

# Raucherberatung: Aktueller epidemiologischer und klinischer Stand

Neueste Berichte aus der Schweiz bestätigen, dass Zusätze in den Zigaretten den Konsum und das Abhängigkeitspotenzial erhöhen können, und dass eine auf die Jugendlichen zugeschnittene Rauchentwöhnungsberatung derzeit keinem Bedürfnis entspricht. Beobachtungsstudien zeigen, dass der Tabakkonsum ein Risikofaktor für Diabetes ist, dass bereits ein geringer Tabakkonsum das Krankheitsrisiko erhöht, das Risiko einer Brustkrebserkrankung bei den Passivraucherinnen um etwa 30% erhöht ist und dass die Sicherheit der Nikotinersatzprodukte in kardiovaskulärer Hinsicht bestätigt ist. Neue pharmakologische Ansätze werden erforscht, dazu gehören Vareniclin, Rimonabant, Topiramate und der Nikotinimpfstoff.

Pr. Jacques Cornuz  
Dr. Jean-Pierre Zellweger

Pr. Jacques Cornuz und Dr. Jean-Pierre  
Zellweger  
PMU, 1011 Lausanne

Dieser Artikel bringt die Informationen und die Beratung für rauchende Patienten aufgrund der Publikation neuer epidemiologischer, klinischer und therapeutischer Daten auf den aktuellen Stand. Es wird nicht auf die therapeutischen Ausrichtungen und klinischen Empfehlungen eingegangen, die bereits Gegenstand einer kürzlich erschienenen zweiteiligen Publikation waren.<sup>1</sup>

## PRÄVALENZ DES TABAKKONSUMS

Die neuesten schweizerischen Statistiken zeigen, dass etwa 30% der Erwachsenen rauchen. Das sind 1,8 Millionen Raucher.<sup>2</sup> Sechs von zehn Rauchern (1,1 Millionen Raucher) wollen aufhören. Der Anteil der Aufhörwilligen ist seit 1992 gestiegen. Jedes Jahr machen 27% der Raucher (eine halbe Million Menschen) mindestens einen ernsthaften Aufhörversuch. 16% von ihnen gelingt es insbesondere dank medizinischer Hilfe, vom Rauchen wegzukommen. Die Ratschläge der Ärzte haben also eine beträchtliche individuelle und kollektive Wirkung.

## ZIGARETTENZUSÄTZE

Das Bundesamt für Gesundheit hat kürzlich eine Studie zu den Zusätzen der in der Schweiz verkauften Zigaretten publiziert.<sup>3</sup> Es sei daran erinnert, dass es den Bundesbehörden obliegt, die Bedingungen für Hersteller und Handel von Tabakwaren einschliesslich der Zusätze gesetzlich zu regeln. Es ist zu bedenken, dass eine Zigarette bis zu 25% Zusatzstoffe zusätzlich zum Tabak enthalten darf. 32 Zigarettenmarken wurden analysiert: 48 Zusätze wurden nachgewiesen, mehrere von ihnen sind in der Tabakverordnung nicht zugelassen. Darunter sind aromatische Substanzen und Menthol, unter anderem in Zigarettenmarken, bei denen Menthol nicht deklariert ist! Menthol verzögert jedoch die Elimination des Nikotins und verstärkt dessen Suchtpotenzial. Die Studie wies auch Ammoniak und Harnstoff nach, was besonders beunruhigend ist, da diese Substanzen den pH-Wert des Rauchs erhöhen und so die Nikotinfreisetzung fördern. Den Zigarettenherstellern zufolge sollen diese Zusätze den Tabak aromatisieren und befeuchten. Ärzte- und Präventionskreise sind natürlich anderer Ansicht: Diese Zusätze sind vor allem Substanzen, die den Konsum und das Abhängigkeitspotenzial erhöhen können, denn sie machen das Rauchen der Zigaretten angenehmer und erhöhen den Anteil des Nikotins in freier Form.

### Smoking cessation intervention: 2006 update

Recent Swiss reports confirmed that several chemical products added to cigarettes may increase the level of dependence and therefore the consumption of cigarettes. Observational studies demonstrated the association between smoking and type II diabetes, that smoking one to four cigarettes daily increases significantly the risk of disease and that the relative risk of breast cancer among non smoking women exposed to passive smoking is increased by 30%. The safety of nicotine replacement therapy for patients with cardiovascular disorders has been confirmed. Among new pharmacological approaches, varenicline, rimonabant, topiramate and nicotine vaccine all appear promising.

