

Vareniclin

Eine neue Substanz zur Raucherentwöhnung*

Frank G. Mathers, Köln, Bettina Martini, Memmingen, und Susanne Heinzl, Stuttgart

Vareniclin ist ein partieller Nicotin-Rezeptoragonist, der zur Tabakentwöhnung eingesetzt wird. In den klinischen Studien ergaben sich bessere Abstinenzquoten als mit Bupropion und Plazebo. Langfristig hatten etwa 23 % der Studienteilnehmer das Zigarettenrauchen aufgegeben. Häufigste unerwünschte Wirkung war Übelkeit, die bei etwa einem Drittel der Personen auftrat. Vereinzelt wurden depressive Episoden während der Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich auf die seit langem bekannte erhöhte Depressivität bei Rauchern zurückzuführen ist. Bis zur endgültigen Klärung, ob ein kausaler Zusammenhang zu der Behandlung mit Vareniclin ausgeschlossen werden kann, sollten Patienten bei Stimmungsschwankungen ihren Arzt konsultieren. Vareniclin (Champix®) ist seit März 2007 im Handel verfügbar.

Schlüsselwörter: Nicotin, nicotinerge Rezeptoren, partieller Agonist, Dopamin-System, Tabakentwöhnung, Vareniclin

Psychopharmakotherapie 2008;15:57–60.

Wirkungsmechanismus

Vareniclin (Champix®, **Abb. 1**) ist ein partieller Agonist am neuronalen nicotinergen $\alpha_4\beta_2$ -Acetylcholin-Rezeptor. Dieser Rezeptor ist von zentraler Bedeutung für die Suchtwirkung von Nicotin: Die Bindung von Nicotin an den $\alpha_4\beta_2$ -Rezeptor führt zur Freisetzung von Do-

pamin, einem Botenstoff des endogenen Belohnungssystems. Vareniclin bindet an diesen Rezeptor und wirkt hier einerseits wie Nicotin, aber in abgeschwächter Form, was mögliche Entzugserscheinungen in der Abstinenzphase reduziert. Nicotin konkurriert mit Vareniclin um dieselbe Bindungsstelle, es hat allerdings eine geringere Affinität zum Rezeptor. Vareniclin blockiert damit die Wirkung von Nicotin, nämlich den beim Rauchen verspürten Verstärkungs- und Belohnungseffekt. Die Besetzung der Rezeptoren durch Vareniclin bewirkt, dass beim Griff zur Zigarette die positiven Empfindungen durch Nicotin ausbleiben.

Pharmakokinetik (Tab. 1)

Die Substanz wird nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Maximale Plasmaspiegel von Vareniclin werden 3 bis 4 Stunden nach oraler Einnahme und ein Steady-State wird innerhalb von 4 Tagen erreicht. Vareniclin ist stark gewe-

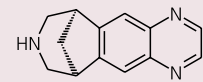


Abb. 1. Vareniclin (Champix®)

begängig und passiert die Blut-Hirn-Schranke, die Plazenta-Schranke und geht im Tierversuch in die Muttermilch über. Die Bindung an Plasmaproteine ist gering ($\leq 20\%$).

Die Ausscheidung erfolgt zu 92% unverändert über die Nieren durch glomeruläre Filtration mit aktiver tubulärer Sekretion. Weniger als 10% der Substanz werden als Metaboliten ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 24 h.

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Vareniclin

Parameter	
Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit	Etwa 92 %
Mittlere maximale Gesamtsplasmakonzentration (C_{max})	9,22 ng/ml
Plasmaeiweißbindung	$\leq 20\%$
Verteilungsvolumen	415 l
Metaboliten	Nur 10 % werden metabolisiert zu u. a. Vareniclin-N-Carbamoylglucuronid und N-Glucosylvareniclin
Ausscheidung über Fäzes	–
Ausscheidung über Urin	92 %
Eliminationshalbwertszeit	24 h

* Modifizierter Nachdruck aus *Arzneimitteltherapie* 2007;25:203–5.

