

Vareniclin – medikamentöse Therapie der Tabakabhängigkeit

Patricia Tschabitscher¹, Irmgard Homaier², Alfred Lichtenschopf³ und Ernest Groman⁴

¹Pfizer Corporation Austria, Wien, Österreich

²Pulmologisches Zentrum Wien, Baumgartner Höhe, Wien, Österreich

³Sonderkrankenanstalten SKA-RZ Weyer, Weyer, Österreich

⁴Institut für Sozialmedizin, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien und Nikotin Institut, Wien, Österreich

Eingegangen am 28. November 2007, angenommen am 9. Dezember 2008

Varenicline – pharmacological therapy of tobacco dependence

Summary. Every year about 1.2 million deaths attributable to smoking occur in Europe. Effective smoking cessation, therefore, is essential. Varenicline is the first medication specifically developed for smoking cessation. The efficacy of varenicline in smoking cessation is due to its role as a partial agonist/antagonist at the $\alpha 4\beta 2$ nicotine receptors. This dual action causes a reduction in cigarette craving as well as withdrawal symptoms; moreover, it decreases the pleasurable and reinforcing effects of smoking. This article discusses the current clinical data regarding efficacy and safety of varenicline and its role in smoking cessation.

Key words: Varenicline, smoking cessation, nicotine dependence

Zusammenfassung. Jedes Jahr gibt es in Europa 1,2 Millionen Todesfälle, die auf Zigarettenkonsum zurückzuführen sind. Effektive Raucherentwöhnung ist daher von besonderer Bedeutung. Vareniclin ist das erste Medikament, das speziell zur Raucherentwöhnung neu entwickelt wurde. Die Wirksamkeit von Vareniclin bei der Raucherentwöhnung beruht auf seiner Wirkung als partieller Agonist/Antagonist am $\alpha 4\beta 2$ -Nikotinrezeptor. Dieser duale Wirkmechanismus bewirkt einerseits eine Verminderung des Rauchverlangens sowie eine Linderung der Entzugssymptome und hemmt andererseits die direkte Wirkung des Rauchens. Dieser Artikel diskutiert die derzeitigen Studiendaten zur Sicherheit und Effektivität von Vareniclin und dessen Bedeutung in der Raucherentwöhnung.

Schlüsselwörter: Vareniclin, Raucherentwöhnung, Nikotin-abgängigkeit

Einleitung

Die Tabakabhängigkeit ist als Suchterkrankung definiert, die auch aufgrund der resultierenden Folgeerkrankungen eine verstärkte ärztliche Aufmerksamkeit erfordert. Das „Tobacco Dependence Syndrome“ gilt als psychische Störung, die einer Therapie bedarf [1]. Die Diagnose Tabakabhängigkeit ist im ICD-10 unter F17.2 Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom, festgelegt. Nach der ICD-10-Klassifizierung kann die Diagnose Tabakabhängigkeit gestellt werden, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien im Verlauf eines Jahres erfüllt waren: Zwanghafter Tabakkonsum, Toleranzentwicklung, körperliche Entzugssymptomatik beim Beenden, fortgesetzter Tabakkonsum trotz Folgeschäden, Veränderungen der Lebensgewohnheiten, um den Tabakkonsum aufrecht zu erhalten, sowie eingeschränkte Kontrolle über das Rauchverhalten. Im DSM-IV zählt die Tabakabhängigkeit zu den Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen (Codierung 305.10 Störungen durch Nikotinkonsum). Hier finden sich – ähnlich formuliert wie im ICD-10 – die gleichen Kriterien wobei zusätzlich noch „hoher Zeitaufwand für den Konsum“ angeführt wird [2].

Die meisten Patienten, die versuchen das Rauchen aufzugeben, müssen mit definierten Entzugssymptomen kämpfen, die die unterschiedliche Aspekte der Suchterkrankung widerspiegeln und zum Rückfall führen können [2]. Wie auch an andere chronische Erkrankungen sollte auch an die Tabakabhängigkeit mit therapeutischer Unterstützung und adäquater

Korrespondenz: Univ.-Doz. Dr. Ernest Groman, Institut für Sozialmedizin, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien & Nikotin Institut, Rechte Wienzeile 81/1, 1050 Wien, Österreich.
 Fax: ++43-1-58585 99, E-Mail: ernest.groman@meduniwien.ac.at