## TABAK UND JUGENDLICHE

Der Tabakkonsum der Jugendlichen ist jetzt ein klar erkanntes Problem der öffentlichen Gesundheit. In diesem Zusammenhang wurde vor kurzem im Kanton Waadt eine Studie mit der Zielsetzung durchgeführt, die Situation des Tabakkonsums bei den Jugendlichen zu untersuchen und zu ermitteln, inwieweit es erforderlich ist, auf die Jugendlichen zugeschnittene Hilfsangebote zur Tabakentwöhnung zu entwickeln.<sup>4</sup> Der Einstieg in den Tabakkonsum erfolgt in 90% der Fälle vor dem 20. Lebensjahr. In der Schweiz raucht etwa jeder fünfte Jugendliche regelmässig. Von diesen Jugendlichen rauchen fast 70% schon am Morgen ihre erste Zigarette, und fast 60% weisen mindestens zwei Anzeichen einer Nikotinabhängigkeit auf (Aufreten von Entzugserscheinungen nach Beendigung des Tabakkonsums, erfolglose Versuche, den Konsum zu kontrollieren oder einzustellen, Verwendung der Substanz trotz des Wissens, dass sie gesundheitsschädlich sein kann). Mehr als die Hälfte der Jugendlichen beabsichtigen, mit dem Rauchen aufzuhören: 9% planen, in den nächsten 30 Tagen aufzuhören, 17% möchten in den nächsten sechs Monaten aufhören und 28% würden gern mittel- oder langfristig aufhören. Die Versuche, den Tabakkonsum einzustellen, und die Rückfälle sind im Jugendalter häufig. Die Nikotinabhängigkeit, die Entzugserscheinungen und der Prozess des Aufhörens in Motivationsstadien scheinen bei den Jugendlichen und bei den Erwachsenen relativ ähnlich zu sein. Trotz dieser Ähnlichkeiten zeigen die wenigen klinischen Studien zu den Rauchentwöhnungsprogrammen bei den Jugendlichen enttäuschende Ergebnisse, insbesondere eine geringe Rekrutierung für die Programme und Interventionen und eine hohe Abbruchquote während der Intervention.<sup>5,6</sup> Es liegen also zurzeit wenig Studien zu den Hilfsprogrammen zur Tabakentwöhnung bei den Jugendlichen vor. Eine Übersicht der seltenen Hilfsinterventionen zum Tabakstopp ergab eine relativ geringe Aufhorrare von 12% nach drei Monaten gegenüber 7% der Kontrollgruppe.<sup>7</sup>

Im Rahmen des waadtländischen Projekts mit Fokusgruppen von jungen Rauchern im Alter von 16 bis 23 Jahren wurde festgestellt:

- die Jugendlichen versuchen oft, mit dem Rauchen aufzuhören;
- die Hauptgründe für das Aufhören sind die Gesundheit und das Geld;
- das Gespräch über Tabak mit den Jugendlichen ist leicht zu führen, sofern es nicht urteilend ist und
- die Fachleute im Gesundheitswesen erhalten sehr wenig formelle Anträge auf Hilfe zur Tabakentwöhnung.

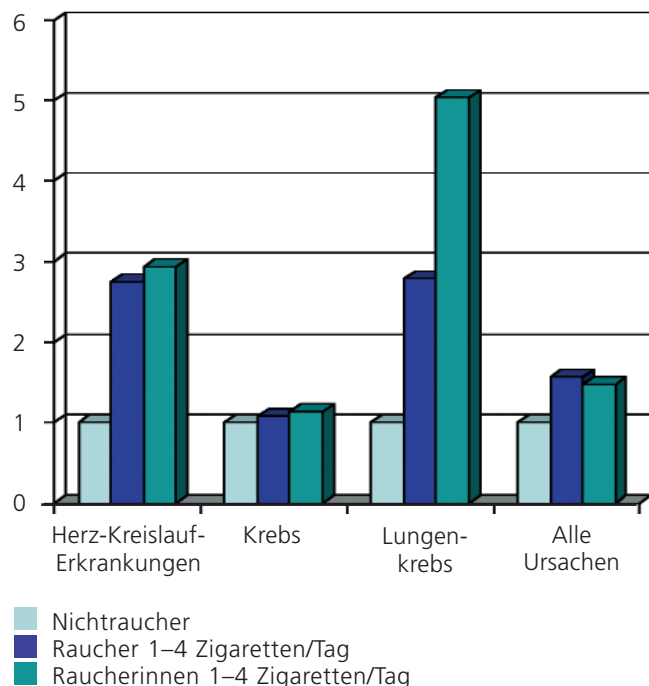
Eine auf die Jugendlichen zugeschnittene Rauchentwöhnungsberatung entspricht daher zurzeit keinem Bedürfnis. Hingegen ist bei der Abklärung des Konsums anderer psychoaktiver Substanzen oder der psychiatrischen Comorbidität im Gespräch über Tabak der psychosoziale Kontext des Jugendlichen zu beurteilen, um die Risikosituationen zu erfassen, die eine besondere Aufmerksamkeit erfordern. Schliesslich sollten die Fachleute verstärkte strukturelle Massnahmen unterstützen, insbesondere Preiserhöhung und rauchfreie öffentliche Räume. Das Geld, das sie für die Zigaretten ausgeben, und die gesundheitlichen Risiken scheinen die Jugendlichen betroffen zu machen. Sie erkennen an, dass Passivrauchen schädigende Folgen hat und das Rauchen in öffentlichen

Räumen zu vermehrtem Konsum führen kann und zu Rückfällen bei denjenigen, die mit Rauchen aufgehört haben.