Dr. med. Frank G. Mathers, Goltsteinstr. 95, 50968 Köln
Bettina Martini, Dr.-Berndl-Str. 3, 87700 Memmingen
Dr. rer. nat. Susanne Heinzl, Redaktion *Arzneimitteltherapie*, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Creatinin-Clearance <30 ml/min) beträgt die maximale Dosis einmal täglich 1 mg. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig [3].

Wechselwirkungen

Renale Transportproteine werden nicht durch Vareniclin blockiert, so dass auch Arzneimittel, die aktiv sezerniert werden (z. B. Metformin), zusammen mit Vareniclin ohne Dosisanpassung gegeben werden können. Bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin wurde eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Vareniclin um 29% beobachtet, daher sollte bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion die gleichzeitige Therapie vermieden werden. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin die untersuchten Cytochrom-P450-Enzyme (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4/5) nicht hemmt.

Die gleichzeitige Anwendung einer Nicotin-Ersatztherapie (NET), zum Beispiel mit Nicotin-Pflastern über 12 Tage, führte in einer Studie zu einer statistisch signifikanten Abnahme des mittleren systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 2,6 mm Hg. Außerdem traten Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen und Müdigkeit häufiger auf als unter einer NET allein.

Klinische Studien

Mit Vareniclin wurden drei große Phase-III-Studien durchgeführt. Die Wirksamkeit in der Rauchentwöhnung wurde zunächst in zwei Studien mit gleichem Design im Vergleich zu Plazebo und zu *Bupropion* (Zyban®) untersucht. Das Antidepressivum Bupropion, ein Dop-

amin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, hat sich auch in der Rauchentwöhnung wirksam gezeigt und wird vom britischen National Institute of Clinical Excellence (NICE) in dieser Indikation neben der Nicotin-Ersatztherapie als First-Line-Wirkstoff eingestuft.

In der dritten Studie wurde untersucht, ob nach erreichter Rauchabstinenz eine zusätzliche 12-wöchige Behandlung mit Vareniclin das Rückfallrisiko verringern kann.

Vareniclin versus Plazebo oder Bupropion

Studiendesign: In zwei randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien [5, 6] bekamen erwachsene Raucher über 12 Wochen entweder:

- Vareniclin 1 mg zweimal täglich (nach anfänglicher Dosistitration, n=352 und n=344),
- retardiertes Bupropion 150 mg zweimal täglich (n=329 und n=342) oder
- Plazebo (n=344 und n=341).

Einschlusskriterium war, dass die Probanden im vorausgegangenen Jahr mindestens 10 Zigaretten pro Tag geraucht und in diesem Zeitraum nicht mehr als drei Monate nicht geraucht hatten. Sie durften zuvor noch kein Bupropion oder Vareniclin verwendet haben.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien die Abstinenzrate in den letzten vier Wochen der Behandlung, bestätigt durch CO-Messung. Beobachtet wurden die Teilnehmer über 52 Wochen. Die kontinuierlichen Abstinenzraten der Wochen 9 bis 24 und 9 bis 52 wurden als sekundäre Endpunkte erhoben.

Ergebnisse: In den letzten vier Behandlungswochen (Wochen 9–12) rauchten in den Vareniclin-Gruppen 44% [5] und 43,9% [6] der Teilnehmer nicht mehr. Damit gelang es mit Vareniclin signifi-

kant mehr Probanden, mit dem Rauchen aufzuhören, als mit Bupropion oder mit Plazebo (**Tab. 2**).

Nach einem Jahr hatten allerdings einige Studienteilnehmer erneut mit dem Rauchen begonnen. In den Wochen 9 bis 52 waren 21,9% [5] und 23% [6] der Probanden kontinuierlich abstinent, also immer noch signifikant mehr als unter Plazebo (8,4 bzw. 10,3%). Im Vergleich zu Bupropion war der Unterschied nach einem Jahr in der einen Studie [6] weiterhin signifikant (23 vs. 14,6%; p = 0,004), in der anderen Studie [5] nicht mehr (21,9 vs. 16,1%; p = 0,057).

