

Tabakentwöhnung: Update 2011

Teil 2

Jacques Cornuz^a, Isabelle Jacot-Sadowski^a, Jean-Paul Humair^b, Carole Clair^a, Macé Schuurmans^c, Jean-Pierre Zellweger^d

Spezielle Situationen

Frauen und Tabak

Epidemiologie

Junge Mädchen und Frauen gehören zu den Gesellschaftsgruppen, die von dem Problem des Tabakkonsums besonders betroffen sind. In der Schweiz, wie in den meisten anderen Ländern, ist die Prävalenz des Rauchens bei den Männern derzeit noch immer höher als bei den Frauen (24% bei den Frauen; 33% bei den Männern), aber das Geschlechtsverhältnis beginnt sich anzugleichen, insbesondere bei Jugendlichen zwischen 14 und 19 Jahren (23% bei den Frauen; 25% bei den Männern). Selbst wenn die meisten Erkrankungen, die auf Rauchen zurückzuführen sind, bei Frauen und Männern die gleichen sind, ist das Rauchen bei Frauen mit besonderen Risiken verbunden. Laut einer neueren Studie, die an amerikanischen Krankenpflegerinnen durchgeführt wurde, sind 64% aller Todesfälle bei Raucherinnen auf Zigaretten zurückzuführen.

Die Sterblichkeit durch Lungenkrebs hat in der westlichen Welt in den letzten 50 Jahren bei Frauen stark zugenommen und übertrifft in verschiedenen Ländern wie Kanada und den Vereinigten Staaten sogar die Sterblichkeit von Brustkrebs. Eine ähnliche Situation könnte in einigen Jahren auch in der Schweiz beobachtet werden. Bei den Frauen ist nämlich zurzeit ein Anstieg der Sterblichkeit durch Lungenkrebs zu beobachten, wobei hingegen bei den Männern eine Stabilisation – und anfänglich sogar eine Reduktion – der Sterblichkeit an Lungenkrebs zu verzeichnen ist.

Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass aktives Rauchen, und zu einem gewissen Grad auch passives Rauchen, das Brustkrebsrisiko bei Frauen in der Prämenopause vergrössert. Zudem liegt die Sterblichkeit bei Raucherinnen höher, was nicht nur auf den Brustkrebs an sich zurückzuführen ist, sondern auch auf die tabakbedingten Komplikationen, wie zum Beispiel das Risiko für Lungenmetastasen oder das Auftreten von Komplikationen nach einer Brustrekonstruktion. Bei Raucherinnen besteht auch ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs und Scheidenkrebs. Durch seine antiöstrogene Wirkung könnte Rauchen hingegen vor Endometriumkrebs schützen.

Tabakkonsum führt zu irregulären, anovulatorischen und kürzeren Menstruationszyklen. Die Verbindung von Östrogen-Gestagen-Präparaten und Tabak erhöht das Risiko vaskulär-thrombotischer Ereignisse, insbesondere bei Frauen über 35 Jahre. Gegenwärtig wird stark vom Tabakkonsum bei Verwendung von hormo-

naln Verhütungsmitteln abgeraten. Wenn der Tabakstopp nicht realisierbar ist, sollten Östrogen-Gestagen-Präparate mit niedriger Östrogendosierung gewählt werden. Bei Raucherinnen wird eine Verringerung der primären und sekundären Fruchtbarkeit mit verzögerter Empfängnisbereitschaft beobachtet. Gemäss Schätzungen sind 13% der Fälle von Unfruchtbarkeit auf Tabakkonsum zurückzuführen. Die Menopause tritt bei Raucherinnen durchschnittlich ein bis vier Jahre früher ein im Vergleich zu Nichtraucherinnen. Klimakterische Beschwerden, wie Hitzewallungen, werden von den Raucherinnen häufiger beschrieben.

Bei Raucherinnen sind die Knochendichte niedriger und das Hüftfrakturrisiko höher als bei Nichtraucherinnen. Der Tabakkonsum kann der osteoprotektiven Wirkung der Hormonsubstitution entgegenwirken, da deren therapeutische Wirksamkeit vermindert ist (erhöhte hepatische Clearance). Die Verabreichung einer transdermalen Hormonsubstitution verhindert den First-Pass-Effekt der Leber und sollte daher den Frauen angeboten werden, die weiterhin rauchen.

