

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und der  
Schweiz  
(Beispiele)

## e a-t 5/2016b

### RAUCHERENTWÖHNUNGSMITTEL ▼ VARENICLIN (CHAMPIX) – ALLES GUT?

Bupropion:  
ZYBAN  
(CH)

Nikotin-  
ersatz:  
NICO-  
TINELL  
(A, CH)

Vareniclin:  
CHAMPIX  
(A, CH)

Ein Jahr nach Markteinführung des partiellen Nikotinrezeptoragonisten ▼ Vareniclin (CHAMPIX) zur Raucherentwöhnung (a-t 2007; 38: 25-7) musste in die Fachinformation eine Warnung vor suizidalem Verhalten unter dem Mittel aufgenommen werden.<sup>1</sup> Warnungen vor **unerwünschten neuropsychiatrischen Reaktionen** unter Vareniclin, darunter gewaltsames Verhalten, wurden in der Folgezeit sukzessive erweitert und verschärft,<sup>2</sup> zuletzt um einen Hinweis auf Interaktion mit Alkohol (vgl. a-t 2008; 39: 72; e a-t 3/2015).<sup>3</sup> In den USA enthält die Produktinformation seit 2009 die schärfste Form der Warnung – die so genannte boxed warning – vor neuropsychiatrischen Störwirkungen.<sup>4</sup> In der EU steht Vareniclin unter besonderer Überwachung, gekennzeichnet durch das schwarze Dreieck (vgl. a-t 2013; 44: 97).<sup>3</sup>

Ende 2014 hat ein von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA einberufenes Beratergremium mehrheitlich gegen die von Anbieter Pfizer beantragte Entfernung der „boxed warning“ votiert.<sup>5</sup> Eine besondere Rolle spielten in der Diskussion die entsprechenden **Spontanberichte** an die FDA, die nach Einschätzung der Behörde überzeugende Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel geben: Zu diesen Hinweisen gehören der unmittelbare zeitliche Zusammenhang mit der Einnahme auch ohne gleichzeitigen Stopp des Rauchens und auch bei Personen ohne psychiatrische Vorerkrankung, Besserung nach Absetzen und positive Reexposition sowie eine sich wiederholende markante Symptomatik (z.B. „felt like a zombie“), von der die Betroffenen zum Teil ausdrücklich sagen, dass sie sie von früheren Entwöhnungsversuchen nicht kennen. Die von Pfizer beigebrachten Beobachtungsstudien und Metaanalysen randomisierter Studien sind nach Auffassung der FDA für eine Entwarnung ungeeignet: Die routinemäßige Erfassung unerwünschter Effekte in diesen Studien bildet das spezifische Störwirkungsprofil von Vareniclin möglicherweise unzureichend ab.<sup>5</sup>

Aktuell wird die von der FDA geforderte große randomisierte doppelblinde **EAGLES-Studie** zur neuropsychiatrischen Sicherheit von Vareniclin publiziert. 8.144 entwöhnungswillige Raucher hauptsächlich aus den USA und anderen westlichen Ländern, die zuletzt im Mittel täglich 21 Zigaretten geraucht haben, nehmen daran teil. Bei jedem Zweiten ist eine psychiatrische Vorerkrankung wie Depression oder Psychose bekannt, die aber klinisch stabil sein muss. Störungen der Impulskontrolle gehören zu den Ausschlusskriterien ebenso wie Alkohol- oder Drogenabhängigkeit und hohes Risiko der Selbstgefährdung. Die Probanden werden randomisiert einer zwölfwöchigen Behandlung mit Vareniclin (nach Aufdosierung zweimal täglich 1 mg), dem ebenfalls neuropsychiatrisch auffälligen Bupropion (ZYBAN, a-t 2012; 43: 59-61; zweimal täglich 150 mg), einem Nikotinpflaster (NICOTINELL, Generika; täglich 21 mg, ausschleichend) oder Plazebo zugeteilt. Mit sehr aufwändigen Befragungen werden in zunächst wöchentlichen, dann zwei- bis vierwöchentlichen Nachbeobachtungsterminen über insgesamt 24 Wochen mögliche neuropsychiatrische Veränderungen oder Symptome einschließlich Suizidalität erfasst. In Wochen ohne direkte Visiten werden die Teilnehmer telefonisch kontaktiert und nach ihrem Rauchverhalten befragt. Die Studie wird von den Vareniclin- bzw. Bupropionanbietern Pfizer und GlaxoSmithKline gesponsert.<sup>6</sup>

