

Zijn varenicline en bupropion veilig en werkzaam voor rokers met een psychiatrische aandoening?

Referentie

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0

Duiding

Hedwig Boudrez, Psycholoog-tabacoloog, UGent

Klinische vraag

Wat is de veiligheid en de werkzaamheid van varenicline en bupropion ten opzichte van placebo en nicotinepleisters bij rokers mét versus zonder psychiatrische aandoening?

Achtergrond

Na commercialisering werd de veiligheid van varenicline in twijfel getrokken naar aanleiding van casuïstische mededelingen (1,2). Diverse observationele studies (3-5), gerandomiseerde (6-9) en systematische reviews en meta-analyses (10-12) konden echter niet bevestigen dat varenicline neuropsychiatrische symptomen uitlokt of een onderliggende psychiatrische aandoening verslechtert. Vóór de bekendmaking van deze resultaten had het **FDA** aan de producenten van varenicline en bupropion reeds de opdracht gegeven om met een voldoende grote RCT het mogelijke veiligheidsrisico van deze producten te onderzoeken. Ook onduidelijkheid over de werkzaamheid van varenicline en bupropion, zowel t.o.v. elkaar als t.o.v. nicotinesubstitutie therapie (NST) (12) bij rokers met een psychiatrische aandoening vroeg om verder onderzoek.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 8 144 rokers, tussen 18 en 75 jaar oud (gemiddelde leeftijd 46,5 jaar), 44% mannen, die in het voorbije jaar ≥ 10 sigaretten per dag rookten (gemiddeld 21 sigaretten per dag), een CO-concentratie van ≥ 10 ppm (parts per million) in de uitgeademde lucht hadden en gemotiveerd waren om te stoppen met roken (verplicht stopdatum vast te leggen bij de start van de studie); rekrutering gebeurde via polikliniek, via advertenties in dagbladen, op radio en televisie, via folders en posters
- exclusiecriteria: o.a. cognitieve stoornis (dementie), alcohol- of drugsmisbruik, suïciderisico, ernstige COPD, cardiovasculaire ziekte in de voorbije 2 maanden
- stratificatie van de deelnemers in een groep met (n=4 116) en een groep zonder (n= 4 028) psychiatrische aandoening volgens de **DSM-IV-TR-criteria**: stemmingsstoornis (majeure depressie en bipolaire stoornis), angststoornis (paniekstoornis, post-traumatische stressstoornis, obsessief-compulsieve stoornis, sociale fobie en gegeneraliseerde angststoornis), psychotische aandoening (schizofrenie en schizo-affectieve stoornis), borderline persoonlijkheidsstoornis; zonder exacerbatie in de afgelopen 6 maanden, zonder wijziging van de behandeling in de voorbije 3 maanden en zonder verwachte wijziging van de behandeling tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, zowel placebo- als actief- gecontroleerde triple dummy studie

- per stratum naargelang de aan-of afwezigheid van een psychiatrische aandoening randomiseerde men de deelnemers in vier behandelgroepen: varenicline 1 mg tweemaal per dag, bupropion 150 mg tweemaal per dag, nicotinepleister 21 mg per dag of placebo gedurende 12 weken
- follow-up: 24 weken met 15 face-to-facecontacten (met counseling en opvolging van therapietrouw, nicotinegebruik, CO-bepaling in uitgeademde lucht, ongewenste effecten) en 11 telefoongesprekken (opvolging nicotinegebruik).

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaat voor veiligheid: incidentie van minstens één van de 16 vooraf gedefinieerde neuropsychiatrische symptomen die het functioneren van de patiënt in mindere of ergere mate beïnvloeden
- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: continue abstinentie van week 9 tot week 12, door de deelnemers zelf gerapporteerd en bevestigd met een CO-concentratie ≤ 10 ppm in uitgeademde lucht
- secundaire uitkomstmaten: score op een zelfmoordlijst (C-SSRS of Columbia-Suicide Severity Rating Scale), op een angst- en depressielijst (HADS of Hospital Anxiety and Depression Scale), zelfgerapporteerde ongewenste effecten, met CO-bevestigde continue abstinentie tussen week 9 en week 24.