Hilfe zur Tabakentwöhnung bei Frauen

Viele beim Einstieg und bei der Fortsetzung des Tabakkonsums beteiligte Faktoren sind bei beiden Geschlechtern dieselben. Es scheint jedoch, dass bei Frauen eine emotionale Vulnerabilität, ein geringes Selbstbewusstsein, eine depressive Verstimmung sowie Stressfaktoren, die durch die Häufung der familiären und sozio-professionellen Aktivitäten bedingt sind, spezifischere prädiktive Faktoren für den Einstieg in das Rauchen sind. Frauen scheinen eher bereit zu sein, Hilfe und Unterstützung zum Tabakstopp zu akzeptieren im Vergleich zu den Männern. Von der Schwangerschaft abgesehen, stehen Frauen die gleichen Interventionen bezüglich der Tabakentwöhnung wie Männern zur Verfügung. Neuere Studien weisen jedoch darauf hin, dass verschiedene Behandlungen, wie zum Beispiel Nikotinpflaster, bei Frauen weniger wirksam sind als bei Männern.

Mehrere Studien haben bei Frauen grössere Rückfallzahlen als bei Männern dokumentiert, vor allem nach mehr als sechs Monaten Abstinenz. Psychosoziale Faktoren und eine grössere Angst vor den mit dem Tabakstopp verbundenen Hindernissen, wie Gewichtszunahme und das Auftreten einer depressiven Verstimmung,

^a Policlinique médicale Universitaire, Lausanne

^b Service de Médecine de Premier Recours, Hôpitaux Universitaires de Genève

^c Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich

^d Lungenliga Schweiz, Bern

JPZ received a fee from Pfizer for leading seminars dedicated to the use of varenicline in clinical practice. Honorare für Vorträge und Advisory-board-Tätigkeit wurden von in Raucherentwöhnung tätigen Pharmaindustrien dem Arbeitgeber von Prof. Dr. J. Cornuz, der Medizinischen Universitätsklinik, überwiesen, als Entschädigung für seinen Beitrag an die Weiterbildung, wovon ihm ein Teil rückvergütet wurde.

mung, werden häufig angeführt und sind zu berücksichtigen. Eine Vulnerabilität der Frauen bei einigen Stressarten oder im Zusammenhang mit Phasen des Reproduktionszyklus (prämenstruelle Dysphorie, Menopause) könnten so zu den Schwierigkeiten des Tabakentzugs beitragen.

Das Risiko einer Gewichtszunahme und das Auftreten von Stressfaktoren müssen anerkannt werden; den Frauen sollte bei der Tabakentwöhnung Unterstützung durch gezielte Ratschläge und durch kognitiv-verhaltenensorientierte Techniken angeboten werden, während ängstlich-depressive Zustände, einschliesslich der subklinischen Formen, systematisch und regelmässig erkannt und behandelt werden müssen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Tabakkonsum während der Schwangerschaft ist mit zahlreichen schwerwiegenden Risiken für die Gesundheit des Fötus und der schwangeren Frau verbunden:

	Relatives Risiko [KI 95%]
Niedriges Geburtsgewicht (durchschnittlich -200 g)	2,04 [2,03-2,05]
Perinatale Mortalität	1,27 [1,21-1,32]
Spontanabort	1,36 [1,32-1,40]
Extrauterine Schwangerschaft	1,46 [1,23-1,72]
Blutungen vor der Geburt	1,62 [1,56-1,69]
Vorzeitiger Blasensprung	1,93 [1,79-2,08]
Syndrom des plötzlichen Säuglingstodes	2,76 [2,66-2,86]

Die Prävalenz des Tabakkonsums während der Schwangerschaft ist hoch, selbst wenn zwei Drittel der Frauen während der Schwangerschaft aufhören zu rauchen, und dies meistens während des ersten Trimenons. Viele der Frauen, die während der Schwangerschaft aufhören, werden nach der Geburt rückfällig. Zum Beispiel rauchten in Frankreich gemäss den Daten von 2003 37% der Frauen vor ihrer Schwangerschaft, 17% während des ersten Trimenons, 14% während des dritten Trimenons und 21% zwei Jahre nach der Geburt. Die Schwangerschaft ist für viele Frauen eine starke Motivation, mit dem Rauchen aufzuhören, und dieser Tatbestand sollte genutzt werden, um den Frauen Unterstützungsprogramme zur Tabakentwöhnung zu jedem Zeitpunkt vor, während und nach der Schwangerschaft anzubieten. Der Tabakstopp, egal zu welcher Zeit während der Schwangerschaft, hat positive Auswirkungen auf die Gesundheit des Fötus und der Mutter, vor allem wenn am Anfang der Schwangerschaft mit dem Rauchen aufgehört wird.