## GESUNDHEITSAUSWIRKUNGEN EINES «GERINGEN» ZIGARETTENKONSUMS

Ein neuer Nachweis zeigt, dass es keine Grenze gibt, bei der die Risiken des Tabakkonsums Null sind, also identisch sind mit denen denjenigen, die nicht rauchen, wurde kürzlich durch die Ergebnisse einer Kohortenstudie mit über 40'000 norwegischen Rauchern erbracht.<sup>8</sup> Diese Studie (Abbildung 1) zeigt auf, dass ein geringer Tabakkonsum (ein bis vier Zigaretten pro Tag) das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrebs und das Sterberisiko erhöht. Nach Ausgleichung der anderen Risikofaktoren ist das relative Risiko nahe bei 3 (2,7 für die Raucher und 2,9 für die Raucherinnen) und bei den Raucherinnen sogar 5 für das Risiko, an Lungenkrebs zu sterben. Es ist daher falsch zu behaupten, dass nur ein täglicher Konsum von mehr als fünf Zigaretten/Tag zu schweren Gesundheitsgefährdungen führt.

Abb. 1  
Das mit dem Konsum von 1–4 Zigaretten/Tag verbundene Sterberisiko (Gemäss Bjartveit, 2005).



## AUSWIRKUNG DER RAUCHFREIEN ARBEITSPLÄTZE

Der Einfluss eines Rauchverbots am Arbeitsplatz auf die Prävalenz des Tabakkonsums wurde in einer 2004 im BMJ erschienenen systematischen Übersicht deutlich nachgewiesen, die hauptsächlich in Nordamerika durchgeführte Studien einbezog.<sup>9</sup> Diese Daten wurden nun in Europa, genauer in Irland bestätigt.<sup>10</sup> Die mit 769 Rauchern durchgeführte Untersuchung realisierte man drei Monate vor und neun Monate nach der Einführung der gesetzlichen

Regelung, welche rauchfreie Arbeitsplätze verlangt. Bei den Personen, die zu rauchen aufgehört haben, geben drei Viertel an, dass sie dank des Gesetzes leichter zu rauchen aufhören konnten, und neun von zehn erklären, dass der Tabakstopp in einer rauchfreien Umwelt leichter aufrechtzuhalten ist. Von den Personen, die weiterhin rauchten, geben zwei Drittel an, weniger als vorher zu rauchen, und etwa die Hälfte ist relativ bereit, das Rauchen aufzugeben.

## TABAK UND BRUSTKREBS

Die Studien zu den Auswirkungen des aktiven und passiven Tabakkonsums auf Brustkrebs waren vor kurzem Gegenstand einer systematischen Übersicht, die 19 Beobachtungsstudien umfasste.<sup>11</sup> Im Vergleich zu den Nichtraucherinnen war das Brustkrebsrisiko bei den Aktivräucherinnen mit einem relativen Risiko von 1,5 erhöht. Gegenüber den Frauen, die Rauch nicht ausgesetzt waren, war das relative Brustkrebsrisiko bei den Passivraucherinnen 1,3. Bei der Analyse der Untergruppen, welche nur die Studien mit Quantifizierung des Expositionsgrads gegenüber Passivrauch beinhalten, erreichte dieses relative Risiko sogar 1,9, wobei ein Dosis-/Wirkungsgradient nachgewiesen wurde. Der Tabakkonsum scheint also mit einer Erhöhung der Brustkrebshäufigkeit verbunden zu sein, die in der Prämenopause zweimal so hoch sein kann. Bis dies durch langfristige prospektive Qualitätsstudien bestätigt wird, sollten die Raucherinnen informiert werden, dass die Studien einen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauch und dem Auftreten von Brustkrebs nahe legen.

## TABAK UND DEPRESSION

Zwar ist der Tabakkonsum deutlich mit Depression assoziiert (die Wahrscheinlichkeit einer Depression in der Anamnese ist bei den Rauchern gegenüber den Nichtrauchern drei- bis viermal höher), doch wurde die kausale Beziehung lange diskutiert. Die Frage ist: ob bestimmte Raucher rauchen, weil sie dazu tendieren, deprimiert zu sein, oder ob umgekehrt das Rauchen das Depressionsrisiko erhöht? Eine neuere prospektive Studie aus Skandinavien hat diese Frage untersucht, indem sie die Beziehung zwischen dem Tabakkonsum und dem Auftreten einer ersten Depressionsepisode prüfte.<sup>12</sup> Das Risiko des Auftretens einer Depression war deutlich mit dem Tabakkonsum assoziiert. Dabei wurde ein Dosis-/Wirkungsgradient zwischen der Zahl der Zigaretten und der Dauer des Tabakkonsums einerseits und dem Depressionsrisiko andererseits nachgewiesen. Dieses Risiko war für die Raucher von mehr als 20 Zigaretten/Tag gegenüber den Nichtrauchern sogar viermal höher. Nach Berücksichtigung möglicher anderer Variablen, bleibt der beobachtete Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Depression bestehen, der einen direkten kausalen Einfluss des Tabakkonsums auf Depression widerspiegeln könnte.