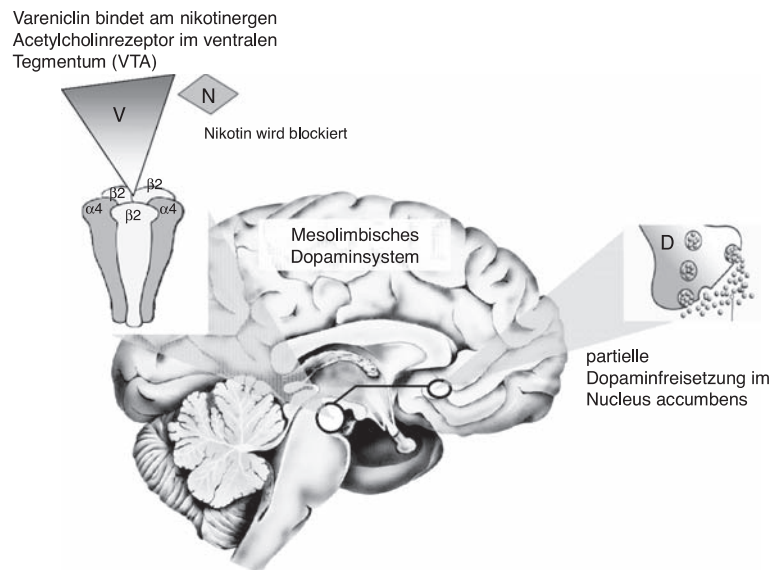


Abb. 1: Wirkmechanismus von Vareniclin

medikamentöser Therapie herangegangen werden [3]. Viele Raucher möchten aufhören [4], ohne Unterstützung sind jedoch nach 6 bis 12 Monaten nur noch etwa 3–5 % abstinent [5]. Derzeit sind in Österreich nur wenige Präparate zur Therapie der Tabakabhängigkeit zugelassen. Diese sind die rezeptfreie Nikotinersatztherapie einerseits und die rezeptpflichtigen Medikamente Bupropion und Vareniclin andererseits.

Vareniclin ist das erste Medikament, das speziell zur Raucherentwöhnung neu entwickelt wurde.

Pharmakologische Eigenschaften

Wirkmechanismus

Die Wirksamkeit von Vareniclin bei der Raucherentwöhnung beruht auf der Wirkung von Vareniclin als partieller Agonist am $\alpha 4\beta 2$ -Nikotinrezeptor, wo diese Bindung mit hoher Affinität und Selektivität einen ausreichenden Effekt hat, um die Symptome des Rauchverlangens und des Entzugs zu lindern (agonistische Wirkung), während gleichzeitig eine Blockade des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen bewirkt wird, und zwar durch eine Blockade der Bindung von Nikotin (Abb. 1) an $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren (antagonistische Wirkung) [6]. Es wurde eine Vielzahl verschiedener nikotinerger Acetylcholin-Rezeptorklassen identifiziert, die alle unterschiedlich sensibel auf Nikotin reagieren. Die höchste Sensibilität für Nikotin weisen die $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptoren auf. Mit diesem Rezeptortyp ist auch die Abhängigkeitsentwicklung assoziiert, da durch deren Aktivierung die Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens und im präfrontalen Kortex gesteigert wird [7, 8].

Elektrophysiologische Studien *in vitro* und neurochemische Studien *in vivo* haben gezeigt, dass Vareniclin über diese Rezeptoren die Aktivität des mesolimbischen Dopamin-System als neuronalen Mechanismus stimuliert, jedoch auf einem niedrigeren Niveau als Nikotin. Vareniclin ist hochselektiv und bindet stärker an den $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubtypen als an andere häufige Nikotinrezeptoren (>500fach $\alpha 3\beta 4$, >3500fach $\alpha 7$, >20000fach $\alpha 1\beta\gamma\delta$) bzw. an Nicht-Nikotin-Rezeptoren und -Transporter (>2000fach) [6].

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme erfolgt vollständige Resorption. Die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht [9] und das Steady state innerhalb von 4 Tagen [10]. Die hohe systemische Verfügbarkeit wird weder durch Nahrungsaufnahme noch durch die Tageszeit beeinflusst. Vareniclin penetriert die Gewebe gut und passiert auch die Blut-Hirn-Schranke. Die Plasmaproteinbindung ist gering ($\leq 20\%$) und von Alter und Nierenfunktion unabhängig [10]. Die Metabolisierung ist gering; Vareniclin wird zu 92 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden [11]; weniger als 10 % werden als Metaboliten ausgeschieden [10]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 24 Stunden, wobei die renale Elimination hauptsächlich über glomeruläre Filtration erfolgt [10].