Hilfe zur Raucherentwöhnung während der Schwangerschaft

a) Nicht-pharmakologische Massnahmen

Eine kurze und intensive Beratung schwangerer Frauen in Bezug auf den Tabakstopp hat sich als wirksam er-

wiesen und erhöht signifikant die Tabakabstinenz vor der Geburt des Kindes. Diese nicht-pharmakologischen Massnahmen erhöhen die Tabakabstinenzraten auf bis zu fünf Monate nach der Schwangerschaft, obwohl die Unterschiede zu diesem Zeitpunkt nicht mehr signifikant sind.

Eine Übersicht von 72 Studien bestätigt, dass Unterstützungsprogramme zum Tabakstopp während der Schwangerschaft die Abstinenzraten um etwa 6% erhöhen. Dieses Ergebnis muss jedoch aufgrund der grossen Heterogenität und der methodologischen Grenzen der verschiedenen Studien mit Vorsicht interpretiert werden. Basierend auf den Ergebnissen der Studien mit besserer Qualität und somit einem kleineren Verzerrungsrisiko, sind diese Massnahmen mit einer Abstinenzrate von nur 3% am Ende der Schwangerschaft verbunden. Zwischen der Intensität der Intervention und der Abstinenzrate fand sich hingegen keine Korrelation. Kognitiv-verhaltenensorientierte Techniken sind die am häufigsten verwendeten Strategien und erhöhen die Abstinenzraten um 5%. Die Anwendung finanzieller Anreize hat sich als wirksamste Strategie erwiesen und erhöht die Abstinenzrate um 24%.

Diese Übersichtsarbeit hat auch gezeigt, dass durch Unterstützungsprogramme zum Tabakstopp das Risiko einer vorzeitigen Niederkunft signifikant vermindert wird. Das Gleiche gilt für das Risiko eines niedrigen Geburtsgewichts, das im Schnitt bei Kindern von Frauen, die ein Hilfsprogramm in Anspruch nahmen, um 53,9 g anstieg und sich um 200 g bei Kindern von Frauen erhöhte, die effektiv mit dem Rauchen während der Schwangerschaft aufhörten.

In den Hilfsprogrammen zum Tabakstopp während der Schwangerschaft werden folgende Ratschläge, Massnahmen und Kurzinterventionen empfohlen:

- Ermittlung des Tabakkonsums durch verschiedene Methoden, um die Wahrscheinlichkeit von falsch negativen Antworten bei der schwangeren Frau zu vermindern;
- Klare Empfehlung, mit dem Rauchen so früh wie möglich aufzuhören;
- Angebot eines Unterstützungsprogramms zur Tabakentwöhnung;
- Adäquates Informationsmaterial zu Tabak und Schwangerschaft;
- Motivationsgespräch zum Tabakstopp bei schwangeren Raucherinnen und Information über die Risiken des Tabakmissbrauchs und die Vorteile des Rauchstopps für die Gesundheit des Fötus und der Mutter; Identifikation der Widerstände gegen den Tabakstopp und Erörterung von Massnahmen zu deren Beseitigung; Diskussion der bestehenden Unterstützungsprogramme;
- Erstellung eines Planes zur Tabakentwöhnung für Frauen, die bereit sind, das Rauchen aufzugeben; Identifikation der Situationen, die zu einem Rückfall führen könnten, und Ausarbeitung von Strategien, um dies zu vermeiden, in enger Zusammenarbeit mit der Patientin;
- Angebot einer Begleitung während der Schwangerschaft, um die Patientin zu motivieren, das Rauchen

aufzugeben, und sie in diesem Vorhaben zu unterstützen;

- Nach der Schwangerschaft Ermutigung der Patientin, die Rauchabstinenz einzuhalten; Ermittlung eines allfälligen Rückfalls und Hilfsangebote im Falle eines Rückfalls.

