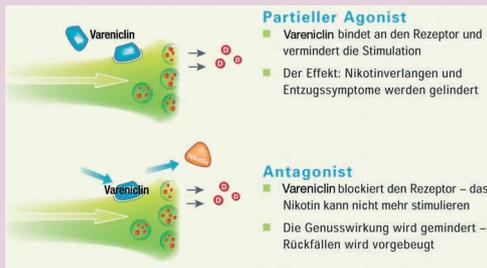


Wirkmechanismus von Vareniclin

Vareniclin ist ein Nikotin-freies Medikament, das sich durch einen innovativen Wirkmechanismus auszeichnet. Als partieller Agonist bindet die Substanz wie Nikotin hochspezifisch an den $\alpha 4\beta 2$ -Acetylcholinrezeptor. Hier entfaltet Vareniclin einen dualen Wirkansatz:

- Die agonistische Komponente stimuliert den Rezeptor, so dass Dopamin freigesetzt wird. Dadurch werden das Verlangen nach Nikotin und die typischen Nikotin-Entzugssymptome während der Raucherentwöhnung reduziert.
- Die antagonistische Wirkung blockiert die Bindung von Nikotin an den Rezeptor. Dieser Mechanismus schwächt das nikotinvermittelte Belohnungsgefühl ab.



Psychologische Maßnahmen nicht vergessen

Erhalten Patienten, die motiviert sind, das Rauchen aufzugeben, zusätzlich psychologische Unterstützung, so sind die Erfolgsaussichten des Rauchstopps besser. Aus diesem Grund sollte die Pharmakotherapie mit Vareniclin nicht isoliert durchgeführt werden, sondern sie ist in ein verhaltenstherapeutisches Gesamtkonzept eingebettet. Medikamente können lediglich das physische Verlangen nach Nikotin beeinflussen, nicht jedoch externe Faktoren ändern, die das Abhängigkeitsverhalten auslösen. Dazu gehören z.B. Stress, Gewohnheiten wie die Tasse Kaffee, oder das Arbeitsumfeld. Durch Programme zur Verhaltensänderung kann der abstinenzwillige Raucher seinen Lebensstil ändern. Mit diesem Ansatz werden die Erfolgchancen erheblich verbessert: Währenddessen bei einer alleinigen medikamentösen Therapie Langzeit-Abstinenzen von 10% erreicht werden, kann dieser Prozentsatz durch die Kombination mit einer Verhaltenstherapie auf 30% gesteigert werden⁴. Daher sollte jeder Patient, der Vareniclin einnimmt am sogenannten Life Rewards[®]-Programm teilnehmen. Dieses computergestützte Programm mit zahlreichen interaktiven Möglichkeiten begleitet den Raucher 16 Wochen lang. Täglich erhält er nach dem Einloggen informative und motivierende Nachrichten auf einer persönlichen Internetseite. Kleine Aufgaben sollen den Raucher vom auftretenden Verlangen abhalten und den Tagesablauf weniger an Zigaretten ausrichten.

NEUE MÖGLICHKEITEN UND CHANCEN

Raucherentwöhnung

Jeder zweite HIV-Patient raucht. Angesichts des erhöhten kardiovaskulären Risikos dieser Patienten ist Raucherentwöhnung somit ein wichtiges Thema. Medikamente können die Chancen auf eine erfolgreiche Entwöhnung erhöhen. Mit Vareniclin (Champix[®]), das seit März zur Verfügung steht, wurden in Verbindung mit einem Verhaltensprogramm die bislang höchsten kurz- und langfristigen Abstinenzraten erreicht.

Wie bei anderen Suchterkrankungen sind auch die langfristigen Abstinenzquoten beim Nikotinabusus gering. Die meisten Raucher haben bereits mehrere gescheiterte Versuche zum Aufhören hinter sich. Beendet der Raucher allein mit Willenskraft seine Sucht, was als „kalter Entzug“ bezeichnet wird, so betragen die Abstinenzraten nach 12 Monaten nur 3-5%. Auch die häufig angebotenen Hypnosesitzungen oder die Ohrakupunktur bieten langfristig keinen Vorteil im Vergleich zum kalten Entzug, zumindest liegen hierzu keine Untersuchungen vor.

PFLASTER HELFEN

Die Nikotinersatztherapie hat sich in zahlreichen Studien als signifikant wirksamer erwiesen als der kalte Entzug. Eine Substitution ist in Form von Pflastern, Kaugummi oder als Nasal-Spray möglich. Nach einem Jahr mit dieser Methode sind noch ca. 11% der Patienten rauchfrei.

