

## Raucherentwöhnung

# Vareniclin: Partieller Nikotin-Rezeptoragonist

Mit Vareniclin ist seit März 2006 ein weiteres Raucherentwöhnungsmittel mit neuem Wirkprinzip auf dem Markt. Es verbessert die Abstinenzraten gegenüber Placebo oder Bupropion. Da Vergleiche mit Nikotinersatzstoffen fehlen, kann der Stellenwert nicht beurteilt werden.

Medikamente spielen nur eine untergeordnete Rolle bei der Raucherentwöhnung. Nikotinersatzstoffe sind dann Mittel der Wahl. Sie sind in vielen Applikationsarten und Dosisstärken erhältlich. Die Nikotinersatztherapie hat eine positive Nutzen-Schaden-Bilanz, die 1-Jahres-Abstinenz liegt allerdings maximal 10 Prozent über Placebo. Die mittelfristige Erfolgsquote kann bis 30 Prozent betragen, wenn sie zusammen mit Entwöhnungsprogrammen angewandt wird. Das als Antidepressivum entwickelte Bupropion ist ebenfalls zur Raucherentwöhnung zugelassen. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme im mesolimbischen System. Bupropion wirkt nicht besser als Nikotinersatzstoffe, ist aber mit einer Häufung schwerer Nebenwirkungen belastet, darunter Krampfanfälle und Todesfälle. Wegen der negativen Nutzen-Schaden-Bilanz sollte es vermieden werden.

## Entzugserscheinungen werden gemindert

Die suchterzeugende Eigenschaft von Nikotin wird vermutlich über agonistische Wirkungen am  $\alpha 4\beta 2$ -Subtyp der neuronalen Nikotin-Acetylcholin-Rezeptoren ausgelöst, wodurch die mesolimbische Dopamin-Freisetzung erhöht wird. Vareniclin ist ein partieller, hochselektiver Agonist an diesem Rezeptor-Subtyp. Es blockiert die Rezeptor-Bindung von Nikotin, imitiert aber gleichzeitig die Nikotinwirkung und löst eine gemäßigte, protrahierte Freisetzung von Dopamin aus. Als Agonist vermindert Vareniclin die Entzugserscheinungen bei Raucherentwöhnung, als Antagonist schwächt es die Nikotin-Effekte ab.

## Studienlage

Ein aktuelles Cochrane-Review über partielle Nikotin-Rezeptoragonisten zur Raucherentwöhnung schloss sechs Studien zu Vareniclin ein. In allen wurde der Nikotin-Rezeptoragonist mit Placebo verglichen, drei waren dreiarbig angelegt und führten auch einen Arm gegen Bupropion mit. Eingeschlossen wurden gesunde Erwachsene, die durchschnittlich 20 bis 23 Zigaretten pro Tag rauchten. Der mittlere Fagerström-Score (zur Bestimmung der Nikotinabhängigkeit; Werte zwischen 0 und 10 möglich) lag zwischen 5,3 und 5,5. Insgesamt wurden 2.451 Patienten mit Vareniclin, 1.675 mit Placebo und 798 mit Bupropion behandelt.

## Studien ergaben signifikante Ergebnisse

In beiden Dosisfindungsstudien über sechs bzw. zwölf Wochen waren 0,5 mg zweimal täglich so effektiv wie zweimal 1 mg; dennoch wurden alle anderen Vareniclin-Studien mit zweimal 1 mg pro Tag durchgeführt. Die beiden Zulassungsstudien über zwölf Wochen waren vom Aufbau weitgehend identisch. Untersucht wurde die kontinuierliche Abstinenz in den letzten vier Wochen der aktiven Behandlungsphase. Sie betrug in beiden Studien identisch 44 Prozent unter Vareniclin, 30 Prozent unter Bupropion und 18 Prozent unter Placebo; der Unterschied zwischen Vareniclin und Bupropion und Placebo war jeweils signifikant. Auch die kontinuierliche Abstinenzrate bis zur Woche 52 war unter Vareniclin (22-23 Prozent) höher als unter Bupropion (14-16 Prozent) oder Placebo (8-10 Prozent). Die Daten der beiden Studien ähneln sich so sehr, dass die FDA zwischenzeitlich Manipulationen vermutet. Eine weitere Studie begann mit einer offenen Gabe von Vareniclin über zwölf Wochen für alle Raucher; die abstinenten erhielten dann randomisiert weiter Vareniclin oder Placebo. 44 Prozent der ehemaligen Raucher blieben bis zur Woche 52 abstinent gegenüber 37 Prozent unter Placebo; der Unterschied war knapp statistisch signifikant. Die meta-analytische Auswertung im Cochrane-Review ergab für die kontinuierliche Abstinenz nach 52 Wochen eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo (Odds

Ratio 3,22) und Bupropion (Odds Ratio 1,66). Eine weitere, bisher unveröffentlichte Studie mit Vareniclin ging in die Auswertung der Sicherheit über 52 Wochen angelegt war und keine Daten zur kontinuierlichen Abstinenz erfasste. Als häufigste Nebenwirkungen wurden unter Vareniclin Übelkeit (28-52 Prozent), Schlafstörungen (14-35 Prozent) und abnorme Träume (10-23 Prozent) berichtet. Die Studien lassen vermuten, dass es sich um vorübergehende dosisabhängige Nebenwirkungen handelt. Immerhin brachen 13 Prozent der Raucher aufgrund von Nebenwirkungen die Behandlung ab. Zu den schwerwiegenden Störwirkungen, die als möglicherweise oder wahrscheinlich durch Vareniclin ausgelöst betrachtet wurden, zählten Vorhofflimmern, transitorische ischämische Attacken, Brustschmerzen und beidseitige Katarakte.

## Größere Erfolge durch Rauchverbote

Mindestens sieben Raucher müssen mit Vareniclin behandelt werden, damit einer nach einem Jahr noch kontinuierlich abstinent ist; bei Bupropion sind es in diesen direkten Vergleichen mindestens dreizehn. Ob Vareniclin gegenüber Nikotinersatzstoffen Vorteile bietet, bleibt durch kontrollierte Studien zu klären. Nach indirekten Vergleichen bietet es keine Vorteile, ist aber zweibis dreifach teurer. Der marginale Nutzen wird nur erreicht, wenn begleitend Motivationshilfe und psychologische Unterstützung angeboten werden. Konsequente Rauchverbote, z.B. am Arbeitsplatz und in Gaststätten, Tabaksteuererhöhungen und regelmäßige Massenkampagnen, scheinen einen deutlich größeren Erfolg zu haben. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat bereits eine Beschlussvorlage erarbeitet, nach der Vareniclin – wie andere Raucherentwöhnungsmittel – von der Erstattungsfähigkeit durch gesetzliche Kassen ausgeschlossen werden soll.

Isabel Püntmann, Dr. Hans Wille,  
Institut für Klinische Pharmakologie,  
Klinikum Bremen-Mitte, Bremen