

Vareniclin zur Raucherentwöhnung

Jacques Cornuz

Policlinique Médicale Universitaire, Département de Médecine et Santé Communautaires, Université de Lausanne

Der Tabakkonsum gehört nach wie vor zu den wichtigsten Gesundheitsproblemen. Er verursacht in der Schweiz Jahr für Jahr rund 9000 Todesfälle und führt zu direkten und indirekten Gesundheitskosten von 5 Milliarden Franken. Die Mehrzahl der Raucher hat früher oder später den Wunsch, das Rauchen aufzugeben. Dank medikamentöser Behandlung lassen sich die Nikotinzugerscheinungen mildern und die Aussichten, die Gewohnheit dauerhaft aufzugeben, verbessern. Möglichkeiten medikamentöser Behandlung sind Nikotinsubstitution in verschiedenen Darreichungsformen (Patch, Kaugummi, Tabletten, Inhalator), Bupropion und Vareniclin [1]. Im vorliegenden Beitrag möchten wir auf den letzterwähnten Wirkstoff eingehen, eine relativ neue Ergänzung unserer Pharmakopöe. Dabei stützen wir uns auf mehrere Übersichtsarbeiten [1–4]. Vareniclin ist ein selektiver Partialagonist an acetylcholinergen Rezeptoren des Typs 4 2 [4]. Vareniclin ist ein Derivat der natürlichen Substanz Cytisin, welche im Goldregen – einer bei uns natürlicherweise wachsenden Pflanze – vorkommt. Der Wirkungsmechanismus von Vareniclin ist speziell. Die Rezeptorstimulation durch Vareniclin bewirkt – ähnlich wie bei Stimulation durch Nikotin – eine Freisetzung von Dopamin und einer ganzen Kette von Neurotransmittern im mesolimbischen System und im Präfrontalhirn. Hinzu kommt eine antagonistische Wirkung durch eine partielle Nikotinblockade [5], denn die durch Vareniclin besetzten Rezeptoren reagieren nicht mehr auf Nikotin, und dementsprechend bewirkt Nikotinkonsum keine Dopaminfreisetzung mehr. Praktisch resultiert eine Milderung der Tabakentzugssymptome, da genügend Dopamin zur Stimulierung des Belohnungssystems freigesetzt wird. Zudem wird Rückfällen vorgebeugt, denn wenn der Patient wieder raucht, wirkt das inhalierte Nikotin nur noch abgeschwächt oder überhaupt nicht mehr [4].

Vareniclin wurde in mehreren klinischen Phase III-Studien geprüft [6–9]. In zwei Studien wurde der Wirkstoff mit Placebo und Bupropion verglichen [6,7]. Am Ende der Behandlung nach 12 Wochen lag der Anteil der Abstinenter (keine Zigaretten während der letzten Woche) unter Vareniclin mit 44,0% und 43,7% höher als unter Bupropion (29,5% und 29,8%) und Placebo (17,7% und 17,6%). Bei der Nachuntersuchung nach 12 Monaten lagen die Abstinenzraten in der Vareniclingruppe bei 21,9% und 23,0%, in der Bupropiongruppe 16,1% und 14,6%, in der Placebogruppe 8,4% und 10,3%. Auch wenn als Erfolgskriterium eine langdauernde Abstinenz von 9 Monaten zugrunde gelegt wurde, blieb Vareniclin Placebo überlegen, wohingegen ein Unter-