Anwendung

Vareniclin ist zum Einnehmen bestimmt wobei die empfohlene Dosis zweimal täglich 1 mg beträgt, im Anschluss an eine einwöchige Titrationsphase. Die

Therapiedauer beträgt 12 Wochen. Bei Patienten, die am Ende der 12 Wochen das Rauchen erfolgreich aufgegeben haben, kann eine weitere Behandlung über 12 Wochen mit zweimal täglich 1 mg Vareniclin in Erwägung gezogen werden. Zur Wirksamkeit einer weiteren Behandlung über 12 Wochen bei Patienten, die während der ersten Behandlung das Rauchen nicht aufgeben können oder die nach der Behandlung wieder mit dem Rauchen begonnen haben, liegen keine Daten vor. Für Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko kann ein Ausschleichen der Dosierung erwogen werden [10].

Spezielle Patientengruppen

Es konnten keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik in Bezug auf Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht oder Raucherstatus festgestellt werden [10].

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz, bei denen nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, kann die Dosierung auf 1 mg einmal täglich verringert werden. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis von Vareniclin einmal täglich 1 mg. Bei terminaler Niereninsuffizienz, wird eine Behandlung dieser Patientenpopulation nicht empfohlen.

Bei bestehender Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich [10].

Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Vareniclin nicht eingenommen werden, da Tierstudien gezeigt haben, dass Vareniclin die Plazenta überwindet und in die Muttermilch übergeht [10]. Daten zu Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

Wechselwirkungen

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und der bisherigen klinischen Erfahrung sind bei Vareniclin keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cimetidin mit Vareniclin erhöhte sich jedoch die systemische Exposition von Vareniclin um 29 % aufgrund der Reduktion der renalen Clearance von Vareniclin. Bei Patienten mit schwerer

Einschränkung der Nierenfunktion sollte daher die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Vareniclin unterbleiben [10]. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Vareniclin in therapeutischen Konzentrationen humane, renale Transportproteine der Niere nicht hemmt. Deshalb besteht wahrscheinlich kein Einfluss von Vareniclin auf Wirkstoffe, die über die Niere ausgeschieden werden. Vareniclin hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin [10], Digoxin [12], Warfarin [12] oder Bupropion [10].

Klinische Studien

Effektivität

Die Wirksamkeit von Vareniclin bei der Raucherentwöhnung wurde in 3 klinischen Studien mit insgesamt 2619 chronischen Zigarettenrauchern (>10 Zigaretten am Tag) nachgewiesen.

Zwei identische klinische Doppelblindstudien [13, 14] wurden prospektiv zum Vergleich der Wirksamkeit von Vareniclin (1 mg zweimal täglich), retardiertem Bupropion (150 mg zweimal täglich) und Plazebo zur Raucherentwöhnung durchgeführt. Die Patienten wurden 12 Wochen lang behandelt und dann über eine Studiendauer von insgesamt 52 Wochen beobachtet. Der primäre Endpunkt beider Studien war die durch Messung von Kohlenmonoxid (CO) bestätigte kontinuierliche Zigarettenabstinenz über 4 Wochen (4W-CQR) von Woche 9 bis Woche 12. Der primäre Endpunkt zeigte für Vareniclin eine statistische Überlegenheit sowohl gegenüber Bupropion als auch Plazebo. Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse einer gepoolten Analyse dieser beiden Studien für den primären Endpunkt. Sekundäre Endpunkte in beiden Studien waren die kontinuierliche Abstinenzrate (CA) und die

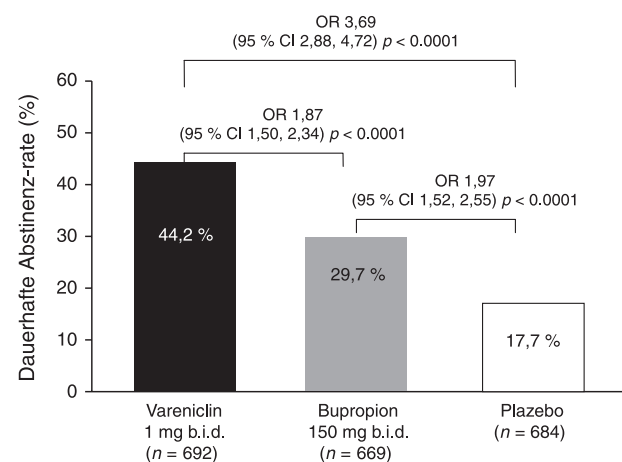


Abb. 2: 4-wöchige dauerhafte Abstinenzraten von Woche 9 bis Woche 12: Gepoolte Analyse aus zwei Vergleichsstudien [11, 12]