Der auf den Postmarketingverfahren basierende primäre Kombinationsendpunkt umfasst 16 Symptomkategorien wie Angst, Depression, Aggression oder Suizidalität, die mindestens mäßig ausgeprägt sein müssen. Primär werden Vareniclin

und Bupropion mit Plazebo verglichen. Die Abbruchrate ist hoch: 22% bis 24% der Teilnehmer werden nicht vollständig nachbeobachtet, von 15% bis 17% fehlen Daten schon aus der zwölfwöchigen Therapiephase. Neuropsychiatrische Störungen im Sinne des primären Endpunktes treten bis zu 30 Tage nach Absetzen unter Vareniclin bei 4%, unter Bupropion bei 4,5%, unter Nikotinpflaster bei 3,9% und unter Plazebo bei 3,7% der Studienteilnehmer auf. Wegen einer Interaktion zwischen Therapie und psychiatrischer Vorgeschichte ( $p = 0,0652$ ) werden die prädefinierten und in der Randomisierung berücksichtigten Subgruppen mit oder ohne psychiatrische Vorgeschichte getrennt ausgewertet. Bei Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen ergeben sich für Vareniclin (6,5%) sowie für Bupropion (6,7%) Anstiege der Ereignisrate im Vergleich zu Plazebo (4,9%), die allerdings nicht signifikant sind (Nikotinpflaster 5,2%). In der Subgruppe der Teilnehmer ohne psychiatrische Vorerkrankungen sind die Raten unter Vareniclin (1,3%) und Bupropion (2,2%) dagegen geringer als unter Plazebo (2,4%), unter Vareniclin sogar signifikant. Den Autoren zufolge können Vareniclin und Bupropion jetzt auch bei Rauchern mit stabiler psychiatrischer Vorerkrankung sicher angewendet werden.<sup>6</sup>

Diese **Interpretation** lassen die Studienergebnisse unseres Erachtens nicht zu: Sicherheit wird nicht dadurch etabliert, dass ein signifikanter Risikoanstieg ausbleibt, sondern durch das, was laut 95%igem Konfidenzintervall hinreichend zuverlässig an Risiken ausgeschlossen werden kann. In der Gruppe mit psychiatrischer Vorerkrankung kann aber laut oberer Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls eine Zunahme des Risikos neuropsychiatrischer Störungen um absolut 3,6% bzw. 3,8% unter Vareniclin bzw. Bupropion im Vergleich zu Plazebo und damit relativ um mehr als 70% nicht ausgeschlossen werden. Ein Anstieg um jeweils mindestens 0,3% findet sich unter Vareniclin für Angst, Aggression, Halluzinationen, Psychose und Suizidgedanken, unter Bupropion für Agitation, Manie und Panik.<sup>6</sup>

Die Ergebnisse sind zudem vor dem Hintergrund einer sehr engmaschigen Überwachung mit wöchentlichen Gesprächsterminen zu interpretieren, die es im Praxisalltag der Raucherentwöhnung in der Regel so nicht gibt. Ein im Verlauf der Studie regelmäßig erhobener Score zu Angst und Depression (HADS\*) bessert sich im Mittel in allen vier Therapiegruppen, auch bei den Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen, gleichermaßen und kontinuierlich in den 24 Studienwochen. Dieser für Raucherentwöhnung unerwartete Befund dürfte auf die hohe Betreuungsintensität zurückzuführen sein und möglicherweise auch auf den Follow-up-Verlust von mehr als 20%, der erfahrungsgemäß die weniger stabilen Studienteilnehmer betrifft. Die Studie ist zudem gemäß eigener Planung unterpower: Gerechnet wurde mit Ereignisraten des primären Endpunkts in der Plazebogruppe von 3,5% bzw. 7% bei Teilnehmern ohne bzw. mit psychiatrischen Vorerkrankungen, die tatsächlichen Plazeboraten in diesen Gruppen liegen bei 2,4% bzw. 4,9%. Auch die Ergebnisse für die Teilnehmer ohne psychiatrische Vorerkrankungen, die in der Tat für Vareniclin und Bupropion günstiger ausfallen, sind vor diesem Hintergrund zu sehen. Inwieweit die in Spontanmeldungen berichteten auffälligen neuropsychiatrischen Reaktionen unter Vareniclin, die bei nicht vorerkrankten Patienten selten sein mögen, durch die neuen Daten negiert werden, scheint uns fraglich.