schied zu Bupropion nurmehr in einer der beiden Studien nachweisbar war [7]. Die Abstinenzrate steigt im Gegensatz zu den meisten anderen Behandlungsmöglichkeiten im Laufe der ersten Behandlungswochen an, wahrscheinlich wegen des rückfallverhütenden Effekts. In einer weiteren klinischen Studie resultierte eine an die 3-monatige Erstbehandlung anschliessende Zusatzbehandlung von 12 Wochen in einer gegenüber Placebo erfolgreicherer Rückfallprophylaxe [9]. Die erwähnten klinischen Studien wurden vom Hersteller von Vareniclin, der Firma Pfizer, organisiert und gesponsert. Die neuesten nordamerikanischen Empfehlungen bewerten Vareniclin zusammen mit Präparaten zur Nikotinsubstitution und Bupropion als *first line therapies* [2]. Die Dosierung beträgt 1 mg 2-mal täglich jeweils 30 Minuten nach einer Mahlzeit. Wie bei Bupropion muss die Therapie allmählich beginnen: während der ersten 3 Tage 0,5 mg 1mal pro Tag, hernach vom 4. bis 7. Tag 0,5 mg 2 mal täglich, und schliesslich 1 mg 2 mal täglich bis zum Therapieende nach insgesamt 12 Wochen. Wie bei Bupropion sollte man mit dem Patienten zum Voraus – etwa ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn, normalerweise am 8. Tag – festlegen, wann die Therapie beendet werden soll. Die maximale Wirkstoffkonzentration wird nach 3 bis 4 Std. erreicht, der *steady state* nach 4 Tagen. Am Ende der 12-wöchigen Therapie kann man, auch wenn das theoretisch nicht nötig wäre, ausschleichend absetzen; die klinische Praxis zeigt, dass viele Patienten ein solches Vorgehen schätzen, denn manche fürchten Entzugssymptome im Gefolge der Behandlung! In solchen Situationen kann es sinnvoll sein, eine Nikotinsubstitution mit kurzer Wirkungsdauer (Kaugummi, Tablette oder Inhalator) zu verschreiben als eine Art «Rettungsring» bei Versuchung, wieder zu rauchen.

Bei leichter oder mässiger Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht nötig. Bei schwerer Niereninsuffizienz darf die Dosis jedoch nicht höher als 1 mg 1-mal täglich sein. Da die Sicherheit des Medikaments in der Schwangerschaft nicht nachgewiesen ist, muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ganz besondere Vorsicht gelten; Vareniclin wird weder während der Schwangerschaft noch während der Laktation empfohlen. Das Cytochrom-P450-System wird nicht gehemmt.

Interessenkonflikte:

Die Firma Pfizer hat der Arbeitgeberin von Prof. J. Cornuz, der Policlinique Médicale Universitaire, für ihren Beitrag zur Fortbildung Honorare bezahlt, wovon ein Teil an Herrn Cornuz weitergeleitet wurde.

Die in den ersten Studien beobachteten Nebenwirkungen betreffen hauptsächlich den Verdauungstrakt (Nausea) und das Nervensystem (Schlaflosigkeit, Träume). Sie sind teilweise dosisabhängig und lassen sich durch einschleichende Dosierung (Titration) oder durch Reduktion der Tagesdosis mildern. Das Auftreten von Nausea muss vor allem bei Diabetikern sorgfältig überwacht werden. Die Gewichtszunahme unter Vareniclin entspricht derjenigen unter Plazebo. Das Schweizerische Arzneimittelkompendium hält fest, dass aufgrund der Charakteristika von Vareniclin und der bisher vorliegenden klinischen Erfahrung der Wirkstoff keine klinisch relevanten Interaktionen mit anderen Medikamenten besitzt. Allerdings ist daran zu erinnern, dass das Absetzen der Nikotinzufuhr an sich, unabhängig von der Entwöhnungstherapie, physiologische Veränderungen hervorrufen kann, die bei bestimmten Medikamenten pharmakokinetische oder pharmakodynamische Parameter soweit beeinflussen, dass Dosisanpassungen notwendig werden (Theophyllin, Acenocoumarol, Phenprocoumon, Insulin). Da der Tabakkonsum überdies eine induzierende Wirkung auf CYP1A2 ausübt, kann ein Absetzen des Tabakkonsums eine Erhöhung des Plasmaspiegels von durch CYP1A2 metabolisierte Substanzen zur Folge haben. So kann beispielsweise ein mit Clozapin behandelter Patient, der plötzlich aufhört zu rauchen, wegen der stärkeren Enzymhemmung einen stark erhöhten Clozapin-Plasmaspiegel mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko aufweisen.