## TABAK UND DIABETES

Die Beobachtungsstudien stimmen immer mehr darin überein, dass der Tabakkonsum ein unabhängiger Risikofaktor für Diabetes Typ II zu sein scheint, insbesondere aufgrund der bei den Rauchern beobachteten Insulinresistenz und Zunahme des abdominalen Fettgewebes. Eine jüngere

Studie zeigt, dass die Raucher ein 2,7-mal höheres Risiko haben, Diabetes zu entwickeln, als Personen, die nie geraucht haben (nach Berücksichtigung möglicher anderer Faktoren, wie zum Beispiel Sesshaftigkeit).<sup>13</sup> Es besteht ebenfalls ein Dosis-/Wirkungsgradient (bei zunehmendem Tabakkonsum erhöht sich das Risiko), und die Einstellung des Tabakkonsums verringert dieses Risiko.<sup>14</sup> Zehn Prozent der Inzidenz von Diabetes soll auf den Tabakkonsum zurückzuführen sein (zuschreibbares Risiko).

## TABAK UND NIERENFUNKTION

Drei kürzlich publizierte prospektive Studien ermöglichen es, Beweise für den Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum und der Beeinträchtigung der Nierenfunktion zusammenzutragen. Eine prospektive Studie bei 23'500 Personen über mehr als 20 Jahre zeigt ein relatives Risiko für Niereninsuffizienz von 2,5 bei den Rauchern und ein dem Tabak zuzuschreibendes Risiko von 31%.<sup>15</sup> Eine andere Studie, die Patienten mit erhöhtem Blutdruck über mehr als 7 Jahre begleitet hat, ergab, dass die Nierenfunktion, trotz einer adäquaten Kontrolle des arteriellen Blutdrucks, durch den Tabakkonsum verschlechtert war: Die Verringerung der glomerulären Filtrationsrate war bei den Rauchern zweimal grösser (-0,231 gegen -0,102 ml/Min./Monat).<sup>16</sup> Eine dritte Studie interessierte sich für die Auswirkungen des Tabaks auf die Nierenfunktion der Diabetespatienten: 185 Diabetespatienten wurden durchschnittlich fünf Jahre lang begleitet.<sup>17</sup> Während die Nierenfunktion der nichtrauchenden Patienten, in der Zeit, in der sie begleitet wurden, stabil blieb, verschlechterte sie sich bei den rauchenden Patienten, obwohl die Raucher durchschnittlich jünger waren. Die Raucher sollten daher über dieses neue Risiko informiert werden, und eine klinische Intervention, mit dem Ziel, den Tabakkonsum einzustellen, sollte bei allen rauchenden Patienten, die an Niereninsuffizienz oder an Diabetes leiden, erfolgen.

## STELLUNGNAHME ZU DEN PHARMAKOLOGISCHEN INTERVENTIONEN

(Tabelle 1)

### Tabelle 1 Empfehlungen für die Raucherberatung

Nicht zögern, eine Bi- oder sogar Tritherapie zu verschreiben

- Nikotinsubstitute mit verlängerter Wirkung (transdermischer Patch von 16 oder 24 Stunden) und Substitute mit schneller Wirkung (z.B. Inhalator, Tablette, Kau-gummi)
- Bupropion und schnell wirkende Nikotinsubstitute (z.B. Inhalator, Tablette, Kaugummi)

Nicht zögern, eine pharmakologische Hilfe länger als 6 Monate zu verschreiben

- Behandlungsverlängerung der schnell wirkenden Nikotinsubstitute (z.B. Inhalator, Tablette, Kaugummi), insbesondere, um es dem Patienten zu ermöglichen, ein plötzliches Nikotinverlangen zu befriedigen
- Keine Zunahme der Nebenwirkungen bei verlängertem Gebrauch
- Sehr geringes Abhängigkeitsrisiko

Daran erinnern, dass die Sicherheit der Medikamente erster Wahl (Nikotinsubstitute und Bupropion) bestätigt ist

## Zwei oder mehrere Nikotinersatzprodukte verschreiben

Eine neuere Cochrane Review bestätigt, dass die Bi- oder Tritherapie von Nikotinsubstituten wirksamer ist als eine Monotherapie.<sup>18</sup> Durchschnittlich ist das Odds Ratio für die Einstellung des Tabakkonsums durch eine Kombination von Nikotinsubstituten (versus Monotherapie) 1,4, was bestätigt, dass man nicht zögern soll, ein Ersatzprodukt mit kurzer Wirkungszeit, wie Kaugummi, Inhalator, Lutsch- oder Kautabletten, mit einem Patch von 16 bis 24 Stunden zu kombinieren.

## Fortsetzung der Behandlung über drei Monate hinaus

Die Pläne der pharmakologischen Entwöhnungsbehandlung sind grundsätzlich auf drei Monate begrenzt, aber es gibt mehrere Gründe, um diese Begrenzung in Frage zu stellen. Die Behandlung soll dem Raucher nicht nur dabei helfen, mit dem Rauchen aufzuhören, indem sie die Entzugserscheinungen vermindert, sondern sie soll es ihm auch ermöglichen, eine Wiederaufnahme des Tabakkonsums mittel- und sogar langfristig zu verhindern. Ein plötzliches Verlangen (Craving) kann lange, nachdem das Rauchen eingestellt wurde, auftreten. Aber diese mittel- und langfristige Prävention der Wiederaufnahme des Tabakkonsums ist schwierig. Keine verhaltensorientierte Intervention konnte bisher die Wirksamkeit nachweisen.<sup>19</sup> Die Raucher, welche nach einem Aufhörversuch nur eine einzige Zigarette rauchen, fangen sehr oft in den folgenden Wochen wieder zu rauchen an.<sup>8</sup> Es ist daher notwendig, Therapiepläne vorzusehen, welche die Raucher vor Rückfällen bewahren. Mehrere Studien haben vor kurzem festgestellt, dass der verlängerte Gebrauch der schnell wirkenden Ersatzprodukte die Abstinenzrate langfristig erhöhen konnte. In einer randomisierten Studie waren nach einem Jahr 27,1% der Raucher abstinent, die ein Jahr lang ein schnell wirkendes Ersatzprodukt (in diesem Fall ein Nasenspray) zusätzlich zu Nikotinpflaster während fünf Monaten erhalten hatten, gegenüber 10,9% der Raucher, die zusätzlich zum Nikotin-Pflaster ein Placebo-Spray erhalten hatten.<sup>20</sup> Nach sechs Jahren waren 16,2% der ersten Gruppe noch abstinent, gegenüber 8,5% der anderen.