Hinsichtlich der sekundär erhobenen **Wirksamkeit** schneidet Vareniclin signifikant besser ab als Plazebo, aber auch als Bupropion und Nikotinersatz: Die kontinuierliche Abstinenzrate ab Woche 9 liegt bei Studienende unter Vareniclin bei 22%, unter den beiden anderen Raucherentwöhnungsmitteln jeweils bei 16%, unter Plazebo bei 9%.<sup>6</sup> Für ei-

\* HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

nen aussagekräftigen Vergleich ist die Studie jedoch zu kurz. Da kurzfristige Raten die langfristige Abstinenz nicht hinreichend vorhersagen, fordert die europäische Arzneimittelbehörde EMA für konfirmatorische Raucherentwöhnungsstudien eine Dauer von einem Jahr.<sup>7</sup> Der Nutzen von Raucherentwöhnungsmitteln dürfte ohnehin überschätzt sein: Die Mehrzahl der Exraucher hat ihren Konsum ohne medikamentöse Hilfe beendet.<sup>8</sup>

■ **In Verbindung mit dem Raucherentwöhnungsmittel ▼ Vareniclin (CHAMPIX), einem partiellen Nikotinrezeptoragonisten, sind nach Markteinführung schwere und bizarre neuropsychiatrische Reaktionen bekannt geworden.**

■ **In der aktuell publizierten großen randomisierten Sicherheitsstudie EAGLES bleibt eine signifikante Zunahme des Risikos mäßiger bis schwerer neuropsychiatrischer Reaktionen unter Vareniclin wie auch unter dem in dieser Hinsicht ebenfalls auffälligen Raucherentwöhnungsmittel Bupropion (ZYBAN) im Vergleich zu Placebo aus.**

■ **Im Sinne einer definitiven Entwarnung lassen sich die Ergebnisse unseres Erachtens jedoch nicht interpretieren.**

■ **Bei Patienten mit neuropsychiatrischen Vorerkrankungen nehmen psychische Störungen unter Vareniclin (6,5%) und Bupropion (6,7%) numerisch zu (Placebo: 4,9%) – ein relativer Anstieg um mehr als 70% lässt sich nach unserer Berechnung bei diesen Patienten nicht ausschließen.**

■ **Die Ergebnisse kommen zudem unter den Bedingungen einer engmaschigen und intensiven Betreuung zu Stande und sind daher auf den Praxisalltag der Raucherentwöhnung kaum zu übertragen.**

■ **Die Aussagekraft der Studie wird durch hohe Verluste in der Nachbeobachtung deutlich eingeschränkt.**

■ **Wir sehen aufgrund der gut dokumentierten Spontanberichte nach wie vor ein Risikosignal für schwere neuropsychiatrische Reaktionen unter Vareniclin.**

■ **Da für Vareniclin darüber hinaus ein erhöhtes Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben ist, raten wir weiterhin von der Anwendung ab.**

■ **Alle pharmakologischen Verfahren zur Raucherentwöhnung sind von sehr begrenztem Nutzen. Unter Abwägung von Nutzen und Schaden sehen wir, wenn überhaupt, nur für Nikotinersatz (NICOTINELL u.a.) eine Indikation.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 Pfizer: Fachinformation CHAMPIX, Stand Febr. 2008
- 2 EMA: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation, Stand März 2016; <http://www.a-turl.de/?k=insw>
- 3 Pfizer: Fachinformation CHAMPIX, Stand Mai 2015
- 4 Pfizer: US-amerikanische Produktinformation CHANTIX, Stand Okt. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=rols>
- 5 FDA: Transcript Advisory Committee Meeting, 16. Okt. 2014; <http://www.a-turl.de/?k=pshe>
- R 6 ANTHENELLI, R.M. et al.: Lancet, online publ. am 22. Apr. 2016 (14 Seiten); doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0
- 7 EMA: Guideline on the development of medicinal products for the treatment of smoking, Stand Dez. 2008; <http://www.a-turl.de/?k=llga>
- 8 CHAPMAN, S., MACKENZIE, R.: PLoS Med. 2010; 7: e1000216