Die *Federal Drug Administration* und weitere Arzneimittelüberwachungsbehörden haben kürzlich auf das Auftreten von psychoseartigen Störungen und Suizidideen aufmerksam gemacht; grösste Vorsicht ist demnach geboten [10,11]. Zwar könnten derartige Erscheinungen durch den Tabakentzug an sich hervorgerufen oder verstärkt werden; sie wurden jedoch auch bei Patienten beobachtet, die trotz Vareniclinbehandlung weiter rauchten. Im Schweizerischen Arzneimittelkompendium wird festgehalten, dass sämtliche Patienten unter Vareniclin auf das Auftreten neuropsychiatrischer Symptome untersucht und überwacht werden müssen. Konkret handelt es sich dabei um Verhaltensänderungen, Agitation, depressive Stimmung, Suizidgedanken und suizidales Verhalten. Weiter wird festgehalten, dass Vareniclin Schwindelgefühle und Somnolenz hervorrufen und entsprechend die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinflussen kann. Den Patienten wird empfohlen, keine anspruchsvollen Maschinen zu verwenden und auch auf andere potentiell gefährlichen Aktivitäten zu verzichten, so lange sie nicht sicher sein können, wie weit das Medikament ihre Fähigkeit zu deren Ausübung beeinträchtigt. Wie immer, wenn ein Patient den Arzt um Hilfe bei der Tabakentwöhnung ersucht, sollte sorgfältig nach depressiven Symptomen in der Anamnese oder einem zugrundeliegenden Verstimmungszustand gesucht und wenn nötig vorgängig eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Man kann nicht genug betonen: es handelt sich um keine «Wunderpille». Es sind gewisse klinische Aspekte der Nikotinabhängigkeit zu berücksichtigen. Vor allem muss der Patient motiviert sein, das Rauchen aufzuge-

ben. Das Medikament bei einem Patienten anzuwenden, der sich einfach für die neue Behandlung interessiert, aber das Rauchen nicht wirklich aufgeben will, wäre kontraproduktiv. Dann sollte man sich auch im Klaren sein, dass das Medikament zur Tabakentwöhnung nur auf die physische Abhängigkeit einwirkt. Die Patienten in den Vareniclin-Studien erhielten neben dem Medikament auch regelmässig psychologische und kognitiv-verhaltenstherapeutische Unterstützung (wöchentlich während 3 Monaten, hernach während weiterer 9 Monate alle 4 bis 6 Wochen). In der klinischen Praxis muss man also auch den Verhaltensproblemen und den psychologischen Aspekten die nötige Aufmerksamkeit schenken. Schliesslich waren die in die Studien eingeschlossenen Patienten aufgrund rigoroser Ein- und Ausschlusskriterien selektiert worden. So konnten beispielsweise Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, behandeltem Diabetes oder klinisch relevanter kardialer Erkrankung im Laufe der vorangehenden 6 Monate nicht in die Studien aufgenommen werden. Patienten mit anamnestischer Epilepsie oder erniedrigter epileptogener Schwelle, ebenso Patienten mit einem psychiatrischen Leiden wie Depression, Panikattacke, bipolarer Störung, Essstörungen, Substanzabusus oder anderen Suchterkrankungen in der Anamnese wurden von der Studie ausgeschlossen. Mehrere laufende klinische Studien sollen Wirksamkeit und Sicherheit von Vareniclin in Populationen untersuchen, die in den ursprünglichen klinischen Studien nicht eingeschlossen worden waren, speziell Patienten mit kardiovaskulärem Leiden und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Bis dahin sollte man – wie bei jedem neuen Medikament – vorsichtig sein. Speziell Patienten, die an einer der oben erwähnten Erkrankungen leiden, aber auch Patienten, die eine Toleranz entwickeln, müssen während der gesamten Therapiedauer ganz regelmässig überwacht werden [10, 12]. Aus all diesen Gründen ist es sehr wohl möglich, dass in der Allgemeinpraxis mit Vareniclin nicht gleich hohe Abstinenzraten zu erreichen sein werden wie in den Studien, wo gesunde, gut motivierte Patienten eingeschlossen waren, die engmaschig kontrolliert und unterstützt wurden [4]. Die Tageskosten der Therapie liegen etwa bei dem Betrag für eine Zigarettenpackung, zwischen 6.50 und 7.– Franken. Die Behandlung wird derzeit von der Grundversicherung nicht übernommen.

Zusammenfassend steht mit Vareniclin eine neue Möglichkeit zur Unterstützung der Raucherentwöhnung zur Verfügung. Ihr Einsatz sollte von medizinischer Betreuung und regelmässiger, sämtliche Aspekte der Abhängigkeit berücksichtigender Unterstützung begleitet sein. Da bei den bisherigen Studien zahlreiche Ausschlusskriterien galten, ist bei der Anwendung in einer unselektierten Raucherpopulation Vorsicht am Platz, speziell bei anamnestischen psychiatrischen Leiden.