Eine Beobachtungsstudie hat gezeigt, dass bei den Patienten, welche Nikotinersatzprodukte gemäss ihren Bedürfnissen verwenden konnten und die die Anweisung erhalten hatten, die Behandlung mindestens zwei Wochen, nachdem sie zum letzten Mal ein Rauchbedürfnis verspürt hatten, fortzusetzen, 27% noch nach sechs Monaten Nikotinersatzprodukte verwendeten. Von diesen waren 65% abstinent, gegenüber 27% derjenigen, welche die Substitutionsbehandlung eingestellt hatten.<sup>21</sup>

Zwei randomisierte klinische Studien haben nachgewiesen, dass die verlängerte Verabreichung von Bupropion wirksam war. Die erste zeigte, dass mit einer Behandlung von sechs Monaten und einem Jahr die Abstinenzrate erhöht oder der Zeitraum vor der Wiederaufnahme des Tabakkonsums verlängert werden kann, gegenüber der Gruppe, die nur zwei Monate lang behandelt wurde.<sup>22</sup> In einer anderen Studie ermöglichte die Fortsetzung der Bupropion-Behandlung in Verbindung mit Nikotinersatzpräparaten bei den Rauchern, die in den ersten zwei Behandlungsmonaten gescheitert waren, die Abstinenzrate um ein Jahr zu erhöhen (10% gegenüber 1% in der Placebogruppe).<sup>23</sup>

In keiner Studie wurde eine Erhöhung oder eine Änderung der Nebenwirkungen bei verlängerter Verwendung festgestellt. In Anbetracht des Abhängigkeitspotenzials des Tabaknikotins ist aber die Befürchtung gerechtfertigt, dass auch der Gebrauch der Nikotinersatzpräparate zu einer Abhängigkeit führt. In der Praxis ist das selten der Fall, und dies aus mehreren Gründen. Einerseits verwenden Raucher tendenziell Nikotinersatzprodukte weniger lang und in schwächeren Dosen als üblicherweise empfohlen.<sup>24</sup> Ein kleiner Prozentsatz von ihnen hingegen verwendet die Produkte länger als vorgesehen, vor allem, wenn diese rezeptfrei erhältlich sind. In den Ländern, wo die Nikotinkaugummis frei erhältlich sind, verwenden sie zwischen 5 und 46% der Raucher über die üblicherweise empfohlenen drei Monate hinaus. Ein Teil von ihnen raucht weiterhin – die Mehrheit der Benutzer aber, verhindert so eine Wiederaufnahme des Tabakkonsums. Nur etwa 1% entwickelt eine wirkliche Produktabhängigkeit.<sup>25</sup>

Ausserdem erreichen die durch den Einsatz der Nikotinersatzpräparate erreichten Nikotinblutwerte nicht die durch die Zigarette induzierten Werte. Der Wertanstieg ist weniger schnell (mit Ausnahme der durch die Verwendung des Nasensprays induzierten Werte).<sup>26</sup> Zudem sind die mit der Verwendung der Nikotinersatzpräparate verbundenen positiven physiologischen Auswirkungen viel schwächer als diejenigen, die mit der Zigarette assoziiert sind. Deshalb ist ihr Suchtpotenzial weniger ausgeprägt.<sup>19</sup> Auch wenn einige Raucher eine Abhängigkeit gegenüber den Nikotinersatzprodukten entwickeln, gibt es schliesslich keine Belege dafür, dass sie gesundheitsschädliche Folgen haben. Es ist daher anzunehmen, dass der Einsatz von Nikotinsubstituten oder pharmakologischen Behandlungen bei einigen sehr abhängigen Rauchern langfristig in Betracht gezogen werden kann. Die Tendenz ist, diese Raucher als Personen zu sehen, die an einer Art chronischen Abhängigkeit leiden und eine langfristige Behandlung benötigen. Hingegen ist klar, dass die Fortsetzung des Tabakkonsums unter gleichzeitiger Verwendung der Nikotinersatzpräparate das Scheitern des Aufhörversuchs bedeutet und dazu anregen muss, mit dem Raucher wieder das Gespräch über die Gründe und Bedingungen des Aufhörens aufzunehmen.