Resultaten

- in beide strata bedroeg de studie-uitval 22%
- de incidentie van neuropsychiatrische symptomen was hoger in het stratum met dan in het stratum zonder psychiatrische patiënten ($p < 0,0001$); in het stratum zonder psychiatrische patiënten was het risico van neuropsychiatrische symptomen statistisch significant lager in de varenicline- versus de placebogroep (risicoverschil -1,28 met 95% BI van -2,40 tot -0,15), alsook in de varenicline- versus de bupropiongroep (risicoverschil -1,19 met 95% BI van -2,30 tot -0,09); in het stratum met psychiatrische patiënten was er geen significant verschil in het risico van neuropsychiatrische symptomen tussen de verschillende interventiegroepen (*zie tabel*)
- er was geen statistisch significant verschil in continue abstinentie van week 9 tot 12 tussen het stratum met en het stratum zonder psychiatrische patiënten; de continue abstinentie van week 9 tot 12 was hoger met varenicline versus placebo (OR 3,61 met 95% BI van 3,07 tot 4,24), bupropion (OR 1,75 met 95% BI van 1,52 tot 2,01) en nicotinepleister (OR 1,68 met 95% BI van 1,46 tot 1,93); was niet verschillend tussen bupropion en nicotinepleister; was hoger met zowel bupropion als nicotinepleister versus placebo (resp. OR 2,07 met 95% BI van 1,75 tot 2,45 en OR 2,15 met 95% BI van 1,82 tot 2,54) (*zie tabel*)
- er was meer suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag bij de psychiatrische patiënten dan bij de niet-psychiatrische patiënten, maar per stratum was er geen verschil in incidentie tussen de behandelingsgroepen
- de meest frequente ongewenste effecten waren nausea (25% in de vareniclinegroep), insomnia (12% in de bupropiongroep) en nachtmerries (12% in de nicotinepleistergroep)

Tabel. Incidentie van neuropsychiatrische symptomen en het bereiken van continue abstinentie van week 9 tot week 12 in de varenicline (VAR)-, de bupropion (BUP)-, de nicotinesubstitutie (NIC)-, en de placebo (PL)-groep in het stratum van rokers zonder en in het stratum van rokers met een psychiatrische aandoening.

	Niet-psychiatrisch stratum				Psychiatrisch stratum			
	VAR	BUP	NIC	PL	VAR	BUP	NIC	PL
Neuropsychiatrische symptomen	1,3%	2,2%	2,5%	2,4%	6,5%	6,7%	5,2%	4,9%
Continue abstinentie week 9-12	38%	26,1%	26,4%	13,7%	29,2%	19,3%	20,4%	11,4%

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze studie geen significante toename van neuropsychiatrische ongewenste effecten met varenicline of bupropion versus nicotinepleister of placebo aantoonde. Varenicline was effectiever dan placebo, nicotinepleister en bupropion om abstinentie bij rokers te bereiken. Bupropion en nicotinepleister waren effectiever dan placebo.

Financiering van de studie

De producenten van de gebruikte farmaca financierden de studie, m.n. Pfizer en GlaxoSmithKline.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs ontvingen financiële steun voor diverse opdrachten en deelname aan verschillende activiteiten van diverse farmaceutische bedrijven, waaronder de beide sponsors van deze studie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze studie kunnen we baanbrekend noemen. Ten eerste slaagden de onderzoekers erin om een grote groep rokers te rekruteren waardoor een stratificatie in een groep met en een groep zonder psychiatrische stoornis mogelijk was. Voor deze verdeling maakten ze gebruik van de gevalideerde DSM-IV-TR-criteria. Ten tweede is dit de eerste head-to-head RCT die met voldoende power het effect op rookstop van varenicline en bupropion kon vergelijken met nicotinepleister en placebo, in zowel een groep met als een groep zonder psychiatrische aandoening. De auteurs geven echter zelf aan dat de steekproefgrootte waarschijnlijk te klein was om een verschil in klinisch relevante uitkomstmaten zoals zeldzame maar ernstige neuropsychiatrische symptomen of geslaagde suïcides aan te tonen. Om de studie dubbelblind te laten verlopen maakten de onderzoekers gebruik van een triple dummy placebo. De primaire uitkomstmaat voor veiligheid is niet gevalideerd en samengesteld uit 16 neuropsychiatrische symptomen die frequent voorkwamen in postmarketing-rapporten. De opsporing van deze symptomen gebeurde zowel via zelfrapportage van de deelnemers als via observatie door de onderzoekers. Voor een eerder korte onderzoeksperiode was de studie-uitval vrij hoog, maar deze was niet verschillend tussen de behandelingsgroepen. Voor sommige uitkomstmaten zoals de evolutie van de HADS-score of het voorkomen van ongewenste effecten ontbreekt een statistische analyse.