Langzeitabstinenzrate (LTQR) in Woche 52. Die CA wurde definiert als Prozentsatz aller Teilnehmer, die von Woche 9 bis Woche 52 nicht rauchten (keinen einzigen Zug an einer Zigarette) und eine gemessene CO-Exhalation von <10 ppm aufwiesen. Die LTQR wurde definiert als der Prozentsatz aller Teilnehmer, die während der Behandlungsphase ein Ansprechen hinsichtlich des primären Endpunkts zeigten und in der therapiefreien Phase nicht mehr als 6 Tage mit Zigarettenkonsum aufwiesen.

In beiden Studien zeigten die mit Vareniclin behandelten Patienten für die die mittels Messung von CO bestätigte 4W-CQR (Woche 9 bis 12) eine Überlegenheit gegenüber den Patienten mit Plazebo oder Bupropion ($p < 0,0001$). Basierend auf diesem Endpunkt war die Wahrscheinlichkeit einer Zigarettenabstinenz in diesen beiden Studien unter Vareniclin um das 3,91- bzw. 3,85fache höher als unter Plazebo und um das 1,96- bzw. 1,89fache höher als unter Bupropion. Basierend auf dem wichtigsten sekundären Endpunkt, der mittels CO-Messung bestätigten kontinuierlichen Zigarettenabstinenzrate von Woche 9 bis Woche 52 (CA Woche 9 bis Woche 52), war die Wahrscheinlichkeit einer Zigarettenabstinenz unter Vareniclin in beiden Studien um das 2,66- bzw. 3,13fache höher als unter Plazebo. Für die LTQR in Woche 52 war die Wahrscheinlichkeit einer Zigarettenabstinenz unter Vareniclin in beiden Studien um das 3,30- bzw. und 2,4fache höher als unter Plazebo.

Verlangen, Entzugssymptome und Verstärkungseffekte des Rauchens

Einer der sekundären Wirksamkeitsendpunkte war das von den Patienten beschriebene Verlangen nach Zigaretten, das mit Hilfe des Fragebogens QSU-Brief und des Punktes „Urge to Smoke“ („Drang zu rauchen“) aus der Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS) bewertet wurde. In beiden Studien waren die Ergebnisse im OSU-Brief Fragebogen und für den Punkt „Urge to Smoke“ aus dem MNWS mit Vareniclin niedriger als mit Plazebo ($p < 0,001$ für alle). Zusätzlich bewirkte Vareniclin eine signifikante Verminderung jener Entzugssymptome, die sich als negative Affekte äußerten (depressive Stimmung, Reizbarkeit, Frustration oder Ärger, Angstgefühl, Konzentrationsschwierigkeiten), im Vergleich zu Plazebo, wobei diese anhand der MNWS bewertet wurden. Die Wirkungen auf andere Entzugssymptome wie Ruhelosigkeit, vermehrter Appetit und Schlaflosigkeit waren weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse im modifizierten Cigarette Evaluation Questionnaire (mCEQ) zeigten, dass Vareniclin im Vergleich zu Plazebo die Verstärkungseffekte des Rauchens bei

Patienten, die während der Behandlung rauchten, signifikant reduzierte (in 4 von 5 Subskalen) [13, 14].

Aufrechterhaltung der Abstinenz

In einer dritten Studie [15] wurde der Nutzen einer Therapie mit Vareniclin über 12 weitere Wochen bei der Aufrechterhaltung der Zigarettenabstinenz untersucht. In dieser Studie ($n = 1927$) erhielten die Patienten zunächst offen 1 mg Vareniclin zweimal täglich für 12 Wochen. Jene Patienten, die das Rauchen bis Woche 12 aufgaben, erhielten danach randomisiert entweder Vareniclin (1 mg zweimal täglich) oder Plazebo für weitere 12 Wochen bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von 52 Wochen. Der primäre Studienendpunkt war die mittels CO-Messung bestätigte kontinuierliche Zigarettenabstinenzrate von Woche 13 bis Woche 24 in der doppelblinden Behandlungsphase. Die beiden wichtigsten sekundären Endpunkte waren die kontinuierliche Zigarettenabstinenz (CA) von Woche 13 bis Woche 24 und die Langzeitabstinenzrate (LTQR) bis Woche 52. Diese Studie zeigte den Nutzen einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit 1 mg Vareniclin zweimal täglich zur Aufrechterhaltung der Raucherentwöhnung im Vergleich zu Plazebo. Die Wahrscheinlichkeit einer Aufrechterhaltung der Zigarettenabstinenz bis Woche 24 war nach einer Behandlung mit Vareniclin für weitere 12 Wochen um das 2,47fache höher als unter Plazebo ($p < 0,0001$). Die Überlegenheit gegenüber Plazebo hinsichtlich der CA konnte bis Woche 52 aufrechterhalten werden (Odds Ratio = 1,35, $p = 0,0126$) [15].

