

Weitere Informationen : Vareniclin

Vareniclin (Champix®) ist strukturell von Cytisin abgeleitet – einem Alkaloid, das in Goldregen (Cytisus Laburnum) vorkommt und ebenfalls zur Raucherentwöhnung eingesetzt wird – und seit 2006 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen. Dieser Wirkstoff, der derzeit leider nicht mehr weltweit erhältlich ist, wirkt als partieller Agonist auf die $\alpha 4\beta 2$ -Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors, hauptsächlich im mesolimbischen System (9). Dieser Mechanismus trägt dazu bei, die durch Nikotin ausgelöste Nikotinfreisetzung im Nucleus accumbens (nucleus accumbens septi) zu verringern, wodurch sowohl die positive Verstärkung bei aktiv rauchenden Personen und das Verlangen bei Patient:innen, die mit dem Rauchen aufgehört haben, reduziert werden. Vareniclin weist zudem eine geringe agonistische Affinität zum serotonergen 5-HT_{3A}-Rezeptor auf – ein Effekt, der möglicherweise zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Übelkeit beiträgt (10).

Nach oraler Einnahme wird Vareniclin vollständig resorbiert (Bioverfügbarkeit > 90 %) im Magen-Darm-Trakt und eine maximale Plasmakonzentration wird etwa 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Es wird schnell im Körper verteilt und bindet nur schwach an Plasmaproteine. Abgesehen von vier klinisch nicht relevanten Stoffwechselwegen (Metaboliten, die weniger als 10 % der ursprünglichen Dosis ausmachen) wird Vareniclin nicht in nennenswertem Umfang in der Leber metabolisiert. Mehr als 90 % der verabreichten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden (11). Vareniclin hat eine Halbwertszeit von 24 bis 33 Stunden, die sich bei Patient:innen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) auf durchschnittlich 56 Stunden verlängert. Entsprechend dieser verlängerten Halbwertszeit ist die Exposition gegenüber Vareniclin (definiert als die Fläche unter der Kurve) bei Patient:innen mit schwerer Niereninsuffizienz etwa doppelt so hoch wie bei gesunden Patient:innen, was eine Dosisreduktion erforderlich macht (12). Bei Patient:innen mit mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 und ≤ 50 ml/min) ist die Exposition gegenüber Vareniclin um den Faktor 1,5 erhöht. Diese Erhöhung wird jedoch als klinisch nicht bedeutsam angesehen, sodass für diese Patient:innengruppe keine Dosisanpassung empfohlen wird (13).

Vareniclin unterliegt keinen klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Warfarin, Digoxin, Cimetidin oder Bupropion (Wellbutrin®), die alle im Rahmen der Zulassungsverfahren prospektiv für die untersucht wurden (11). Aufgrund der überwiegend renalen Elimination

sind klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Molekülen, die die Aktivität von CYP450 beeinflussen (Induktoren wie Carbamazepin oder Inhibitoren wie Paroxetin), unwahrscheinlich.

Mit einer Abbruchrate von 9,5 % unter Vareniclin vs. 8,2 % unter Placebo erscheint Vareniclin in randomisierten klinischen Studien insgesamt gut verträglich. Die häufigste Nebenwirkung ist Übelkeit (29 % vs. 9,1 % in der Placebogruppe), die typischerweise in leichter bis mittlerer Ausprägung innerhalb von 6 Tagen nach Beginn der Behandlung auftritt, im Median 10 Tage anhält und in 2,5 % der Fälle zum Studienabbruch führte. Weitere häufig beobachtete Nebenwirkungen sind abnorme Träume (11,7 % vs. 4,5 % in der Placebo-Gruppe), sowie Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit, die im Gegensatz zur Übelkeit mit einer vergleichbaren Häufigkeit wie unter Placebo auftreten (etwa 14 % vs. 12 % in der Placebo-Gruppe) (14).

