

Vareniclin – et nyt middel til rygestop

Ledende overlæge Philip Tønnesen

Gentofte Hospital, Lungemedicinsk Afdeling

Resume

Vareniclin er et nyt farmakon til rygeafvænning. Det nedsætter rygetrang ved rygeophør ved at binde sig (partiel agonist) specifikt til alfa₄-beta₂-nikotinreceptorerne i hjernen. Vareniclin i 12 uger er effektivt til rygeophør og mere effektiv end bupropionSR efter tre måneder. I alle studier blev vareniclinbehandlingen kombineret med ugentlig rådgivning og støtte. Bivirkningerne var milde og bestod i forbigående kvalme hos lidt mindre end en tredjedel. Vareniclin kan anvendes til rygeophør, hvis nikotinprodukter ikke har virket eller ikke findes velegnede.

Vareniclin er udviklet fra cytosin i guldregn og er et specifikt farmakon til rygeophør. Vareniclin binder sig specifikt til alfa₄-beta₂-nikotinreceptorerne i hjernen og virker som en partiel agonist, hvorved såvel abstinenssymptomer som rygetrang nedsættes, men den virker desuden som en antagonist ved fysisk at forhindre nikotin fra cigaretter i at binde sig til receptorerne, hvorved nydelsen ved rygning formindskes. Vareniclin virker i mindre grad agonistisk på 5-HT₃-receptoren (udløser kvalme), men påvirker derudover ikke andre receptorer [1, 2].

Vareniclin absorberes hurtigt og fuldstændigt uafhængigt af samtidig fødeindtagelse, idet maksimumplasmakonzentrationen opnås på 3-4 timer, proteinbindingen er <20%, og stoffet passerer blod-hjerne-barrieren. *Steady-state*-plasmakonzentration opnås efter ca. fire døgn. Plasmahalveringstiden er ca. 24 timer, og stoffet udskilles ca. 95% uomdannet renalt hovedsageligt via glomerulær filtration, men også gennem aktiv tubulær sekretion via den humane organiske kationtransporter OCT2 [2].

Vareniclin blev anvendt i 12 uger i to store (n=1.025 og n=1.027), veludvalgte studier med rygere (>9 cigaretter dagligt), der i gennemsnit røg 21-22 cigaretter/dag (Figur 1), [3, 4]. Vareniclin fandtes mere effektivt end placebo og bupropionSR med et års kontinuerlig ophørsrate på 22% (og 23%) for vareniclin, 16% (og 15%) for bupropionSR og 8% (og 10%) for placebo. Odds-ratio for vareniclin over for placebo var 2,7 og 3,1, hvilket er højere end for bupropionSR og nikotinprodukter. Vareniclin var signifikant mere effektivt end bupropionSR efter 12 uger med tendens til samme effekt efter 12 måneder (p=0,004 og 0,057).

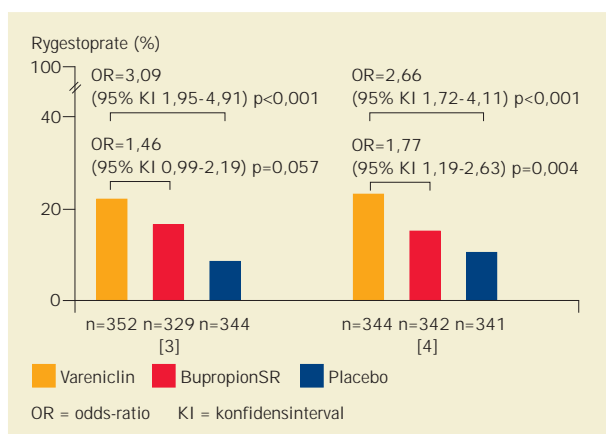
I et åbent fasestudie med 1.927 rygere med tre måneders behandling med vareniclin og rådgivning fandt man efter 12 uger en meget høj ophørsrate på 64% [5]. Yderligere 12

ugers behandling med vareniclin eller placebo til de rygere (n=1.210), der ikke røg efter tre måneder, øgede ophørsraten efter et halvt år (71% vs. 50%) og i mindre grad efter et år (44% vs. 37%).