b) Pharmakologische Therapie

Die Empfehlungen für pharmakologische Interventionen zum Tabakstopp basieren auf der Meinung von Experten, da Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten einer pharmakologischen Therapie während der Schwangerschaft nur begrenzt vorliegen. Von den fünf Studien zur Nikotinsubstitution während der Schwangerschaft konnte nur eine Studie belegen, dass die Behandlung zu signifikant erhöhten Abstinenzraten gegen Ende der Schwangerschaft führte (22% im Vergleich zu 7%), während in einer anderen Untersuchung gezeigt wurde, dass in der Behandlungsgruppe das Geburtsgewicht höher lag. Eine Metaanalyse bestätigte, dass eine Nikotinsubstitution keine besseren Ergebnisse erzielt als eine nicht-pharmakologische Intervention (Ratschläge) sowohl in Bezug auf den Tabakstopp gegen Ende der Schwangerschaft wie auch auf das Geburtsgewicht des Kindes.

Es bestehen noch immer Unsicherheiten bezüglich der Sicherheit von Nikotinersatzprodukten während der Schwangerschaft. Es steht fest, dass für die fötale Toxizität des Tabaks Kohlenmonoxid und Kadmium verantwortlich sind, aber Nikotin könnte ebenfalls zur fötalen Toxizität beitragen. Untersuchungen am Tier weisen darauf hin, dass Nikotin eine für den Fötus potentiell gesundheitsschädliche Plazentainsuffizienz verursacht. Der Nikotinstoffwechsel ist während der Schwangerschaft beschleunigt, was bei schwangeren Frauen zu niedrigeren Nikotinspiegeln bei gleichbleibendem Konsum führt. Dies könnte die schlechtere Wirksamkeit der Nikotinsubstitution während der Schwangerschaft erklären. Trotzdem ist die Nikotinsubstitution mit einem geringeren Gesundheitsrisiko verbunden als das Rauchen, da weniger Nikotin abgegeben und die Exposition gegenüber den anderen im Tabakrauch enthaltenen toxischen Substanzen verhindert wird. Eine Behandlung mit Nikotinersatzpräparaten (Pflaster oder Kaugummi) führt nur zu unerheblichen hämodynamischen Effekten bei der Mutter und beim Fötus, die weniger bedeutend sind als die des Tabakkonsums. Letztendlich geht Nikotin ohne zeitliche Verzögerung in die Muttermilch über, wobei die Substitution zu niedrigeren Konzentrationen führt als der Tabakkonsum.

Aufgrund dieser Daten empfehlen mehrere Experten-Gruppen für die Erstlinienbehandlung zur Tabakentwöhnung während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht-pharmakologische Methoden wie psychologische Begleitung und verhaltensorientierte Techniken. Für Frauen, die es nicht schaffen, das Rauchen einzustellen, wird zu jeder Zeit während der Schwangerschaft und Stillzeit eine Nikotinsubstitution empfohlen nach eingehender Beratung und individueller Nutzen/Risiko-Abschätzung. Um die Nikotinexposition herabzusetzen, empfehlen sich Nikotinersatzpräparate mit geringer

Wirkdauer (Kaugummi, Sublingualtablette oder Lutschtablette und Inhalator). Während der Stillzeit sollte die Nikotinersatztherapie mindestens 2 bis 3 Stunden vor dem Stillen oder sofort nach dem Stillen angewendet werden. Das transdermale Nikotinpflaster sollte während der Stillzeit nur als Zweitlinienbehandlung verwendet werden, wobei tagsüber das 16-Stunden-Pflaster bevorzugt und in der Nacht kein Pflaster angewendet werden sollte.

Von der Verabreichung von Bupropion oder Vareniclin während der Schwangerschaft und Stillzeit wird abgeraten, da die Unschädlichkeit und die Wirksamkeit dieser beiden Präparate während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen wurden.

Patienten mit psychiatrischen Störungen

Die Raucherprävalenz ist bei Patienten mit psychischen Störungen (Depression, Angst oder Schizophrenie) etwa doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Von den Patienten, die hinsichtlich Tabakentwöhnung einen Arzt konsultieren, haben 30–60% eine aktive oder frühere psychische Störung, wobei es sich in den meisten Fällen um eine Depression handelt. Die Morbidität und Mortalität dieser Patienten ist erhöht, was grösstenteils auf den erhöhten Zigarettenkonsum zurückzuführen ist.

