dosierungsregimes im Studienverlauf höhere Dosierungen mit assoziierten höheren Serumspiegel aufzuweisen, einen wesentlichen Co-Faktor für die beobachteten Ergebnisse darstellt.

Eine Folgestudie mit höheren Fallzahlen und einem Dosierungsschema, das insbesondere initial höhere Quetiapineinnahmen gewährleistet, wäre empfehlenswert.

Zusammenfassung des Abschlussberichts Version 2.0 vom 9.7.2011

Flow-Chart

		2.1.1.1.	2.1.1.1.										
Visit No.		-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Time (weeks)		-1	0	1	2	3	4	8	12	16	20	24	
Randomisation			X										
Dispensing of medication			X				X	X	X	X	X		
Diagnostic (ICD-10 and DSM IV) CR		X											
Patient informed consent (physician)	5	X											
OCDS-G CR	5		X					X	X	X	X	X	
MADRS	20		X					X	X	X	X	X	
ADS PR	5		X					X	X	X	X	X	
STAI state PR	12		X					X	X	X	X	X	
BDI PR	5		X					X	X	X	X	X	
PSQI PR	5		X					X	X	X	X	X	
FTND-Fagerström PR	5		X					X	X	X	X	X	
Form 90 CR	25-30	X											
Form 90 short form CR	10			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse events recording	5			X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Concomitant medication	5	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Breath alcohol analyzing	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood test	3	X			X		X		X		X	X	
ECG	5	X										X	
Physical exam	30	X										X	
Vital signs	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
2.1.1.2.1.27 Quetiapine serum levels					X		X			X			
Pregnancy test	1	X											
Urine test	1	X			X				X			X	

CR= clinician rated

PR=patient rate

Tabelle 1: Altersverteilung

Treatment	Mean	STD	n	Missing	Min	Max	Q1	Median	Q3
Placebo	42.8	12.5	12	0	20	58	32.0	47.5	53.0
Quetiapine	44.2	9.6	20	0	28	60	38.5	45.5	50.0
Total	43.7	10.6	32	0	20	60	34.5	45.5	51.5

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

Treatment	Gender	n	%
Placebo	female	1	8.3
	male	11	91.7
	Total	12	100.0
Quetiapine	female	3	15.0
	male	17	85.0
	Total	20	100.0
Total	female	4	12.5
	male	28	87.5
	Total	32	100.0

Tabelle 3: Familienstand

Treatment	5. Family status:	n	%
Placebo	unmarried	3	25.0
	married	6	50.0
	living with a partner	0	0.0
	divorced	3	25.0
	widowed	0	0.0
	Total	12	100.0
Quetiapine	unmarried	6	30.0
	married	7	35.0
	living with a partner	3	15.0
	divorced	3	15.0
	widowed	1	5.0
	Total	20	100.0
Total	unmarried	9	28.1
	married	13	40.6
	living with a partner	3	9.4
	divorced	6	18.8
	widowed	1	3.1
	Total	32	100.0

Tabelle 4: Berufliche Situation

Treatment	Job situation:	n	%
Placebo	fully employed	6	50.0
	unemployed	4	33.3
	other	2	16.7
	Total	12	100.0
Quetiapine	fully employed	8	40.0
	unemployed	12	60.0
	other	0	0.0
	Total	20	100.0
Total	fully employed	14	43.8
	unemployed	16	50.0
	other	2	6.3
	Total	32	100.0

Tabelle 5: Deskriptive Statistik Form90-L

Treatment	Variable	N	MEAN	MEDIAN	MIN	MAX	STD
Quetiapine	90-Days Period	20	89.35	90.5	76.00	95.00	4.48
	Period of alcohol use (days)	20	72.95	87.5	11.00	94.00	26.21
	Number of abst. Days	20	15.90	0.0	0.00	78.00	26.97
	Cumulative alc. use (g)	14	282.31	276.5	37.92	695.20	199.25
Placebo	90-Days Period	12	91.00	90.0	89.00	95.00	2.22
	Period of alcohol use (days)	12	78.92	89.0	15.00	95.00	24.20
	Number of abst. Days	12	15.83	0.0	0.00	73.00	24.98
	Cumulative alc. use (g)	9	469.17	284.4	94.80	2200.15	657.30
Total	90-Days Period	32	89.97	90.0	76.00	95.00	3.83
	Period of alcohol use (days)	32	75.19	88.5	11.00	95.00	25.25
	Number of abst. Days	32	15.88	0.0	0.00	78.00	25.83
	Cumulative alc. use (g)	23	355.43	276.5	37.92	2200.15	435.04

Tabelle 6: Kenngrößen Anzahl der stationären Entgiftungsbehandlungen (stratifiziert nach Behandlung)

Treatment	Mean	STD	n	Missing	Min	Max	Q1	Median	Q3
Placebo	2.5	1.9	11	1	1	7	1	2.0	4.0
Quetiapine	4.0	5.9	20	0	0	25	1	1.5	5.5
Total	3.4	4.9	31	1	0	25	1	2.0	4.0

Tabelle 7: Anzahl der stationären Entgiftungsbehandlungen (stratifiziert nach Behandlung)

Treatment	Stationary Detoxifying Treatments (count)	n	%
Placebo	n/a	1	8.3
	keine	0	0.0
	1-5	10	83.3
	6-10	1	8.3
	>10	0	0.0
	Total	12	100.0
Quetiapine	n/a	0	0.0
	keine	3	15.0
	1-5	12	60.0
	6-10	3	15.0
	>10	2	10.0
	Total	20	100.0
Total	n/a	1	3.1
	keine	3	9.4
	1-5	22	68.8
	6-10	4	12.5
	>10	2	6.3
	Total	32	100.0