## SICHERHEIT DER NIKOTINSUBSTITUTE UND DES BUPROPION

Die Sicherheit der Nikotinersatzprodukte in kardiovaskulärer Hinsicht wurde vor kurzem durch eine Beobachtungsstudie bestätigt, die auf ein Register mit 33'247 Rauchern basierte, denen ein Nikotinersatzpräparat verschrieben wurde. Es gab bei diesen Patienten während der Verschreibung des Ersatzpräparates keine Risikoerhöhung für Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod.<sup>27</sup>

Die jüngsten Daten zur Pharmacovigilance bestätigten die Daten der randomisierten Studien zur Sicherheit der Bupropionverschreibung. Eine breit abgestützte Beobachtungsstudie an über 3'000 Patienten, die acht Wochen begleitet wurden, ergab ein Risiko für einen epileptischen Anfall von weniger als 1%.<sup>28</sup>



## **EIN NEUER MEDIKAMENTENKANDIDAT, UM DEN RAUCHERN ZU HELFEN: VARENICLIN**

Der Wirkmechanismus von Vareniclin ist neuartig. Es handelt sich um ein Nebenprodukt einer natürlichen Substanz, Cytisine, die als selektiver Partialagonist der acetylcholinergischen Rezeptoren vom Typ Alpha-4 Beta-2 wirkt.<sup>29</sup> Die Rezeptorenstimulation durch das Vareniclin führt, wie die Nikotinstimulation, zu einer Dopaminfreisetzung und zur Kaskade der auf mesolimbischer und prefrontaler Ebene damit verbundenen Reaktionen. Die Stimulation wird jedoch von einer späteren Blockierung der Nikotinwirkung begleitet.<sup>30</sup>

Deshalb reagieren die vom Vareniclin besetzten Rezeptoren nicht mehr auf das Nikotin, und die Nikotinzufuhr löst keine Dopaminfreisetzung mehr aus. In praktischer Hinsicht hat dies eine Verminderung der Entzugserscheinungen bei der Einstellung des Tabakkonsums zur Folge (da das Dopamin in ausreichender Menge freigesetzt wird, um die anderen Nervenzentren zu aktivieren). Es dient auch der Prävention der Wiederaufnahme des Tabakkonsums, da während der Behandlung verabreichtes und inhaliertes Nikotin wirkungslos bleibt.

Vareniclin war Gegenstand mehrerer als Abstracts verfügbarer Phase II- und III-Studien, von denen einige publiziert wurden und andere auf dem Weg sind, publiziert zu werden. In der Studie, welche die Wirkung von zwei Vareniclin-Dosen, von Bupropion und einem Placebo, die während sechs Wochen verabreicht wurden, verglichen, waren die Abstinenzraten 28% für das schwach dosierte Vareniclin (0,3 mg), 37% für die Dosis von 1 mg/Tag, 48% für 2 x 1 mg/Tag, 33% für Bupropion und 17% für die Placebo-Gruppe.<sup>31</sup> Die langfristige Begleitung der Teilnehmer, die während 12 Wochen Vareniclin oder Bupropion erhalten hatten, ergab, dass die Abstinenzrate der Teilnehmer der Vareniclin-Gruppe am Ende des Behandlungszeitraums um 44% auf 22% nach einem Jahr sank, gegenüber 30% und 15% für die Bupropion-Gruppe und 17% und 9% in der Placebo-Gruppe.<sup>32</sup> Die nicht erwünschten Wirkungen, die in den ersten Studien beobachtet wurden, betreffen vor allem das Verdauungssystem (Übelkeit) und das Nervensystem (Schlaflosigkeit, Träume). Diese nicht erwünschten Wirkungen sind teilweise abhängig von der verabreichten Dosis und könnten durch langsame Dosis-Titration) oder die Verabreichung der Gesamtdosis in zwei halben Tagesdosen vermindert werden. Die Gewichtszunahme der mit Vareniclin behandelten Personen scheint mit derjenigen der Teilnehmer der Placebo-Gruppe identisch zu sein.

Eine letzte interessante Eigenschaft von Vareniclin ist, dass die Abstinenzrate, im Unterschied zu den meisten anderen Behandlungen, in den ersten Behandlungsmonaten steigt. Wahrscheinlicher Grund ist die Wirkung des Produktes, welche der Wiederaufnahme des Tabakkonsums vorbeugt.

## **ANDERE IN ENTWICKLUNG BEFINDLICHE SUBSTANZEN**

Die Wirksamkeit der Nikotinsubstitute und von Bupropion, die zwar reell und grösser ist als diejenige des Placebos

(1,7- bis 2-mal so gross), bleibt jedoch relativ gering, wie die hohe Rückfallquote zeigt (etwa 50 bis 70% nach einem Jahr Begleitung). Diese Rückfälle stehen oft damit im Zusammenhang, dass wieder eine Zigarette geraucht wird, was wiederum zum Auftreten von Craving führen kann, einer kurzen Periode von sehr starkem Rauchverlangen. Diesbezüglich werden neue pharmakologische Ansätze erforscht. Hierzu gehören Rimonabant, Clonidin, Nortryptilin, Topiramamat und der Nikotinimpfstoff. Diese neuen Ansätze könnten einen ergänzenden Ansatz zu den gegenwärtig empfohlenen Interventionen erster Wahl sein.