Die Beziehung zwischen psychischen Störungen und Tabakkonsum ist komplex und schlecht definiert. Eine Hypothese legt nahe, dass das Rauchen durch die psychische Störung induziert wird und dass der Nikotinmissbrauch somit eine Art Selbstmedikation für die psychischen Probleme darstellt. Eine andere Hypothese zeigt auf, dass die psychische Störung durch den Tabakkonsum herbeigeführt wird, insbesondere die depressive Verstimmung, die auf ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter im Gehirn zurückzuführen ist. Diese wechselseitige Beziehung deutet auf einen komplexen Zusammenhang zwischen Rauchen und psychischen Störungen hin, der genetische, psychologische und soziale Faktoren einschliesst.

Der Tabakkonsum, die Nikotinabhängigkeit, die Intensität der Entzugserscheinungen sowie das Rückfallrisiko sind bei Rauchern mit psychischen Störungen ausgeprägter als bei Rauchern ohne psychische Störungen. Bei Patienten mit einer positiven Depressionsanamnese kann ein Rauchverzicht zu einer depressiven Verstimmung führen. Dagegen sind die Daten bezüglich der Auswirkung einer Depression auf die Chancen für eine erfolgreiche Raucherentwöhnung kontrovers, wobei einige Studien niedrigere Entwöhnungsraten, andere hingegen vergleichbare Entwöhnungsraten bei depressiven Rauchern im Vergleich zu nichtdepressiven Rauchern angeben. Bei Rauchern mit psychotischer Störung hingegen liegt die Tabakabstinenzrate deutlich niedriger.

Hilfe zur Raucherentwöhnung bei psychiatrischen Patienten

Es wird empfohlen, Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung Hilfsmittel für die Tabakentwöhnung zur Verfügung zu stellen, die sich als wirksam

erwiesen haben, selbst wenn bei diesen Patienten die Raucherentwöhnung erschwert ist und die Entwöhnungserfolge schlechter sind. Die empfohlenen Unterstützungsstrategien für Raucher mit psychiatrischer Erkrankung sind die gleichen wie bei Rauchern ohne psychiatrische Erkrankung, wobei einige Punkte bei psychisch kranken Patienten besonders wichtig sind.

- Angebot einer persönlichen Begleitung und einer intensiven medizinischen Betreuung, die durch Unterstützung der Umgebung, Selbsthilfegruppen oder webbasierte Angebote vervollständigt werden können;
- Empfehlung einer Nikotinsubstitution zur Tabakentwöhnung;
- Ausarbeitung einer Strategie in Zusammenarbeit mit dem Patienten, um Rückfälle zu vermeiden: angenehme und sinnvolle Ersatzhandlungen; Belohnung der Abstinenz;
- Vorschlag eines schrittweisen Reduktionsplans zur Raucherentwöhnung vor dem definitiven Rauchstopp, um Vertrauen zu vermitteln und stark nikotinabhängigen Rauchern zu ermöglichen, messbare Ziele zu erreichen;
- Verschreibung von Nikotinersatzpräparaten zur Erstlinientherapie, die sich bei depressiven oder schizophrenen Rauchern als wirksam erwiesen haben;
- Bei Patienten mit positiver Depressionsanamnese erhöht Bupropion die Abstinenzrate im Vergleich zu Placebo und zu Nikotinplastern; das Präparat (möglichst niedrig dosiert) kann auch in Kombination mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) verwendet werden;
- Der Einsatz von Vareniclin sollte sehr sorgfältig und nur bei Patienten mit stabiler psychiatrischer Erkrankung erfolgen, die gut betreut werden. Bei der Einnahme dieses Präparates wurde über Depressionen und Suizidideen berichtet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit der Medikation unklar blieb. Bei Patienten mit positiver psychiatrischer Anamnese sind jedoch die Wirksamkeit von Vareniclin zur Raucherentwöhnung und die Häufigkeit der meist nur geringfügigen Nebenwirkungen unverändert. In der Praxis ist dieses Medikament nicht die Behandlung der ersten Wahl bei diesen Patienten;
- Behandlung der Depression mit wirksamen Antidepressiva (SSRIs), wobei SSRIs keine Wirkung auf die Tabakentwöhnung gezeigt haben und noch nicht klar ist, ob diese Substanzen den depressiven Verstimmungen vorbeugen, die durch Tabakentzug ausgelöst werden;
- Behandlung der Schizophrenie mit einem atypischen Neuroleptikum, insbesondere Clozapin, das nachweislich zu höheren Abstinenzraten führt als eine Behandlung mit typischen Neuroleptika;
- Reduktion der Neuroleptikadosis unter Bestimmung der Plasmaspiegel im Falle eines Tabakstopps oder eines verminderten Konsums bei Patienten, die Neuroleptika einnehmen, die durch das Cytochrom P450 1A2 (Olanzapin, Clozapin, Haloperidol und