Ähnlich wirksam sind verschiedene Formen der Verhaltenstherapie, die entweder in Form einer Gruppentherapie (z.B. Raucherentwöhnungsgruppen) oder als individuelle kognitive Verhaltenstherapie durchgeführt werden kann. Hier sind nach einem Jahr noch 13% der Patienten rauchfrei.

MEDIKAMENTE GEGEN RAUCHEN

Die bisher erfolgreichste Methode zum Rauchstopp bestand in der Verabreichung des Antidepressivum Bupropion (Zyban[®]), das in Deutschland auch zur Raucherentwöhnungstherapie zugelassen ist. Unter Therapie mit Bupropion sind nach einem Jahr noch 16% der Patienten rauchfrei. Der

Wirkmechanismus ist nicht genau bekannt, vermutlich unterdrückt die Substanz das Rauchverlangen durch eine zentrale Wiederaufnahmehemmung von Dopamin. Therapie-limitierend können die Nebenwirkungen der Substanz sein, am häufigsten Schlafstörungen und Mundtrockenheit, aber auch Zittern, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerz, Schwindel und Blutdruckanstiege, wobei zum Teil auch der Nikotinentzug selbst diese Symptome verursachen kann.

Der Wirkstoff Rimonabant (Accomplia[®]) greift in das körpereigene Cannabinoid-System ein und vermittelt seine Wirkung über eine Hemmung von Cannabinoid-Rezeptoren des Subtyps CB1. Er wurde 2006 zur Behandlung der Adipositas zugelassen. In der STRATUS-US Studie konnte damit nach 10 Wochen die Rauchabstinenz im Placebovergleich nach vier Wochen verdoppelt werden, allerdings erbrachte die STRATUS-Europe Studie keine Überlegenheit im Placebovergleich. Insofern erhielt das Arzneimittel weder von der Europäischen, noch von der Amerikanischen Behörde eine Zulassung zur Raucherentwöhnung.

NEU: VARENICLIN

Vareniclin wurde als erster Wirkstoff speziell für die Raucherentwöhnung entwickelt. In Studien wurden bislang die höchsten langfristigen Abstinenzquoten von 23% nach einem Jahr erreicht. Medikamentöse Unterstützung beim Rauchstopp benötigen vor allem starke Raucher, da sie besonders unter Entzugssymptomen leiden. Empfehlenswert ist stets die Kombination mit einem verhaltenstherapeutischen Programm.

Die Wirksamkeit von Vareniclin wurde in drei großen klinischen Phase-3-Studien mit rund 4.000 Raucher gegen Placebo und Bupropion geprüft. Zwei doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte und multizentrische Studien^{1,2} wurden mit identischem Design über 52 Wochen durchgeführt.

LANGFRISTIGE ABSTINENZ

Primärer Studienendpunkt war die kontinuierliche Rauchabstinenz während der letzten vier Wochen der Behandlung (Woche neun bis 12). Sekundäre Endpunkte waren die kontinuierliche Rauchabstinenz im Nachbeobachtungszeitraum (Wochen neun bis 24 und neun bis 52). Zusätzlich prüfte man, wie sich die Behandlung mit Vareniclin im Vergleich zu Placebo auf eine Gewichtszunahme bei Studienteilnehmern auswirkte, die erfolgreich das Rauchen aufgehört hatten.

Die Dauer der aktiven Behandlung betrug 12 Wochen. Daran schloss sich eine behandlungsfreie Nachbeobachtungsphase von weiteren 40 Wochen an.

OBJEKTIV: CO-MESSUNG

Alle Studien zeigten, dass mit Vareniclin signifikant höhere Raucherentwöhnungsraten am Ende des Behandlungszeitraums nach 12 Wochen und signifikant höhere kontinuierliche Langzeitabstinenzraten (1 Jahr) erreicht wurden. Die völlige Abstinenz von Tabak wurde durch eine Kohlenmonoxid-Messung objektiv evaluiert.

JEDER VIERTE SCHAFFT ES

Die Ergebnisse der beiden Studien waren fast identisch (Abb. 1): Waren bei Einnahme von Vareniclin 43,9% (bzw. 44% in der Studie von Gonzales et al.) der Teilnehmer abstinent, so betrug dieser Prozentsatz in der Bupropion-Gruppe 29,8% (bzw. 29,5%), in der Placebogruppe dagegen nur 17,6% (17,7%). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsmethoden waren statistisch hochsignifikant (jeweils $p < 0,0001$). Nach einem Jahr lagen die Abstinenzraten bei

Therapie mit Vareniclin bei 23% (bzw. 21,9%) gegenüber 14,6% (16,1%) bei Behandlung mit Bupropion und 10,3% (8,4%) in der Placebogruppe (Abb. 2).