Resultaten in perspectief

In de psychiatrische groep traden tijdens de studie meer neuropsychiatrische ongewenste effecten op dan in de niet-psychiatrische groep. In beide groepen zag men echter dat noch varenicline, noch bupropion tot meer neuropsychiatrische ongewenste effecten leidde dan een nicotinepleister of placebo. Opmerkelijk zag men bij de niet-psychiatrische patiënten statistisch significant minder neuropsychiatrische ongewenste effecten met varenicline dan met placebo. Het is niet duidelijk hoe we dit moeten interpreteren. De onderzoekers vonden evenmin een verschil in incidentie van suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie tussen de medicamenteuze behandelingscondities van beide strata. Wat andere (niet-psychiatrische) ongewenste effecten betreft bracht deze studie niets nieuws aan het licht. Als medicamenteuze ondersteuning van rookstop zijn varenicline en bupropion dus even veilig als een nicotinepleister, zowel bij rokers met als bij rokers zonder psychiatrische aandoening. Belangrijk is wel om te benadrukken dat het gaat om rokers met een gestabiliseerde psychiatrische aandoening. Er was een beperkt aantal patiënten met een psychotische stoornis ($\leq 10\%$) of een persoonlijkheidsstoornis ($\leq 1\%$). Patiënten met middelenmisbruik of patiënten met verhoogd suïciderisico werden bovendien geëxcludeerd. Door deze mogelijke selectiebias mogen de resultaten dus niet geëxtrapoleerd worden naar personen met een onbehandelde of ongecontroleerde psychiatrische stoornis. De patiënten werden bovendien zeer goed opgevolgd en kregen intensieve coaching wat de uitkomsten in beide groepen gunstig kan beïnvloeden.

De globaal hogere abstinenteratio's bij rokers zonder psychiatrische aandoening in vergelijking met rokers met psychiatrische aandoening waren statistisch niet significant. Met varenicline was er wel een superieure abstinentie versus bupropion en nicotinepleister, zowel na 12 weken als na 24 weken en zowel bij de psychiatrische patiënten als bij de niet-psychiatrische patiënten. Uit deze gegevens kunnen we dus besluiten dat rokers met een gestabiliseerde en behandelde psychiatrische stoornis even goed in staat zijn om te stoppen met roken dan rokers zonder psychiatrische stoornis en dat de slaagkansen met varenicline hoger zijn dan met andere vormen van medicamenteuze ondersteuning. Dit laatste werd reeds aangetoond in een recente meta-analyse (12). Maar, let wel dat uit ander onderzoek ook is gebleken dat een combinatietherapie van varenicline en een nicotinepleister tot een hogere abstinenteratio kan leiden dan een rookstopbehandeling met alleen varenicline (13,14).

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde, dubbelblinde, gerandomiseerde gecontroleerde studie met een groot aantal gemotiveerde rokers blijkt dat het gebruik van varenicline of bupropion niet leidt tot een groter risico van matige tot ernstige neuropsychiatrische symptomen in vergelijking met placebo of een nicotinepleister. Deze studie kon ook aantonen dat dit zowel geldt voor rokers met als voor rokers zonder gestabiliseerde psychiatrische stoornis. In beide groepen bleek bovendien dat de abstinenteratio hoger was met varenicline dan met bupropion of nicotinepleister.

Voor de praktijk

De resultaten van deze studie ondersteunen de meest recente richtlijn van Domus Medica waarin de grotere werkzaamheid van varenicline onderstreept wordt (15). De huidige studie voegt hieraan ook de neuropsychiatrische veiligheid van zowel varenicline als bupropion toe en dit zowel voor rokers met als voor rokers zonder psychiatrische stoornis. Varenicline kan dus algemeen als eerstekeuze-product voor de medicamenteuze ondersteuning van rookstop beschouwd worden.

Referenties zie website