Fluphenazin) abgebaut werden (Cytochrom-Induktion durch die im Tabakrauch enthaltenen polyzyklischen Kohlenwasserstoffe).

Tabakkonsum und Tabakentwöhnung bei Jugendlichen

Die meisten Menschen beginnen mit dem Rauchen als Jugendliche zu einem Zeitpunkt, wenn die Entwicklung des Gehirns noch nicht abgeschlossen ist und cholinerge Mechanismen eine wichtige Rolle in der Regulation der Gehirnentwicklung spielen. Bei Störungen des natürlichen Entwicklungsprozesses kann es zu einem definitiven Defizit in der neuronalen Architektur und zu einem suboptimalen Funktionieren verschiedener Hirnpartien kommen. Der Konsum von Nikotin hat somit eine Auswirkung auf die zerebrale Entwicklung beim Jugendlichen. Es wurde gezeigt, dass Nikotin einen Einfluss auf den normalen Reifungsprozess des cholinergen Nervensystems ausübt und dass Tabakkonsum bei Jugendlichen zu einer mangelnden Kontrolle von Handlungsimpulsen führen kann, wobei es zu Symptomen kommt, die denen des Aufmerksamkeitsdefizits mit oder ohne Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) sehr ähnlich sind. Auch weitere negative Konsequenzen sind zu befürchten, da prospektive Untersuchungsergebnisse zeigen, dass jugendliche Raucher vermehrt Angststörungen entwickeln.

Die Tabakabhängigkeit kann sich bei Jugendlichen sehr schnell entwickeln, oftmals bereits innerhalb weniger Wochen nach Einstieg in den Tabakkonsum, und dies höchstwahrscheinlich unter dem Einfluss von genetischen und umweltbedingten Faktoren.

Hilfe zur Raucherentwöhnung bei Jugendlichen

Rauchen bei Jugendlichen ist ein ernstzunehmendes Problem, umso mehr, je früher mit dem Rauchen angefangen wird und je schneller sich die Nikotinabhängigkeit einstellt. Vorbeugungsprogramme haben sich als wenig wirksam erwiesen. Das transtheoretische Modell zur Unterstützung der Veränderungsbereitschaft konnte in dieser Altersgruppe nicht bestätigt werden, höchstwahrscheinlich weil die Nikotinabhängigkeit multifaktoriell bedingt ist. Die Behandlung jugendlicher Raucher ist daher ein fundamentales Problem: Das im Tabakrauch enthaltene Nikotin scheint beim Jugendlichen eine toxischere Wirkung auszuüben als beim Erwachsenen, bei dem das Nervensystem seinen Reifungsprozess abgeschlossen hat. Zudem stehen die Chancen einer erfolgreichen Entwöhnung umso schlechter, je früher mit dem Rauchen begonnen wurde. Ratschläge zum Rauchstopp und die Verschreibung einer Nikotinersatztherapie durch den Pädiater sind selten.

Die Nikotinsubstitution zur Behandlung der Raucherabhängigkeit beinhaltet somit die Anwendung potentiell toxischer Substanzen in der Altersgruppe der Jugendlichen. Obwohl die publizierten Studien zum Thema Nikotinsubstitution bei Jugendlichen auf den ersten Blick ermutigend erscheinen und keine toxischen Wirkungen ermittelt wurden, ist die Wirksamkeit der Nikotinersatzprodukte niedrig oder sogar fehlend. In einer japanischen Studie konnte gezeigt werden, dass von 39 jugendlichen Rauchern, die mit einem Nikotinplaster behandelt

wurden, 36% nach einem Monat abstinent waren und 25% nach drei Monaten. Obgleich Nikotinsubstitution zur Rauchentwöhnung von der Mehrzahl der Jugendlichen sehr gut akzeptiert wurde, sind die Ergebnisse der bisher veröffentlichten Untersuchungen nicht ermutigend. Als mögliche Ursachen gelten eine unzulängliche Anwendung (zu kurze Dauer, zu niedrige Dosierung), eine unangemessene Verabreichungsform (zu langsame Wirkung des Pflasters), eine schlechte Einschätzung der Nikotinabhängigkeit sowie eine inkorrekte Indikation (bei Rauchern, die nicht aufhörwillig sind).