Fragen an die Herstellerfirma Pfizer

1. *Durch Tabakkonsum verursachte medizinische Kosten (Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen, Atemwegs-*

erkrankungen) werden von den Versicherungen übernommen, die Tabakentzugsbehandlung dagegen nicht. Eine medikamentöse Behandlung des Entzugs auf ärztlichen Rat stellt eine der beiden wirksamen Behandlungsmöglichkeiten dar. Die Frage nach der Kostenübernahme durch die Grundversicherung stellt sich. Zahlreiche Länder haben sich zur Übernahme entschieden, einige zur teilweisen Übernahme. In Frankreich ist die Kostendeckung auf 12 zusammenhängende Behandlungswochen im Laufe eines Jahres beschränkt. Was ist Ihre Meinung?

Die Aufgabe des Rauchens ist eine der wichtigsten Risikomanagementstrategien zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen sowie anderer auf das Rauchen zurückführbarer Krankheiten. Nikotinentwöhnungstherapien im Allgemeinen und Vareniclin im Besonderen sind kosteneffektiv. Die Erstattung der Kosten hat sich in diesem Zusammenhang als wirksame Methode erwiesen, um die langfristige Abstinenz zu erhöhen.

Gemäss einem in der Schweizerischen Ärztezeitung (SÄZ) veröffentlichten Artikel ist es Zeit, dass Nikotinentwöhnungstherapien von der medizinischen Grundversicherung übernommen werden. So wie es bereits für die Behandlung verschiedener anderer Abhängigkeiten (Alkohol, Opiate) oder für die kardiovaskulären Risikofaktoren (Bluthochdruck, Übergewicht, erhöhter Cholesterinspiegel) der Fall ist.

2. Planen Sie klinische Studien zur Kombination von Vareniclin mit kurzwirksamen Medikamenten zur Nikotinsubstitution (z.B. Inhalator), auch wenn eine solche Kombination aus theoretischen Erwägungen möglicherweise wenig Sinn macht?

In der Entwicklungsphase wurde die Kombination von Vareniclin mit einer Nikotinersatztherapie nur in einer

Kurzzeitstudie geprüft. Pfizer verfügt über ein fortlaufendes klinisches Forschungsprogramm und unterstützt zudem unabhängige Forschungsaktivitäten mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Vareniclin noch besser zu verstehen. Aktuell führt Pfizer keine Studie zur Kombinationstherapie von Vareniclin und NRT durch.

3. Verfügen Sie über aktuelle Daten über das Risiko psychischer Störungen bei Patienten, denen Vareniclin verschrieben wurde?

Die Raucherentwöhnung – ob mit oder ohne medikamentöse Behandlung – kann mit verschiedenen Symptomen, unter anderem Reizbarkeit, Frustration oder Wut verbunden sein.

Bei allen Medikamenten arbeitet Pfizer eng mit den Zulassungsbehörden zusammen, um Meldungen über potentielle Nebenwirkungen auch nach der Zulassungsphase zu erfassen und genau zu prüfen.

Die Fachinformationen werden somit in Zusammenarbeit mit den Behörden stetig an neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten angepasst. Dies gilt auch für Vareniclin.

Basierend auf diesem Review von allen zur Verfügung stehenden Sicherheitsinformationen stellt die von den Behörden bewilligte Fachinformation das zum entsprechenden Zeitpunkt auf datierte Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Vareniclin dar. Dies auch in Bezug auf neuropsychiatrische Nebenwirkungen.

Korrespondenz:

Dr. Jacques Cornuz, Prof. ass., médecin-chef

Policlinique Médicale Universitaire

Rue du Bugnon 44

CH-1011 Lausanne

jacques.cornuz@chuv.ch

Literatur

1 www.vivre-sans-tabac.ch.

2 A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update: A U.S. Public Health Service Report. *Am J Prev Med.* 2008;35:158–76.

3 www.apotheken-rauchenberatung.ch.

4 Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med.* 2008;359:2018–24.

5 Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005;48:3474–7.

6 Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:47–55.

7 Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine

receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296:56–63.

8 Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med.* 2006;166:1571–7.

9 Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:64–71.

10 Kuehn BM. FDA warns of adverse events linked to smoking cessation drug and antiepileptics. *JAMA.* 2008;299:1121–2.

11 www.ismp.org/docs/vareniclinestudy.asp.

12 Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. *JAMA.* 2006;296:94–5.