Verträglichkeit

Vareniclin hat ein gut untersuchtes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil [13–16]. Die häufigste unerwünschte Wirkung von Vareniclin ist Übelkeit, die bei etwa 30 % der Patienten der Zulassungsstudien aufgetreten ist. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle war diese aber gering bis mittelgradig verschwand im Laufe der Therapie und führte bei nur etwa 3 % zum Absetzen der Medikation. Weitere unerwünschte Wirkungen, die bei mehr als 10 % der Studienteilnehmer aufgetreten sind, sind abnorme Träume, Kopfschmerzen und Schlafstörungen. Um diese Nebenwirkungen hintanzuhalten, ist es zu empfehlen die Titrationsphase einzuhalten, da hierdurch vor allem die therapiebedingt Übelkeit minimiert werden kann, wie Dosisfindungsstudien gezeigt haben [17].

Die Gewichtszunahme war in den Zulassungsstudien vergleichbar in allen Behandlungsgruppen (Vareniclin, Bupropion oder Plazebo). Diese lagen bei <3 kg im Verlauf von 12 Wochen und bei verlängerter Anwendung <4 kg innerhalb der ersten 24 Wochen [13–15].

Langfristige Sicherheit von Vareniclin

Die langfristige Sicherheit von Vareniclin wurde in einer getrennten doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie untersucht, bei der Zigarettenraucher Vareniclin 1 mg zweimal täglich oder Plazebo ungeachtet ihres Raucherstatus 1 Jahr lang erhielten [16]. Diese Sicherheitskohorte umfasste 377 randomisierte Patienten, von denen 251 Vareniclin und 126 Plazebo erhielten.

Zigarettenraucher im Alter von 18 bis 75 Jahren wurden randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Vareniclin 1 mg oder Plazebo zugeteilt. Das Zieldatum für den Rauchstopp sollte mit dem Termin für den Klinikbesuch in Woche 1 zusammenfallen und die Patienten wurden dazu angehalten zu versuchen, das Rauchen mit diesem Datum aufzugeben und danach auf Zigaretten und andere Nikotinprodukte zu verzichten. Die Behandlung wurde mit dem Baseline-Besuch begonnen und die Dosis von Vareniclin wurde während der ersten Woche titriert. Für die restliche Dauer der 1-jährigen Behandlungsphase wurde Vareniclin ungeachtet des jeweiligen Raucherstatus in einer Dosis von 1 mg zweimal täglich verabreicht. Die Teilnehmer wurden in den ersten 8 Wochen bei den wöchentlichen Klinikbesuchen und danach alle 4 Wochen bis zum Studienende bewertet. Alle beobachteten oder von den Patienten gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden bei jedem Besuch aufgezeichnet. Insgesamt wurden 377 Personen für die Behandlung randomisiert (251 für Vareniclin; 126 für Plazebo). Von diesen beendeten 135 (54 %) mit Vareniclin behandelte Personen und 59 Personen (47 %) mit Plazebo die Studie wie vorgesehen. Insgesamt 65 Personen (26 %) mit Vareniclin und 13 Personen (10 %) mit Plazebo brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Zu den Gründen für einen Abbruch, die in der Plazebo-gruppe häufiger beobachtet wurden, zählten unter anderem eine Weigerung, weiter an der Studie teilzunehmen (16 % vs. 5 %), kein Erscheinen zu den Nachkontrollen (15 % vs. 10 %) und mangelnde Wirksamkeit (5 % vs. 0 %). Die Raucher, die an dieser Sicherheitsstudie teilnahmen, waren generell mit den Patienten in den zuvor im Abschnitt zur klinischen Wirksamkeit beschriebenen Wirksamkeitsstudien vergleichbar, abgesehen von der Tatsache, dass eine entsprechende Motivation, das Rauchen aufzugeben, kein Einschlusskriterium war.