Klinische Studien haben bis auf eine Ausnahme das transdermale Pflaster untersucht, wobei keine einzige klinische Studie mit den anderen Nikotinersatzprodukten oder den verfügbaren Medikamenten (Bupropion und Vareniclin) durchgeführt wurde. Obschon die neuronale Toxizität des in den Nikotinersatzprodukten erhaltenen Nikotins nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, ist Rauchen in allen Fällen schädlicher als die Nikotinsubstitution. Da in klinischen Studien keine nennenswerten Nebenwirkungen ermittelt wurden, können Nikotinersatzprodukte bei Jugendlichen verwendet werden. Aufgrund ihrer schwachen Wirkung in der Raucherentwöhnung sollten sie jedoch nur bei Patienten mit hoher Abhängigkeit und im Rahmen einer engmaschigen Betreuung verwendet werden.

Prävention von Rückfällen nach Rauchstopp

Im Jahr nach dem Rauchstopp wird die Mehrzahl der Exraucher rückfällig. Selbst Patienten mit Herzinfarkt, Gehirnschlag oder chirurgischem Eingriff für Lungenkrebs bleiben vor Rückfällen nicht verschont.

Der Rückfall zum Rauchen ist mit zahlreichen Risikofaktoren stark assoziiert. Niedriger sozioökonomischer Status, Intensität der Entzugssymptome und plötzlich eintretendes Verlangen (*craving*) nach dem Tabakstopp, vor allem bei Jugendlichen, Angst vor einer Gewichtszunahme, soziales Umfeld, rauchender Partner, Einsamkeit und Depression, weibliches Geschlecht und junges Alter sind Risikofaktoren, die mit einer Wiederaufnahme des Rauchens assoziiert sind. Cannabisraucher und Raucher, die eine bis drei Zigaretten während der drei ersten Wochen nach Tabakstopp rauchen, sind ebenfalls sehr gefährdet. Raucher, die rückfällig werden, rauchen entweder anfänglich weniger als früher oder nehmen wieder das gleiche Rauchprofil an.

Interventionen, um Rückfälle nach dem Rauchstopp zu vermeiden

Folgende Interventionen, die darauf abzielen, das Risiko für einen Rückfall zu vermindern, sind untersucht worden: Verhaltenstherapie, Unterstützungsgruppen am Arbeitsplatz sowie die längere Verwendung von Nikotinsubstituten, Bupropion oder Vareniclin. Von diesen Massnahmen hat sich nur die längere Anwendung von Nikotinsubstituten oder die Einnahme von Bupropion oder Vareniclin als wirksam erwiesen. Exraucher, die sich einem zwölf Wochen dauernden Fitnessprogramm unterzogen, waren erfolgreicher abstinent geblieben als ihre Kollegen, die kein Fitnessprogramm durchführten. Ein Rauchverbot am Arbeitsplatz erhöht die Chancen eines Rauchstopps, scheint jedoch das Rückfallsrisiko nicht zu vermindern.

Gerade weil sich die Interventionen nach einem Rauchstopp als wenig wirksam erwiesen haben, könnte eine grössere Aufmerksamkeit gegenüber gewissen Rückfall-Risikofaktoren die abstinenten Exraucher besser begleiten, insbesondere hinsichtlich der genetischen Faktoren von Nikotinabhängigkeit und Erfolgchancen des Rauchstopps.

Korrespondenz:

Dr. Jean-Pierre Zellweger
Lungenliga Schweiz
Südbahnhofstr. 14c
CH-3000 Bern 14
zellwegerjp@swissonline.ch

Empfohlene Literatur

- Willi C, de Torrente de la Jara, Cornuz J, Closuit A. The health consequences of smoking for women at different stages of their life. *Rev Med Suisse*. 2006;2(72):1696-700.
- Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA*. 2008; 299(17):2037-47.
- Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD001055.
- Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(12):1691-715.
- Kandel DB, Hu MC, Griesler PC, Schaffran C. On the development of nicotine dependence in adolescence. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 91(1):26-39.
- Garvey AJ, Bliss RE, Hitchcock JL, Heinold JW, Rosner B. Predictors of smoking relapse among self-quitters: a report from the Normative Aging Study. *Addict Behav*. 1992;17(4):367-77.
- Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003999.