Wegen unerwünschter Wirkungen wurde die Therapie bei 8,6% [5] und 10,5% [6] mit Vareniclin, 15,2% [5] und 12,6% [6] mit Bupropion und 9,0% [5] und 7,3% [6] mit Plazebo abgebrochen. Die häufigste unerwünschte Wirkung von Vareniclin war Übelkeit, rund ein Drittel der Behandelten litten darunter, nämlich 98 Patienten (28,1%) in der einen Studie [5] und 101 Patienten (29,4%) in der anderen Studie [6].

Nach Abstinenz unter Vareniclin: Erhaltungstherapie mit Vareniclin versus Plazebo [11]

Studiendesign: 1927 Raucher erhielten zunächst in einer offenen Studie über 12 Wochen zweimal täglich 1 mg Vareniclin (nach anfänglicher Dosistitration). In der letzten Woche der Behandlung waren 64,1% der Teilnehmer abstinent (n = 1236). 62,8% (n = 1210) der Probanden nahmen an der anschließenden randomisierten doppelblinden Studie teil und bekamen entweder weiterhin zweimal täglich 1 mg Vareniclin (n = 603) oder Plazebo (n = 607) für weitere 12 Wochen.

Primärer Endpunkt der Studie war die kontinuierliche Abstinenzrate während

Tab. 2. Ergebnisse der klinischen Studien mit Vareniclin im Vergleich zu Plazebo und retardiertem Bupropion (Zyban®)

Abstinenzquote	Studie von Gonzales et al. [5]			Studie von Jorenby et al. [6]		
	Vareniclin	Bupropion	Plazebo	Vareniclin	Bupropion	Plazebo
In den letzten vier Behandlungswochen (Wochen 9 bis 12)	44,0 %	29,5 %	17,7 %	43,9 %	29,8 %	17,6 %
Wochen 9 bis 52	21,9 %	16,1 %	8,4 %	23,0 %	14,6 %	10,3 %

Alle Unterschiede zwischen Vareniclin und Plazebo sind statistisch signifikant, auch die Unterschiede zwischen Vareniclin und Bupropion sind statistisch signifikant mit einer Ausnahme: In der Studie von Gonzales et al. nach 1 Jahr (p = 0,057)

der weiteren 12 Behandlungswochen (Wochen 13–24), bestätigt durch CO-Messung. Sekundärer Endpunkt war die kontinuierliche Abstinenzrate von Woche 13 bis 52.

Ergebnisse: Während der zusätzlichen 12 Behandlungswochen waren signifikant mehr Personen in der Vareniclin-Gruppe abstinent als in der Placebo-Gruppe (70,5% vs. 49,6%; Odds-Ratio 2,48; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,95–3,16; $p < 0,001$). Der Unterschied zwischen Vareniclin und Placebo war auch nach einem Jahr noch signifikant (43,6% Nichtraucher versus 36,9%; Odds-Ratio 1,34; 95%-KI 1,06–1,69; $p = 0,02$).

Verträglichkeit

Die häufigste unerwünschte Wirkung von Vareniclin ist *Übelkeit*, von der rund ein Drittel der Probanden in den klinischen Studien betroffen war. In den meisten Fällen war sie leicht bis mäßig ausgeprägt und nahm im Verlauf der Behandlung ab; nur für 2,7% der Studienteilnehmer war die Übelkeit Anlass, das Präparat abzusetzen. Die häufig auftretende Übelkeit ist ein Grund für die Empfehlung zur *stufenweisen Titration* bei Therapiebeginn. Weitere unerwünschte Wirkungen, die bei mehr als 10% der Patienten auftraten und daher in der Fach- und Gebrauchsinformation als „sehr häufig“ eingestuft werden, sind *Kopfschmerzen*, *Schlafstörungen* und *abnorme Träume* (von den Probanden als lebhaft oder häufige Träume beschrieben).

Auch *Müdigkeit* und *Schläfrigkeit* werden häufig, also von 1 bis 10% der Probanden beschrieben. Die Nebenwirkungen treten meist zu Beginn der Behandlung auf. Deshalb ist die Dositration sehr wichtig. Zudem ist es sinnvoll, die Behandlung in einer Lebensphase zu beginnen, in der die allgemeine Belastung nicht zu hoch und der Raucher ausstiegswillig und motiviert ist.