Die mittlere Dauer der Anwendung von Vareniclin und Plazebo bei dieser Studie betrug 348 bzw. 255 Tage. Vareniclin wurde von den Rauchern während der Behandlung für eine Dauer von bis zu 1 Jahr generell gut vertragen. Nahezu alle Teilnehmer berichteten

unerwünschte Ereignisse (96 % mit Vareniclin; 83 % mit Plazebo). Wie bei anderen randomisierten kontrollierten Studien waren Übelkeit, abnormale Träume und Schlaflosigkeit die mit Vareniclin am häufigsten beschriebenen unerwünschten Ereignisse. Insgesamt wurde die Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse als leicht oder mäßig beschrieben. In den meisten Fällen traten Übelkeit und die anderen häufigen unerwünschten Ereignisse innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf und gingen danach mit der Zeit wieder zurück. Übelkeit (8 %), Schlaflosigkeit (3 %) und abnormale Träume (2 %) waren die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Abbruch der Behandlung mit Vareniclin führten. Nur ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde als mit der Behandlung mit Vareniclin in Zusammenhang stehend erachtet (bilaterale subkapsuläre Katarakte). Es wurden in dieser Studie keine Todesfälle beschrieben.

Als sekundärer Endpunkt wurde in dieser Studie die 7 Tage Punkt-Pävalenz-Abstinenzrate erhoben. Die höchsten Punkt-Prävalenzraten der Vareniclin-Gruppe wurde in den Wochen 5 und 12 beobachtet, wo diese zwischen 45,8 % und 49,0 % rangierten. In den Wochen 24 bis 52 hielten sich diese Abstinenzraten konstant zwischen 35,5 % und 38,6 % und lagen bei Therapieende bei 36,7 %.

In der Plazebo-Gruppe wurden die maximalen Punkt-Prävalenzraten mit 9,5 % bis 10,3 % in den Wochen 5 bis 8 erreicht. Im weiteren Studienverlauf sanken diese und lagen in den Wochen 24–52 bei 4,8 % bis 7,9 % und bei Therapieende bei 7,9 %. Das Abstinenzmuster in den ersten 12 Wochen dieser Studie entsprach den Punkt-Prävalenzraten, die in den 12 Wochen Zulassungsstudien beobachtet wurden [13, 14].

Bei der jährlichen Sicherheits-Evaluierung von Vareniclin hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA auf Berichte über Verhaltensauffälligkeiten, wie Depression, Aggressivität, Angst und Suizidalität in Verbindung mit Vareniclin reagiert. Darauf basierend führte die FDA eine Aktualisierung des Abschnitts „Nebenwirkungen“ der US-Fachinformation durch, um spontane Meldungen zum Auftreten von depressiver Verstimmung, Agitation, Verhaltensänderung, Suizidgedanken sowie Suizid bei Patienten, die Vareniclin zur Raucherentwöhnung eingenommen haben, zu inkludieren [18]. Es konnte bisher kein wissenschaftlich basierter ursächlicher Zusammenhang zwischen Vareniclin und dem Auftreten dieser Ereignisse gefunden werden. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat schließlich ebenso eine Adaptierung der Fachinformation durchgeführt, um diesen Meldungen Rechnung zu tragen [19].

Raucherentwöhnung kann – mit oder ohne begleitende medikamentöse Behandlung – mit Nikotinentzugssymptomen verbunden sein, aber auch mit einer Verstärkung etwaiger psychischer Grundkrankheiten. Daher ist bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Anamnese besondere Vorsicht angebracht. In den Meldungen nach der Markteinführung hatten nicht alle Patienten vorbestehende psychische Grundkrankheiten und nicht alle hatten aufgehört zu rauchen.

In den meisten Studien zur Raucherentwöhnung waren Personen mit psychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen. Eine Untersuchung zum Vergleich der Effektivität und Sicherheit von Vareniclin in Patienten mit psychiatrischer Erkrankung zeigte jedoch, keiner Verschlechterung der psychiatrischen Grunderkrankung unter Vareniclin-Therapie [20]. In dieser Studie an einer Raucherentwöhnungseinrichtung des UK National Health Service (NHS) wurden konsekutive Routinefälle ($n = 412$) vor und nach Markteinführung von Vareniclin evaluiert. Hierbei wurden die Kohlenmonoxyd bestätigte Abstinenzrate vier Wochen nach dem Rauchstopp erhoben, sowie die Intensität der Entzugssymptome, die Inzidenz und Stärke der Nebenwirkungen, darüber hinaus auch noch die Kosten pro behandeltem Patient und erfolgreich entwöhntem Patient. Vareniclin war gleich wirksam bei Patient mit und ohne psychiatrische Erkrankung. Trotzdem sollte Varenicline bis zum vorliegen weitere Daten beim psychiatrischem Patienten nur nach strenger ärztlicher Indikationsstellung und laufenden Kontrollen eingesetzt werden.