Es ist zu beachten, dass die oben genannten Nebenwirkungen aus klinischen Studien stammen, in denen Personen mit psychiatrischen Vorerkrankungen ausgeschlossen wurden - einer bei Rauchenden sehr häufige Bevölkerungsgruppe. Basierend auf Post-Marketing-Daten haben verschiedene Gesundheitsbehörden im Jahr 2007 eine Warnung vor neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wie Verhaltensänderungen, Unruhe und Suizidgedanken ausgesprochen und verschreibenden Ärzten zur Vorsicht bei der Einführung dieser Behandlung bei psychiatrischen Patient:innen geraten. Obwohl mehrere Pharmakovigilanzanalysen durchgeführt wurden, konnte die Inzidenz solcher Ereignisse nicht zuverlässig bestimmt werden und sind daher mit Vorsicht zu interpretieren sind. Unter Einbeziehung von Daten aus den USA und Großbritannien wurden zwischen 2006 und 2007 bei Patienten, die über einen Zeitraum von 20 Monaten behandelt wurden, 227 Fälle von Suizidversuchen und/oder -gedanken dokumentiert (15). Laut FDA wurden bei vergleichbarer Methodik 116 Fälle von Suizidgedanken und 37 Suizidversuche berichtet – signifikant mehr als unter Bupropion (46 Fälle von Suizidgedanken und 29 Suizidversuche) (16). Eine weitere Analyse mit Daten bis 2010 Patient:innen, die mit Vareniclin (n = 2925), Nikotinersatzpräparaten (n = 95) oder Bupropion (n = 229) behandelt wurden, ergab ein erhöhtes Risiko unter Vareniclin (OR 8,4; 95 % KI: 6,8–10,4) (17).

Vier retrospektive Analysen von Verschreibungsdatenbanken konnten die obengenannten Beobachtungen nicht bestätigen. So zeigte eine britische Studie mit 10'973 Patient:en umfasste, die mit Vareniclin, 63'265 mit Nikotinersatzpräparaten und 6422 mit Bupropion 2 Jahre behandelt wurden, Rückfallraten von 0,5 %, 0,8 % und 0,5 % für die drei Behandlungen (18). Eine weiterführende Analyse derselben Datenbasis, welche

Störfaktoren kontrollierte, fand keine signifikanten Unterschiede (Rückfallraten: 0,08 %, 0,09 % bzw. 0,06 %) (19). Daten aus den USA, die Vareniclin mit transdermalem Nikotinersatz verglichen, zeigten keinen Anstieg von Hospitalisationen aufgrund neuropsychiatrischer Nebenwirkungen. In dieser Studie wurden 5 Suizidversuche dokumentiert, 2 unter Vareniclin und 3 über Nikotinersatz (20, 21). Auch dänische Daten von 17.935 Patient:innen, mit Vareniclin im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgematchten Bupropion-Gruppe zeigten keine Unterschiede hinsichtlich psychiatrischer Nebenwirkungen (0,22 % bzw. 0,26 %) und keine Einweisungen in psychiatrische Notaufnahmen oder stationäre Behandlungen (22).

Eine Post-hoc-Analyse von 10 doppelblinden, randomisierten klinischen Studien identifizierte keine Fälle von Suizidgedanken i (23). In offenen Studien traten zwei Fälle von Suizidgedanken auf, die von den Autoren jedoch aus methodischen Gründen ausgeschlossen wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie suizidales Verhalten sehr selten sind. Daher sind sie in verschiedenen klinischen Studien nur schwer zu erfassen. Die Gesamtheit der retrospektiven Daten legt nahe, dass Vareniclin kein höheres Risiko für psychiatrische Ereignisse birgt als andere zugelassene Behandlungen zur Raucherentwöhnung.

Referenzen

9. 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(10):3474-7.
10. Lummis SC, Thompson AJ, Bencherif M, Lester HA. Varenicline is a potent agonist of the human 5-hydroxytryptamine₃ receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;339(1):125-31.
11. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(12):799-816.
12. Information sur les médicaments: Swissmedic; [Available from: <https://www.swissmedicinfo.ch/>.
13. Potts LA, Garwood CL. Varenicline: the newest agent for smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(13):1381-4.
14. Nides M, Glover ED, Reus VI, Christen AG, Make BJ, Billing CB, Jr., et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav.* 2008;32(6):664-75.
15. Furberg TJMMRCCD. Strong Safety Signal Seen for New Varenicline Risks: Institute for Safe Medication Practices [Available from: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-01/2007Q4.pdf>.
16. Kuehn BM. Studies linking smoking-cessation drug with suicide risk spark concerns. *Jama.* 2009;301(10):1007-8.
17. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltsberger JT, Singh S. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One.* 2011;6(11):e27016.
18. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *Bmj.* 2009;339:b3805.
19. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *Bmj.* 2013;347:f5704.
20. Meyer TE, Taylor LG, Xie S, Graham DJ, Mosholder AD, Williams JR, et al. Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction.* 2013;108(1):203-10.
21. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry.* 2013;170(12):1460-7.

22. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction*. 2013;108(7):1336-43.
23. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf*. 2010;33(4):289-301.