Zu beachten ist auch, dass der Nicotinentzug mit unterschiedlichen Symptomen einhergeht, wie zum Beispiel depressiven Verstimmungen, Kon-

zentrationstörungen, Schlaflosigkeit, Angst, Obstipation oder Gewichtszunahme. In den Studien mit Vareniclin wurde deshalb die *Gewichtszunahme* von den Personen, die mit dem Rauchen aufgehört hatten, und solchen, die es nicht geschafft haben, getrennt betrachtet. Bei den Probanden, die in den Wochen 9 bis 12 kontinuierlich abstinent waren, wurde in den Vareniclin-Gruppen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von 2,37 kg [5] und 2,89 kg [6] beobachtet. In den Bupropion-Gruppen betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme 2,12 kg [5] und 1,88 kg [6] und in den Placebo-Gruppen 2,92 kg [5] und 3,15 kg [6].

Anwendung

Vareniclin wird wie folgt dosiert:

- An den ersten 3 Tagen einmal täglich 0,5 mg
- An den Tagen 4 bis 7 zweimal täglich 0,5 mg
- Ab Tag 8 bis zum Ende der Behandlung 1 mg zweimal täglich

Das Rauchen sollte ein bis zwei Wochen nach Beginn der Einnahme eingestellt werden. Die Einnahme wird über 12 Wochen empfohlen. Bei erfolgreicher Abstinenz kann überlegt werden, die Behandlung über weitere 12 Wochen fortzuführen, denn das höchste Rückfallrisiko besteht in der Zeit direkt nach Absetzen der Therapie. Auch ein „Ausschleichen“ der Medikation ist bei Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko zu erwägen [3].

Eine Packung für 4 Wochen kostet rund 100 Euro. Wie bei allen Medikamenten zur Tabakentwöhnung werden die Kosten für die Therapie mit Vareniclin von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht übernommen.

Einnahme in der Schwangerschaft und Stillzeit

In der Schwangerschaft soll Vareniclin nicht angewendet werden. Im Tierversuch (bei trächtigen Ratten) wurden eine Abnahme der Fertilität und eine Zunahme der Schreckhaftigkeit bei den Nachkommen beobachtet, allerdings nur bei Exposition mit Dosen, die weit über der

maximalen Dosierung beim Menschen lagen.

Beim Menschen gibt es keine Untersuchungen zur Vareniclin-Therapie in der Stillzeit, daher sollte die Substanz nicht angewendet oder das Stillen beendet werden.

Psychiatrische Nebenwirkungen

Es gibt Berichte über Stimmungsschwankungen und vereinzelt Hinweise auf Suizidgedanken unter der Therapie mit Vareniclin. In den Zulassungsstudien wurden Patienten mit schwerwiegenden Vorerkrankungen ausgeschlossen. In einer aktuellen Studie untersuchten Stapleton et al. 412 Patienten mit psychiatrischen Grunderkrankungen, die randomisiert mit Vareniclin oder einer Nicotinersatztherapie (NET) behandelt wurden. Die kurzzeitigen Erfolgsraten waren höher unter Vareniclin im Vergleich zu NET (OR = 1,7, 95%-CI = 1,09–2,67). Ein Patient in der Vareniclin-Gruppe zeigte schwerwiegende psychische Nebenwirkungen [10]. Dies entspricht einer leicht erhöhten Rate von psychopathologischen Phänomenen (<1%) und ist vereinbar mit der klinischen Erfahrung und anderen Studien nach Markteinführung [1, 2, 9]. Depressive Verstimmung, Konzentrationsstörungen, gesteigerte Erregbarkeit und sogar Suizidgedanken gehören zu den klassischen Nicotinentzugerscheinungen. Es ist zurzeit unklar ob Vareniclin diese bekannten Phänomene auslösen oder verstärken kann. Ein Kausalzusammenhang zwischen Vareniclin und Nebenwirkungen aus dem Bereich der Psychiatrie ist aber bisher nicht bekannt geworden. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat dennoch kürzlich eine Änderung des Beipackzettels veranlasst und die Ärzteschaft aufgefordert, verstärkt auf mögliche Nebenwirkungen, einschließlich Suizidalität, zu achten [12].