Rimonabant ist der erste Vertreter einer neuen Medikamentenklasse, die CB1-Antagonisten, welche die Rezeptoren des natürlichen endocannabinoiden Systems blockieren sollen, das nicht nur an der Kontrolle des energetischen Gleichgewichts beteiligt ist, sondern auch an der bei der Tabakabhängigkeit wirksamen dopaminergischen Freisetzung. Die vorläufigen Ergebnisse sind teilweise viel versprechend. In einer Studie war die Abstinenz nach zehn Wochen Behandlung 36% in der Gruppe mit 20 mg, gegenüber 20% in der Gruppe mit 5 mg und Placebo.<sup>33</sup> Hingegen sind die vorläufigen Ergebnisse einer anderen Studie negativ. Diese Ergebnisse müssen also bestätigt werden, vielleicht mit anderen CB1-Antagonisten und mit einer Begleitung von mindestens einem Jahr. Trotz anfänglich viel versprechender Studien gibt es keine definitiven Studien, die eine Wirkung von Clonidin, die Einstellung des Tabakkonsums zu erleichtern, nachweisen. Ausserdem schränken die vielen Nebenwirkungen (Müdigkeit, Trockenheit des Mundes, Schwindel) seinen klinischen Einsatz ein.

Die randomisierten Studien zu Nortryptilin (tricyclisches Agens) waren kürzlich Gegenstand einer systematischen Übersicht im Rahmen der Zusammenarbeit mit Cochrane. Zusammen mit dem Nikotinpflaster scheint dieses Medikament relativ wirksam zu sein. Das Auftreten zahlreicher Nebenwirkungen (trockener Mund, Sedierung) erschwert jedoch seinen Einsatz in der klinischen Praxis.

Relativ ermutigende vorläufige Ergebnisse zur kurzfristigen Wirksamkeit wurden für Topiramamat berichtet, ein anti-epileptischer Antagonist der glutamatergischen AMPA/Kainat-Rezeptoren (das Follow-up in dieser Beobachtung war zwei bis zwölf Monate).<sup>34</sup> Doch müssen diese Resultate noch bestätigt werden, bevor sie in die tägliche klinische Praxis umgesetzt werden können.

## **NIKOTINIMPFSTOFF**

In Anbetracht des sehr süchtig machenden Nikotins und der Tatsache, dass die Hilfsbehandlungen zur Tabakentwöhnung langfristig nicht funktionieren können, wären Impfstoffe eine verheissungsvolle Alternative für all diejenigen, die mit dem Rauchen aufhören möchten. Das Endziel der Impfung ist, das Nikotin daran zu hindern, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und so die zerebralen Nikotinrezeptoren zu erreichen. Auf diese Weise würde das ausserhalb des Gehirns «blockierte» Nikotin nicht mehr die Transmission bestimmter Neurotransmitter fördern, darunter das Dopamin, welches für das «positive Gefühl» verantwortlich ist, das mit dem Tabakkonsum verbunden ist. Der vorgesehene Mechanismus ist also eine Blockierung durch Nikotinantikörper. Das Paar Antigen-

(Nikotin-)Antikörper verhindert, dass Nikotin das Gehirn erreicht.<sup>34</sup> Unter den üblichen Bedingungen, das heisst bei Zigarettenkonsum ohne vorherige Impfung, gibt es natürlich keine Produktion von Nikotinantikörpern. Dieses Molekül (das Nikotin) ist nämlich zu klein, um das Immunsystem zu stimulieren, Antikörper zu produzieren, die das Nikotin neutralisieren. Wenn das Nikotinmolekül an ein grosses immunogenes Teilchen gebunden ist, in diesem Fall ein Proteinkomplex, wird die Antikörperproduktion möglich. Das Prinzip besteht folglich darin, nicht infektiöse Viruspartikel, vom Typ Virus-like-Particules (VLP), zu verwenden. Die VLP sind toxisch und führen zu einer starken immunologischen Reaktion vom Typ IgG (und nicht vom Typ IgE). In dieses VLP eingefügte Epitope können eine Zellreaktion vom Typ B induzieren.<sup>35</sup> Mehrere Teams sind zurzeit dabei, einen solchen Impfstoff zu entwickeln. Ermutigende Ergebnisse von Phase I- und II-Studien wurden kürzlich publiziert.<sup>36,37</sup> Studien der Phase III könnten in einigen Jahren beginnen.

## Praktische Folgerungen

- Aktiv- und Passivrauch stehen mit zahlreichen Krankheiten in Verbindung, und das Risiko besteht bereits bei geringem Konsum. Es ist daher wichtig, dass die Ärzte den Rauchern die Bedeutung des Problems bewusst machen.
- Die Nikotinersatzprodukte sind ungefährlich, selbst für Raucher mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, und sie können gefahrlos in Kombination miteinander, in hohen Dosen und langfristig verschrieben und verwendet werden.
- Mehrere wirksame Medikamente werden bald zu unserem therapeutischen Arsenal hinzukommen.