Bedeutung einer verhaltensmodifikatorischen Unterstützung

Die Literatur zeigt, dass Therapien zur Raucherentwöhnung bei Patienten, die entsprechend motiviert sind, das Rauchen aufzugeben, und zusätzlich auch entsprechende Beratung und Unterstützung erhalten, signifikant höhere Erfolgsraten haben [21]. Die wirksamsten Methoden zur Unterstützung von Rauchern bei ihren Aufgaberversuchen verbinden eine medikamentöse Therapie mit entsprechender Beratung und verhaltensmodifikatorischer Unterstützung [22]. Bei den Vareniclin-Zulassungs-Studien wurde den Patienten eine Informationsbroschüre zur Raucherentwöhnung zur Verfügung gestellt und die Patienten erhielten auch bei jedem Klinikbesuch eine Beratung zur Raucherentwöhnung für eine Dauer von bis zu 10 Minuten nach den Richtlinien der Agency for Healthcare Research and Quality [13, 14]. Um diesem Effekt Rechnung zu tragen, haben Patienten, denen Vareniclin verschrieben wurde,

Zugang zu einem Online-Unterstützungsprogramm, das spezifisch zur Ergänzung der Behandlung mit Vareniclin entwickelt wurde. Es handelt sich dabei um ein persönlich auf den Patienten abgestimmtes verhaltensmodifikatorisches Unterstützungsprogramm, das von Experten auf dem Gebiet der Raucherentwöhnung entworfen wurde und individuell auf das jeweilige Stadium des Entwöhnungsprozess abgestimmt ist.

Kosten

In Europa gibt es etwa 215 Millionen Raucher, 60 % davon sind Männer. Jedes Jahr gibt es in Europa 1,2 Millionen Todesfälle, die auf Tabakkonsum zurückzuführen sind [23]. Studien haben gezeigt, dass Raucherentwöhnung und Rauchstopp sowohl für die Patienten als auch für die Gesellschaft selbst Nutzen und Vorteile in Hinblick auf die Volksgesundheit und die mit dieser epidemischen Krankheit verbundenen Kosten mit sich bringt [24]. Dennoch werden in Österreich zurzeit die Kosten für die Medikamente im Rahmen einer Therapie der Tabakabhängigkeit nicht von den Krankenkassen übernommen. In einer Kosteneffektivitätsstudie, basierend auf dem BENESCO Model (Benefits of Smoking Cessation on Outcomes Model) in fünf Europäischen Ländern, erwies sich Vareniclin sowohl als effektives als auch kostengünstiges Medikament [25]. Die Gesundheitsnutzen eines Zigarettenverzichtes setzen unmittelbar nach dem Rauchstopp ein und wirken sich langfristig bedeutend aus, wie etwa durch Absenkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz [26], Verbesserung der Lungenfunktion, Steigerung der Belastbarkeit [27], Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall sowie für Krebserkrankungen der Lunge, des Kehlkopfes, der Mundhöhle, der Speiseröhre, der Bauchspeicheldrüse und der Harnblase [28]. Basierend auf diesen erheblichen Vorteilen ist es auch allgemein anerkannt, dass Raucherentwöhnungstherapie eine kosteneffektive Interventionsmaßnahme darstellt [3, 29].

Bedeutung von Vareniclin in der Raucherentwöhnung

Vareniclin ist das erste verschreibungspflichtige Medikament, spezifisch entwickelt zur Raucherentwöhnung, das seit einem Jahrzehnt zugelassen worden ist.

Ein unabhängiger Cochrane Review kommt nach Auswertung von 4 Studien zu dem Schluss, dass die Chancen einer erfolgreichen Raucherentwöhnung mit Vareniclin etwa dreimal höher liegen als mit Placebo ($OR = 3,22$) [30]. Kürzlich ist Vareniclin auch in die britischen NICE Guidelines (National Institute of Health

and clinical Excellence) aufgenommen worden, wodurch der staatliche Gesundheitsdienst Vareniclin zur Raucherentwöhnung von Erwachsenen empfiehlt, die motiviert sind mit dem Rauchen aufzuhören [31].