I et nyligt publiceret Cochrane-*review* inkluderede man yderligere tre studier, og man bekræftede ovennævnte effekt, idet odds-ratio for 12 måneders rygestop med vareniclin mod placebo var 3,22 (95% konfidensinterval (KI): 2,43-4,27) og med vareniclin mod bupropion 1,66 (95% KI: 1,28-2,16) [6].

I alle undersøgelserne er vareniclinbehandlingen kombineret med ugentlige møder med rådgivning og støtte. I ovennævnte vareniclinforsøg var der i de første 12 uger ugentlige individuelle konsultationer, som inkluderede mindre end ti minutters rådgivning om rygestop ved hvert besøg. Dette adskiller sig ikke fra en række andre forsøg med nikotinerstatningsprodukter (NRT) og bupropion. For NRT var den relative effekt mellem NRT og placebo nogenlunde uafhængig af den supplerende rådgivning, mens den absolutte ophørsrate steg parallelt med antal besøg og varighed af de enkelte besøg. Om det samme er gældende for vareniclin vides ikke. Forsøg med vareniclin kombineret med få korte besøg i almen praksis er derfor ønskværdigt.

Bivirkninger i alle udførte studier var mild til moderat kvalme, ofte forbigående i de første uger (32%), opkastninger (5%), søvnbesvær (19%) og abnorme drømme (14%). Der er ikke rapporteret om nogen alvorlige bivirkninger. Hovedpine og søvnløshed forekom med samme hyppighed i vareniclin- som i placebo-grupperne og skyldes sandsynligvis virkningen af rygeophør per se. Ca. 10% stoppede behandlingen pga. bivirkninger i alle tre grupper, heraf ca. 3% pga. kvalme. Vareniclin har modsat nikotinprodukter og bupropionSR ingen effekt på vægtstigningen efter rygeophør. Med hensyn til bi-



Figur 1. Kontinuerligt rygeophør i to studier efter et år med vareniclin, bupropionSR og placebo i 12 uger [3, 4].

virkningerne rapporterede knap en tredjedel af de deltagere, der fik vareniclin, om forbigående kvalme, men det var ikke noget, der generede dem i dagligdagen. En mindre del rapporterede om abnorme drømme, men ikke i en grad, der syntes at genere dem. Bivirkningerne fra vareniclin syntes således ikke at være af væsentlig klinisk betydning. Der blev ikke rapporteret om nogen alvorlige bivirkninger under anvendelsen af vareniclin, og der er stort set ingen kontraindikationer.

Cimitidin nedsætter udskillelsen af vareniclin med ca. 30% i nyrerne via den humane organiske kationstransporter OTC2, men dette kræver ingen dosisændring [2]. Ved kreatinin-*clearance* < 30 ml/min bør vareniclinosis halveres. Der er ikke andre betydelige farmakainteraktioner eller kontraindikationer. I rotte- og kaninforsøg er der ikke observeret nogen skader på fostre, men vareniclin er ikke anvendt til gravide kvinder eller til børn under 18 år. Påvises graviditet under behandlingen seponeres vareniclin.

I klinisk praktisk anvendes der først et NRT, fordi disse er de mest velundersøgte lægemidler til rygeafvænnning og kun har milde og forbigående bivirkninger, er lettilgængelige (receptfrit), er afprøvet i almen praksis, er fundet virksomt hos både raske og syge rygere, er fundet effektivt både med og uden ledsagende støtte og er det billigste valg. Har rygeren anvendt et nikotinprodukt før uden effekt, eller foretrækker rygeren og/eller lægen ikke et nikotinprodukt, anbefales vareniclin eller bupropion [7]. Der foreligger endnu ikke publicerede sammenlignende undersøgelser med vareniclin versus nikotinprodukter. Samlet bl.a. ud fra effekt, bivirkningsprofil, kontraindikationer og sikkerhed bør vareniclin foretrækkes frem for bupropion.

