

pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

9. März 2007

Jahrgang 28

Nummer 12/2006

Vareniclin (P. Ritzmann) 45

Wahrscheinlich dank der Bindung an nikotinsische Acetylcholinrezeptoren im Nervensystem kann Vareniclin die Entwöhnung vom Rauchen unterstützen. Die Substanz ist deutlich wirksamer als Placebo und auch wirksamer als Bupropion. Der Stellenwert von Vareniclin im Vergleich mit einer Nikotinsubstitution (z.B. Pflaster) ist jedoch noch unbestimmt.

Antidepressiva zur Entwöhnung vom Rauchen (P. Ritzmann) 47

Bupropion und Nortriptylin helfen ausstiegswilligen Raucherinnen und Rauchern, längerfristig auf das Rauchen zu verzichten. Beide Medikamente sind wahrscheinlich ähnlich wirksam wie eine Nikotin-Substitutionstherapie.

Synopsis

Vareniclin

P. Ritzmann

Vareniclin (Champix®) ist neu in der Schweiz zugelassen für die Unterstützung der Entwöhnung vom Rauchen.

Chemie/Pharmakologie

Bei Vareniclin handelt es sich um eine neu entwickelte Substanz mit einer partiell agonistischen Nikotin-Wirkung. Modell für die Entwicklung des Moleküls war das natürlich vorkommende Alkaloid Cytisin (Tabex®, in der Schweiz nicht zugelassen), das in Osteuropa seit 40 Jahren zur Unterstützung der Entwöhnung vom Rauchen verwendet wird. Für Cytisin und Vareniclin konnte gezeigt werden, dass sie sich an nikotinsische Acetylcholinrezeptoren im zentralen und peripheren Nervensystem binden. Vareniclin weist insbesondere eine starke Affinität zum Rezeptor-Subtyp $\alpha_4\beta_2$ auf, der im Gehirn in grosser Zahl vorkommt und dem eine wichtige Rolle bei Dopamin-vermittelten stimulierenden Nikotinwirkungen wie auch bei der Entstehung von Entzugssymptomen zugeschrieben werden. Einerseits wirkt Vareniclin am Rezeptor-Subtyp $\alpha_4\beta_2$ nikotin-ähnlich, andererseits verhindert es die Bindung von Nikotin an den Rezeptor.^{1,2}

Pharmakokinetik

Vareniclin wird nach oraler Einnahme fast vollständig resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden bei gesunden Versuchspersonen nach 3 bis 4 Stunden gemessen. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat wenig Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 17 bis 24 Stunden. Ein Fließgleichgewicht («steady state») der Plasmaspiegel wird bei regelmässiger Verabreichung nach etwa 4 Tagen erreicht. Vareniclin wird renal eliminiert,

zum grössten Teil (beim Menschen zu etwa 90%) in unveränderter Form. Mehrere Metaboliten wurden nachgewiesen, wobei im Einzelnen nicht bekannt ist, ob und wie stark diese pharmakologisch aktiv sind und welche Enzyme bei ihrer Entstehung beteiligt sind. Ein Einfluss auf das hepatische Zytochrom-P450-System konnte nicht nachgewiesen werden.^{2,3}

Klinische Studien

647 gesunde, ausstiegswillige Raucherinnen und Raucher erhielten in einer Doppelblindstudie für 12 Wochen Placebo, zweimal 0,5 mg oder zweimal 1 mg Vareniclin täglich. Jeweils bei der Hälfte der mit Vareniclin Behandelten wurde die Dosis über die Dauer einer Woche langsam auf die Zieldosis gesteigert, die andere Hälfte erhielt von Beginn weg die ganze Dosis. In den Vareniclingruppen blieben bis zu einem Jahr nach Therapiebeginn signifikant mehr Personen abstinent als in der Placebogruppe. Unter der höheren Dosis waren es 22%, unter der niedrigeren 19% und in der Placebogruppe 4%. Unter der niedrigeren Dosis und wenn die Dosis allmählich gesteigert wurde, kam es seltener zu Übelkeit.⁴

In einer anderen Studie wurde untersucht, ob ein zweiter Behandlungszyklus von nochmals 12 Wochen einen zusätzlichen Nutzen erbringt. 1'927 Rauchende erhielten zuerst offen für 12 Wochen Vareniclin. 1'210 (63%), die während dieser Zeit abstinent geblieben waren, erhielten anschliessend im Doppelblindverfahren für 12 weitere Wochen Vareniclin (zweimal täglich 1 mg) oder Placebo. Ein Jahr nach Studieneintritt waren in der Vareniclingruppe 44% abstinent geblieben, verglichen mit 37% in der Placebogruppe (Unterschied statistisch signifikant).⁵

Insgesamt wurden in sechs placebokontrollierten Studien 4'924 Personen untersucht, wovon etwa die Hälfte mit Vareniclin behandelt wurde. Gemäss einer Meta-Analyse fand sich zusammengefasst eine etwa dreifach erhöhte Chance, nach einer Behandlung mit zweimal täglich 1 mg Vareniclin über ein Jahr abstinent zu bleiben als in den Placebogruppen (gepoolte «odds ratio» 3,22; 95%-Vertrauensintervall 2,43 bis 4,27). Die durchschnittlichen Abstinenzrate ein Jahr nach Studieneintritt betrug 21% gegenüber 8%.⁶