Sein dualer Wirkmechanismus als partieller $\alpha 4\beta 2$ -Nikotinrezeptor-Agonist bewirkt sowohl eine Verminderung des Rauchverlangens als auch eine Linderung der Entzugssymptome und gleichzeitig eine Blockade des Belohnungs- und Verstärkungseffekts beim Rauchen. Diese multidimensionale Wirkweise stellt einen großen Vorteil in der so komplexen Therapie der Tabakabhängigkeit dar.

Es besteht noch Forschungsbedarf zur Anwendung von Vareniclin in speziellen Patientengruppen, wie etwa Schwangeren, Jugendlichen, multimorbiden oder psychisch erkrankten Personen. Auch liegen zurzeit noch keine Untersuchungen zur klinischen Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Vareniclin mit anderen Raucherentwöhnungspräparaten vor.

Die bisherigen Daten zeigen das Potential von Vareniclin die langfristigen Erfolgchancen von Rauchern in der Therapie der Tabakabhängigkeit zu verbessern und dadurch dem Fortschreiten der tabakrauchbedingten Erkrankungen und Todesfällen Einhalt zu gebieten, wobei auch die Folgen des Passivrauchens für Kinder, Familienmitglieder und anderen Nichtraucher nicht außer Acht gelassen werden sollten.

Literatur

- [1] World Health Organization ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: F17.2 Tobacco Dependence Syndrome.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2000.
- [3] Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Clinical practice guideline. Treating tobacco use and dependence. Rockville, MD, US Department of Health and Human, 2000.
- [4] Boyle P, Gandini S, Robertson C, et al. Characteristics of smokers' attitudes towards stopping: Survey of 10295 smokers in representative samples from 17 European countries. *Eur J Public Health*, 10(3 Suppl): 5-14, 2000.
- [5] Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*, 99: 29-38, 2004.
- [6] Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*, 48: 3474-3477, 2005.
- [7] Olale F, Gerzanich V, Kuryatov A, et al. Chronic nicotine exposure differentially affects the function of human $\alpha 3$, $\alpha 4$, and $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*, 283: 675-683, 1997.
- [8] Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 439-446, 2001.
- [9] Faessel HM, Smith BJ, Gibbs MA, et al. Single-dose pharmacokinetics of Varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol*, 46: 991-998, 2006.
- [10] Champix[®] Fachinformation, Stand April 2007.
- [11] Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, et al. Metabolism and disposition of Varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos*, 34: 121-130, 2006.
- [12] Faessel H, Burstein A, O'Gorman M, et al. Safety, tolerability of varenicline and digoxin or warfarin [abstract]. 11th Annual Meeting and 7th European Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco, Mar 16-20; Prague, 2005.
- [13] Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. 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*, 296: 47-55, 2006.
- [14] Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, 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*, 296: 56-63, 2006.
- [15] Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with Varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296: 64-71, 2006.
- [16] Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr, et al. A double-blind study evaluating the long-term safety of Varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin*, 23: 793-401, 2007.
- [17] Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, Varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med*, 166: 1571-1577, 2006.
- [18] FDA ALERT [2/1/2008]: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm> accessed on 01.03.2008.
- [19] EMEA Press release: European medicines agency concludes new advice to doctors and patients for Champix needed <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/59551607en.pdf> accessed on 11.03.2008.
- [20] 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*, 103: 146-154, 2007.
- [21] Hughes JR. New treatments for smoking cessation. *CA Cancer J Clin*, 50: 143-151, 2000.
- [22] Coleman T. ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support. *BMJ*, 328: 397-399, 2004.
- [23] The European Health Report. WHO regional publications, European series; No. 97, Copenhagen, 2002.
- [24] Centers for disease control and prevention: Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses - United States, 1997-2001.
- [25] Rutten-van Molken M, et al. Cost-effectiveness of Varenicline for smoking cessation in five European countries. Proceedings of the 9th European SNRT Conference, Oct 3-6; Madrid, Spain, 2007.
- [26] Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*, 33: 586-590, 1999.
- [27] Schroeder SA. What to do with a patient who smokes. *JAMA*, 294: 482-487, 2005.
- [28] Centers for Disease Control and Prevention. The surgeon general's report on the health benefits of smoking cessation executive summary - preface. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 39(RR-12): viii-xv, 1990.
- [29] Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, et al. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. *JAMA*, 278: 1759-1766, 1997.
- [30] Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of systematic reviews* 2008, issue 3. Art. No. CD006103.
- [31] Varenicline for smoking cessation, NICE technology appraisal guidance 123; July 2007.