Tabelle 8: Zeit der Alkoholabhängigkeit in Jahren (stratifiziert nach Behandlungsgruppe)

Treatment	Mean	STD	n	Missing	Min	Max	Q1	Median	Q3
Placebo	14.7	12.8	12	0	1	40.3	3.605	11.095	23.705
Quetiapine	11.9	9.7	20	0	1	32.7	4.590	8.990	18.110
Total	13.0	10.8	32	0	1	40.3	4.590	9.670	20.125

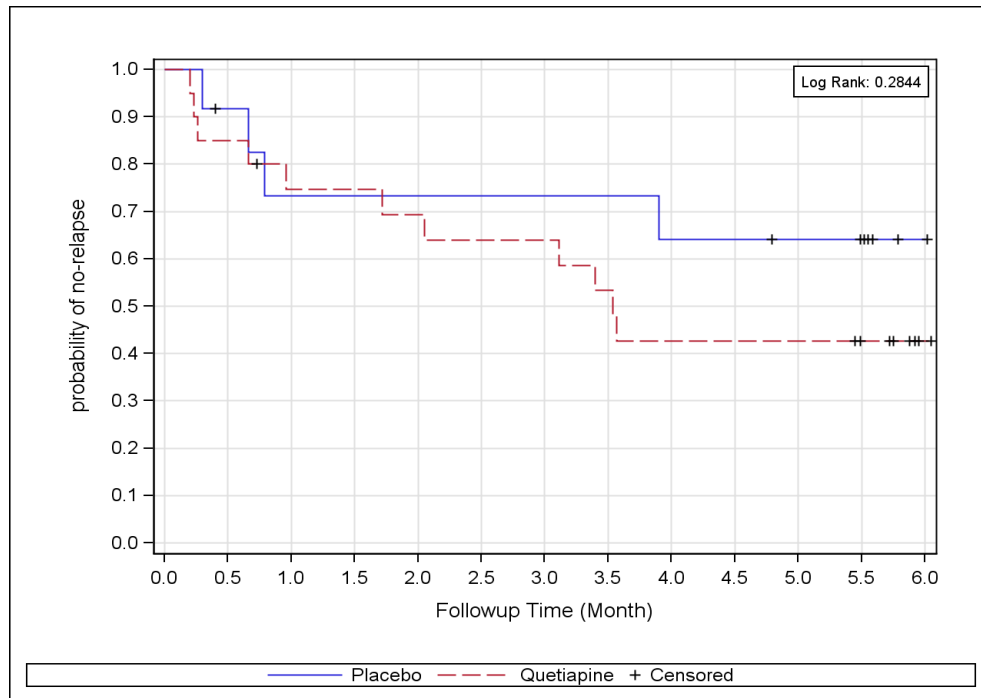
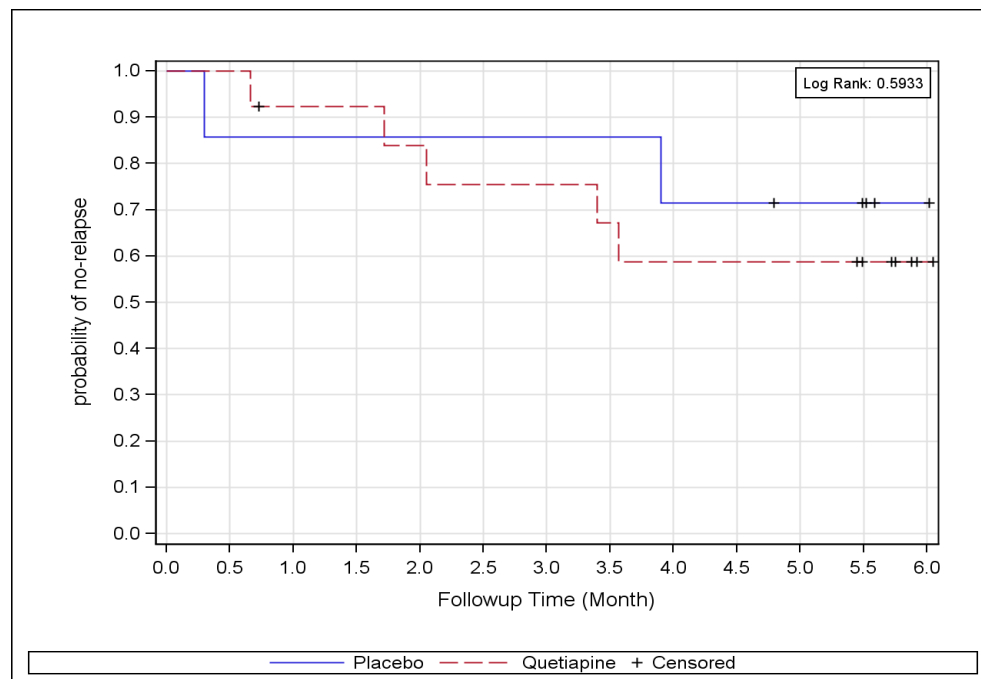
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve Quetiapin vs. Placebo: ITT-Kollektiv**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve Quetiapin vs. Placebo: PP-Kollektiv**

Tabelle 9: Standardisierte AUC (mg/Tag) im Vergleich zwischen Relapse und Non-Relapse Patienten (WMW-Test)

Descriptive Statistics							WMW
Status	N	MEAN	MEDIAN	MIN	MAX	STD	exact p-value
No Relapse	9	182.11	197	44	294	100.23	0.0323
Relapse	11	93.18	75	11	186	54.43	

CONSORT Flow Diagramm

Hinweis: Das Flow Diagramm und eine Empfehlung des CONSORT-Statements und für die Synopse nicht verpflichtend