I Ugeskrift for Læger [8] har journalist *Nina Vinther Andersen* kritiseret vareniclin ud fra en leder i JAMA [9], som blev publiceret samtidig med de tre store originalartikler om vareniclin. I *Nina Vinther Andersens* referat af lederen fra JAMA fremlægges stort set kun de negative synspunkter fra lederen, og nogle af de refererede kritikpunkter kan fortolkes på flere måder. Med hensyn til at generalisere den daglige anvendelse af vareniclin ud fra de tre store studier er det anført, at der kun blev inkluderet »raske« rygere i forsøgene. Ja, men det er også tilfældet i de fleste rygeafvænningsforsøg med andre midler som NRT og bupropion. »Raske« rygere udgør størstedelen af rygerne, og vi fik da også inkluderet ca. 250 rygere på vores afdeling i et af ovennævnte forsøg efter en enkelt avisannonce. Det er normal procedure at afprøve et nyt rygeafvænningsmiddel hos »raske« rygere først. Der er undersøgelser af vareniclin til rygere med kronisk obstruktiv lunge sygdom og hjertesygdomme i gang. Egentlig afprøvning af vareniclin til gravide er uetisk.

Vareniclin opdoseres i den første uge under fortsat rygning, mens rygestopdagen normalt planlægges til efter 1(-2) ugers behandling. Behandlingsvarigheden er normalt 12 uger, men der er mulighed for at fortsætte med vareniclin i yderligere 12 uger efter individuelt skøn.

Vareniclin forhandles i blisterpakning med startark i dosis 0,5 mg dagligt dag 1-3, dernæst 0,5 mg × 2 dagligt dag 4-7, og herefter 1 mg × 2 dagligt i 11 uger (evt. i 23 uger). Væskeindtagelse samtidig med pillerne kan antagelig nedsætte kvalmen.

Rygeafvænnning med NRT, bupropion og vareniclin er yderst omkostningseffektivt også sammenlignet med mange andre medicinske behandlinger. Prismæssigt vil 12 ugers behandling koste 1.040-1.440 kr. med nikotinplaster eller 2 mg nikotintyggummi, 1.700 kr. for buproponSR og 2.300 kr. for vareniclin.

Det er glædeligt, at der nu er endnu et produkt, der kan anvendes til at øge succesraten ved rygestop. Men i langt de fleste rygeafvænningsforsøg er der en årtårsrygeophørsrate på ca. 25%, hvilket er, hvad man optimalt kan forvente, når man anvender NRT, bupropion eller vareniclin.

Yderligere igangværende forsøg med vareniclin og erfaring i den daglige kliniske praksis vil afgøre den endelige placering af vareniclin.

Campix, receptpligtigt, udlevering B. Startpakke til 14 dage, 11 stk. a 0,5 mg, 14 stk. a 1 mg (blisterpakning), pris 352,72 kr.

Vedligeholdelsespakning 28 stk. a 1 mg (blisterpakning), pris 393,95 kr. (intet tilskud).

Pris for 12 ugers behandling: 2.322,50 kr.

Korrespondance: *Philip Tønnesen*, Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: philipt@dadlnet.dk

Antaget: 3. april 2007

Interessekonflikter: *Philip Tønnesen* har deltaget i *advisory boards* vedr. rygeafvænningsmidler, bl.a. vareniclin, og har modtaget honorarer for foredrag fra firmaer, der fremstiller rygeafvænningsmidler.

Litteratur

1. Keating MG, Siddique MAAA. Varenicline. *CNS Drugs* 2006;20:945-60.
2. Pfizer Inc. Chantix (varenicline) tablets: prescribing information. www.chantix.com/ juni 2007.
3. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline, an alfa4, beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:47-55.
4. Jorgenby DE, Hays T, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an alfa4, beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:56-63.
5. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *JAMA* 2006;296:64-71.
6. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI:10.1002/14651858.CD006103.pub2.
7. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390-417.
8. Andersen NV. Kritik af Pfiizers rygestoppille. *Ugeskr Læger* 2007;163:1249.
9. Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:94-95.