## Bibliographie

- 1 \*\* Cornuz J, Humair JP, Zellweger JP. Désaccoutumance au tabac: 1<sup>ère</sup> partie. Processus de désaccoutumance et bénéfices. *Med Forum Suisse* 2004;4:334-9.
- 2 Cornuz J, Humair JP, Zellweger JP. Désaccoutumance au tabac: 2<sup>e</sup> partie. Recommandation pour la pratique clinique. *Med Forum Suisse* 2004; 4:356-68.
- 3 Office fédéral de la statistique <http://www.statistique.admin.ch>
- 4 Merckel C, Pragst F. Abschlussbericht Tabakzusatzstoffe 2005. OFSP-BAG, Bern.
- 5 Chollet-Bornand A, Michaud PA, Cornuz J, Suris JC. Désaccoutumance au tabac chez les jeunes ; une étude qualitative. 2006 (submitted).
- 6 Vuckovic N, Polen MR, Hollis JF. The problem is getting us to stop. What teens say about smoking cessation. *Prev Med* 2003;37:209-18.
- 7 Stanton WR, Smith KM. A critique of evaluated adolescent smoking cessation programmes. *J Adolesc* 2002; 25:427-38.
- 8 \*Garrison MM, Christakis DA, Ebel BE, Wiehe SE, Rivara FP. Smoking cessation interventions for adolescents: A systematic review. *Am J Prev Med* 2003;25: 363-7.
- 9 Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1-4 cigarettes per day. *Tobacco Control* 2005;14: 315-20.
- 10 Kunyk D, Freeman B, Glantz S. Health conventions in smoke free places have positive economic impact. *BMJ* 2004;329:1346.
- 11 \* Fong GT, et al. Reductions in tobacco smoke pollution and increases in support for smoke-free public places following the implementation of comprehensive smoke-free workplace legislation in the Republic of Ireland: Findings from the ITC Ireland/UK. *Tobacco Control* 2005;000:1-8.
- 12 Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 117:619-28.
- 13 Klungsoyr O, Nygard JF, Sorensen T, Sandanger I. Cigarette smoking and incidence of first depressive episode: An 11-year population-based follow-up study. *Am J Epidemiol* 2006;163:421-32.
- 14 Foy GC, et al. Smoking and Incidence of Diabetes Among US Adults. Findings from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2005;28:2501-7.
- 15 Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001;24:1590-5.
- 16 Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: A prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2934-41.
- 17 Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, Harrist RB, Wesson DE. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005;330:111-9.
- 18 Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2414-9.
- 19 \*\* Stead L. Lancaster Nicotine replacement therapy for smoking cessation; Cochrane systematic review. *Int J Epidemiol* 2005;34:1001-3.
- 20 \* Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1): CD003999.
- 21 Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: Randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999;318:285-8.
- 22 Steinberg MB, Foulds J, Richardson DL, Burke MV, Shah P. Pharmacotherapy and smoking cessation at a tobacco dependence clinic. *Prev Med* 2006;42:114-9.
- 23 Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423-33.
- 24 Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, et al. Late-term smoking cessation despite initial failure: An evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clin Ther* 2001; 23:744-52.
- 25 Paul CL, Walsh RA, Girgis A. Nicotine replacement therapy products over the counter: Real-life use in the Australian community. *Aust N Z J Public Health* 2003; 27:491-5.
- 26 Hughes JR, Pillitteri JL, Callas PW, Callahan R, Kenny M. Misuse of and dependence on over-the-counter nicotine gum in a volunteer sample. *Nicotine Tob Res* 2004;6:79-84.
- 27 \* Frishman WH, Mitta W, Kupersmith A, Ky T. Nicotine and non-nicotine smoking cessation pharmacotherapies. *Cardiol Rev* 2006;14:57-73.
- 28 Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke and death. *Tob Control* 2005;14:416-21.
- 29 \* Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59:1007-24.
- 30 Coe JW, Vetelino MG, Bashore CG, et al. In pursuit of alpha 4 beta 2 nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation: Carbon analogs of (-)-cytisine. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:2974-9.
- 31 Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: An alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005;48:3474-7.
- 32 Oncken C, Watsky E, Reeves K, Anziano R, The varenicline study group. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic receptor partial agonist varenicline for smoking cessation. *JACC* 2005;3(Suppl.1):A381 (Abstract).
- 33 Gonzales DH, Rennard SI, Billing CB, Reeves KR, Watsky E, Gong J. A pooled-analysis of varenicline, an alpha 4 beta 2 nicotinic receptor partial agonist vs. bupropion, for smoking cessation. *Nicotine and Tobacco research* 2006;8(Suppl. 1):32 (Abstract).
- 34 Kimmon D. UC researchers report new drugs helps smokers quit, limits weight gain. University of Cincinnati Medical Center. Available at [www.uc.edu/news](http://www.uc.edu/news)
- 35 \* Cerny EH, Levy R, Mauer J, et al. Preclinical development of a vaccine «Against Smoking». *Onkologie* 2002;25:406-11.
- 36 Jegerlehner A, Tissot A, Lechner F, et al. A molecular assembly system that renders antigens of choice highly repetitive for induction of protective B cell responses. *Vaccine* 2002;20:3104.
- 37 Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D, et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:456-67.
- 38 Maurer P, Jennings G, Willers J, et al. A therapeutic vaccine for nicotine dependence: Preclinical efficacy, and phase I safety and immunogenicity. *Eur J Immunol* 2005;35:2031-40.

\* Lesen!

\*\* Unbedingt lesen!