

Vareniclin führend bei UAW-Meldungen zu Suiziden

(siehe auch Folgen 2/2008 [Kurzbewertung] und 4/2008 dieser Rubrik)

Vareniclin (*Chantix*) ist in Deutschland seit Februar 2007 für die medikamentöse Unterstützung der Nikotinentwöhnung zugelassen. In den USA erhielt *Chantix* schon im Mai 2006 die Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA), und bis zum Juli 2011 wurde es dort bereits 21,8 Millionen Mal verordnet.

Die initiale Wirksamkeit dieses partiellen Nikotinagonisten beruht auf einer Linderung des Rauchverlangens sowie der Entzugssymptomatik, die Langzeiterfolge fallen aber eher bescheiden aus. Neben seiner schlechten Verträglichkeit fällt Vareniclin durch eine hohe Zahl von Berichten über schwere unerwünschte Wirkungen auf. Diese betreffen vor allem neuropsychiatrische Symptome, wie Verhaltensänderung, aggressives Verhalten, Agitation, Depressionen, suizidale Gedanken und Suizide (1).

Dieser Umstand hat die FDA bereits im Jahr 2008 zu einer Black-Box-Warnung (gerahmte Warnung) veranlasst (2). Die Ärzte werden darin aufgefordert, zu Beginn der Therapie bei ihren Patienten auf vermehrte Unruhe, aggressives Verhalten, Depressivität und suizidale Absichtserklärungen zu achten, um das Arzneimittel rechtzeitig abzusetzen. Auch das Konkurrenzmittel Bupropion (*Zyban*), ein Antidepressivum, wurde mit einem ähnlichen Warnhinweis versehen.

Um die Häufigkeit derartiger Komplikationen eingehend zu untersuchen, gab die FDA 2 observationelle Studien in Auftrag. Eine wurde vom »Department of Veteran

Affairs, Center for Medication Safety«, die andere vom »Department of Defence's U.S. Army Medical Command's Pharmacovigilance Center« durchgeführt. Beide waren retrospektive Kohortenstudien. In der ersten dieser Studien wurden nur 16 der 14 131 Anwender von *Chantix* wegen unerwünschter neuropsychiatrischer Ereignisse hospitalisiert, in der zweiten Studie waren es 18 von 19933 (3). In beiden Studien war die Rate unerwünschter neuropsychiatrischer Ereignisse nicht höher als nach der Anwendung von Nikotin-pflastern. Beide Studien können aber wegen zahlreicher methodischer Unzulänglichkeiten nicht ausschließen, dass eine unbekannte Zahl von *Chantix*-Anwendern Suizid verübte, bevor diese in eine Klinik eingewiesen wurden.

Die FDA hält die Black-Box-Warnung trotzdem für ausreichend und hat wie die Europäische Arzneimittelagentur, für *Chantix* ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgewiesen (3). *Chantix* wird als gleichwertige Alternative zu anderen Arzneimitteln zur Raucherentwöhnung angesehen.

Eine Anfang November 2011 in PLoS ONE veröffentlichte Analyse stellt aber die jüngsten Bewertungen der beiden Arzneimittelbehörden infrage und rät davon ab, *Chantix* als Mittel der ersten Wahl einzusetzen (4).

In dieser Studie analysierte eine US-Arbeitsgruppe 3249 UAW-Berichte von Suiziden, schwerwiegenden Selbstverletzungen oder Depressionen, die von 1998–2010 im »Adverse Event Reporting System« der FDA in Verbindung mit der Anwendung von Vareniclin, Bupropion und Nikotinersatzpräparaten dokumentiert sind und im häuslichen Umfeld auftraten.

Von den 3249 Meldungen zu Suiziden, Suizidversuchen und Depression entfielen 2925 Meldungen auf Vareniclin. Das entspricht einem Anteil von 90%. Auf Bupropion entfielen 220 Meldungen (7%) und auf Nikotinersatzpräparate nur 95 Meldungen (3%). Die 8,4fach höhere UAW-Rate von Vareniclin (OR 8,4; 95%-CI: 6,8–10,6) war auch dann noch nachweisbar, wenn

die gleichzeitige Einnahme von 58 anderen Medikamenten mit einem ähnlichen Warnhinweis in der Fachinformation in der statistischen Analyse berücksichtigt wurde. Die hohe Zahl von Meldungen wird noch durch den Umstand unterstrichen, dass Vareniclin in den USA erst seit 5 Jahren auf dem Markt ist.

Empfehlungen für die Praxis

- Eine Verordnung von *Chantix* sollte bei Patienten mit psychischen Vorerkrankungen nur nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
- Patienten, denen *Chantix* verordnet wird, sollten über mögliche neuropsychiatrische Nebenwirkungen aufgeklärt werden.
- Treten unter Behandlung mit *Chantix* Verhaltensauffälligkeiten, depressive Verstimmungen oder suizidale Absichtserklärungen auf, muss es unverzüglich abgesetzt und der Patient engmaschig überwacht werden.

Aufgrund dieses Ergebnisses in Verbindung mit den anderen zusätzlichen Problemen im Sicherheitsprofil von *Chantix* ist nach Auffassung der Studienautoren dieses Arzneimittel für die Erstlinienbe-

handlung der Nikotinentwöhnung nicht mehr länger tragbar.

Die Studienautoren empfehlen der FDA, die Black-Box-Warnung zu überarbeiten und darin klar zum Ausdruck zu bringen, dass *Chantix* mit höheren Risiken für suizidales Verhalten und Depression verbunden ist als andere Präparate zur Nikotinentwöhnung (5).

Die U.S. Veterans Administration hat inzwischen ihre Empfehlungen überarbeitet und Vareniclin zu einem Mittel der zweiten Wahl zurückgestuft.

Quellennachweis

1. Arzneimittelkursbuch 2010/11. 16. Ausg. Berlin: A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH; 2010. S. 2247–2250.
2. Internet (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276737.htm>).
3. Internet (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm170090.htm>).
4. Moore TJ, et al. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. PLoS ONE 2011; 6: e27016.
5. Internet (http://www.wakehealth.edu/News-Releases/2011/Chantix_Unsuitable_for_First_Line_Smoking_Cessation_Use.htm).