HARTNÄCKIGE RAUCHER EVENTUELL LÄNGER BEHADELN

Eine weitere Studie³ mit 1.927 Teilnehmern untersuchte die Wirksamkeit einer verlängerten Behandlung mit Vareniclin. Hierzu wurden abstinenter Teilnehmer der ersten 12-wöchigen Therapiephase ausgewählt und doppelblind weitere 12 Wochen lang mit Vareniclin versus Placebo behandelt. Auch in dieser Studie waren die Abstinenzraten unter der verlängerten Verum-Therapie sowohl nach Ende der Behandlung, als auch in der Langzeit-Beobachtung signifikant besser als unter Placebo.

VERTRÄGLICHKEIT

Insgesamt wurde die Therapie mit Vareniclin gut vertragen, Studienabbruchraten lagen im Placebobereich. Allerdings kommt es bei ca. 30% aller Patienten in der Anfangsphase zu Übelkeit, der häufigsten Nebenwirkung (Tab. 1). Sie ist jedoch meist schwach ausgeprägt und klingt häufig im Lauf der Behandlung ab.

Weitere Nebenwirkungen (>10% der Patienten) waren Kopfschmerz und abnorme Träume und Schlafstörungen, wie sie auch häufig beim Rauchstopp ohne medikamentöse Unterstützung beobachtet werden. Auch die Gewichtszunahme nach dem Rauchstopp lag im Placebobereich.

Dr. Susanne Kammerer, Kirchheim

Literatur

- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al., for the Varenicline Phase 3 Study Group: 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
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al., for the 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. 2006;296:47-55
- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al., for the Varenicline Phase 3 Study Group: Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:64-67
- Hughes, J. New Treatments in Smoking Cessation. CA Cancer J Clin 2000; 50: 143-151

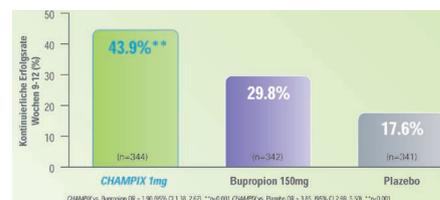


Abb. 1: Erfolgsraten eines Nikotinverzichts nach 12 Wochen¹

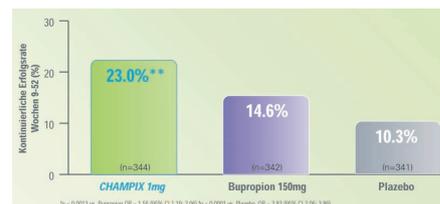


Abb. 2: Langfristige Erfolgsraten eines Nikotinverzichts nach einem Jahr¹

Unerwünschte Ereignisse	Vareniclin (in %)	Placebo (in %)
Übelkeit	28,6	8,8
Leicht	71,5	84,5
Mittel	24,7	11,3
Schwer	3,8	4,2
Schlaflosigkeit	13,8	12,8
Ungewöhnliche Träume	12,4	4,5
Kopfschmerzen	10,2	10,6

Tab. 1: Unerwünschte Ereignisse in den Studien, die mit Vareniclin durchgeführt wurden

Praktische Vorgehensweise bei der Therapie

Der Patient sollte ein Datum festlegen, ab dem er nicht mehr raucht. Die Behandlung mit Vareniclin muss ein bis zwei Wochen vor diesem Datum begonnen werden.

Zu Therapiebeginn wird die Dosis innerhalb einer Woche auftitriert, was die Übelkeit minimiert. Tag 1-3: 1 x 0,5 mg/d, Tag 4-7: 2 x 0,5 mg/d, Tag 8-Therapieende: 2 x 1 mg/d. Die Einnahme der Filmtabletten kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Bei starker Übelkeit kann die Dosis reduziert werden. Vareniclin hat in vitro keinen Einfluss auf das Cytochrom-P-450-System gezeigt.

Vareniclin ist verschreibungspflichtig, aber nicht erstattungsfähig, d.h. der Patient muss das Medikament selbst bezahlen. Die Starterpackung für die ersten zwei Wochen kostet ca. 55,- €. Die 2-Wochen- bzw. 4-Wochen-Folgepackung kostet ca. 55,- € bzw. 100,- €. Üblicherweise beträgt eine Behandlungseinheit 12 Wochen.

Kein Grund für Nihilismus!

Die „Droge“ Arzt wirkt auch beim Rauchausstieg. Allein der kurze Ratschlag, das Rauchen zu beenden, ist bereits sehr effektiv: Die Abstinenzwahrscheinlichkeit erhöht sich Studien zufolge hierdurch um etwa 33%.