Bewertung und Fazit

Jeder sechste Todesfall wird auf das Rauchen zurückgeführt [8]. Ein wach-

sendes Verständnis für die suchterzeugende Wirkung von Nicotin führte zur Entwicklung von Vareniclin, einem selektiven partiellen $\alpha_4\beta_2$ -nicotinergen Acetylcholin-Rezeptoragonisten. Dieses Pharmakon, das speziell zur Nicotin-Entwöhnung entwickelt wurde, zeigt im Vergleich zu den bisherigen Präparaten zur Nicotin-Entwöhnung ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil und signifikant höhere Abstinenzraten.

Nicotin-Sucht ist ein komplexes Geschehen mit einer neurobiologischen, psychologischen und emotionalen Komponente. Vareniclin greift in das dopaminerge Belohnungssystem ein und reduziert das Verlangen (Craving) nach Nicotin.

Eine erfolgreiche Tabakentwöhnung beinhaltet neben der pharmakologischen Therapie kognitive Interventionen und emotionale Unterstützung. In den Phase-III-Studien wurden den Probanden zu Beginn der Studie und bei den wöchentlichen Besuchen während der 12 Wochen kurze (≤ 10 Minuten) Beratungsgespräche angeboten. Im klinischen Alltag verfahren die meisten Ärzte ähnlich.

Sowohl die Zulassungsstudien an gesunden Probanden als auch die Folgeuntersuchungen an definierten Subpopulationen zeigen deutlich höhere Nicotinabstinenzraten als mit den bisher zugelassenen Pharmaka. In dieser frühen Phase nach Einführung des Präparats ist die ärztliche Begleitung notwendig, um bisher unbekanntes Nebenwirkungen erfolgreich zu erfassen. Dabei muss ein besonderes Augenmerk

auf psychische Auffälligkeiten gerichtet sein, die Folge des Nicotinentzugs sind und möglicherweise durch Vareniclin verstärkt werden können. Die bisher von der FDA analysierten Fälle hatten nicht zu einer Empfehlung geführt, das Präparat bei Stimmungsschwankungen abzusetzen. Die vorliegenden Studien zeigen eher eine Überlegenheit des Präparats bei psychischen Störungen. Alle bisherigen Untersuchungen zeigen, dass Vareniclin in Kombination mit psychosozialen Interventionen ein bedeutender Fortschritt in der Evidenz-basierten Behandlung der Tabakabhängigkeit ist.

Varenicline – a new compound for smoking cessation

Varenicline is a partial nicotine receptor agonist used for smoking cessation. Clinical studies showed higher success rates than with bupropion and placebo. Long-term quit rates were approximately 23%. The most common adverse effect was nausea in about one third of the study population. Occasional episodes of depression were seen during treatment with varenicline but were most likely due to the well-known fact that smokers show higher rates of depression than non-smokers. It is unknown if varenicline has a role in mood alterations reported by patients who quit smoking. Patients are advised to see their physician if they experience unusual mood swings.

Keywords: Nicotine, nicotinic receptors, partial agonist, dopamine system, smoking cessation, varenicline

Literatur

1. Action on Smoking and Health (ASH). Varenicline. Guidance for Health Professionals on a New Prescription-Only Stop Smoking Medication. London: ASH; 2006. Available at: <http://www.ash.org.uk/html/cessation/ASH-Vareniclineguidance.pdf> (accessed 29 November 2006)

2. Cahill K, Stead L, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2. (accessed 12 November 2007).
3. Fachinformation Champix®, Stand: September 2006.
4. Frey O. Arzneimittel zur Raucherentwöhnung? Med Monatsschr Pharm 2001;24:24.
5. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, et al. Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:47–55.
6. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, et al. Efficacy of varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:56–63.
7. Klesges RC, Johnson KC, Simes G. Varenicline for smoking cessation: definite promise, but no panacea. JAMA 2006;296:94–5.
8. NIDA Research Report – Tobacco Addiction: NIH Publication No. 06-4342, Printed 1998, Reprinted 2001, Revised 2006.
9. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, 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.
10. Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. Addiction 2008;103:146–54.
11. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296:64–71.
12. U.S. Food and Drug Administration Early Communication about ongoing Safety Review-Varenicline (marketed as Chantix) November 20, 2007.