Eine Liste mit weiterführender Literatur finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Weiterführende Literatur zum Update der Guidelines 2011

1. Willi C, de Torrente de la Jara, Cornuz J, Closuit A. The health consequences of smoking for women at different stages of their life. *Rev Med Suisse* 2006;2(72):1696-1700.
2. de Torrente de la Jara, Willi C, Cornuz J, Closuit A. Women and tobacco: epidemiological and clinical specificities. *Rev Med Suisse* 2006;2(72):1689-5.
3. Keller R, Krebs R, Radtke T, Hornung R. La consommation de tabac dans la population suisse de 2001 à 2006: résumé du rapport de recherche 2007. Berne: 2007y
4. Satcher D, Thompson TG, Koplan JP. Women and smoking: a report of the Surgeon General. *Nicotine Tob Res* 2002;4(1):7-20.
5. Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008;299(17):2037-2047.
6. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004;291(14):1763-1768.
7. Berrut S, Junker C. D'une génération à l'autre: évolution des causes de décès de 1970 à 2004. Neuchâtel: 2008
8. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. A report of the Surgeon General 2004. 200428.)
9. Reynolds P, Hurley S, Goldberg D. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006;119(1):239-1.
10. Ebbs S. Smoking and breast cancer. *Int J Clin Pract* 2005;59(9):999-1000.
11. Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002;360(9339):1044-1049.
12. Johnson KC. Accumulating evidence on passive and active smoking and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2005;117(4):619-628.
13. Fentiman IS, Allen DS, Hamed H. Smoking and prognosis in women with breast cancer. *Int J Clin Pract* 2005;59(9):1051-1054.
14. Murin S, Inciardi J. Cigarette smoking and the risk of pulmonary metastasis from breast cancer. *Chest* 2001;119(6):1635-1640.
15. Goodwin SJ, McCarthy CM, Pusic AL et al. Complications in smokers after postmastectomy tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005;55(1):16-19.
16. Windham GC, Mitchell P, Anderson M, Lasley BL. Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. *Environ Health Perspect* 2005;113(10):1285-1290.
17. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6 Pt 2):S349-S356.
18. Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):628-632.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1):S172-S177.
20. Tanko LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004;11(1):104-109.
21. Mikkelsen TF, Graff-Iversen S, Sundby J, Bjertness E. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2007;7:149.
22. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health* 1998;7(9):1149-1155.
23. Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Arzneimittelforschung* 2003;53(1):1-11.
24. Fernandez E, Schiaffino A, Borrell C et al. Social class, education, and smoking cessation: Long-term follow-up of patients treated at a smoking cessation unit. *Nicotine Tob Res* 2006;8(1):29-36.
25. Piko BF. Adolescent smoking and drinking: the role of communal mastery and other social influences. *Addict Behav* 2006;31(1):102-114.
26. Zhu S, Melcer T, Sun J, Rosbrook B, Pierce JP. Smoking cessation with and without assistance: a population-based analysis. *Am J Prev Med* 2000;18(4):305-311.
27. Fiore MC. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35(2):158-176.
28. Munafò M, Bradburn M, Bowes L, David S. Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy? A meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2004;6(5):769-776.
29. Perkins KA, Scott J. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2008;10(7):1245-1250.
30. Cepeda-Benito A, Reynoso JT, Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(4):712-722.
31. Scharf D, Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of Bupropion SR. *Addiction* 2004;99(11):1462-1469.
32. Perkins KA. Smoking cessation in women. Special considerations. *CNS Drugs* 2001;15(5):391-411.
33. Borrelli B, Bock B, King T, Pinto B, Marcus BH. The impact of depression on smoking cessation in women. *Am J Prev Med* 1996;12(5):378-387.
34. Levine MD, Marcus MD, Perkins KA. A history of depression and smoking cessation outcomes among women concerned about post-cessation weight gain. *Nicotine Tob Res* 2003;5(1):69-76.
35. McKee SA, O'Malley SS, Salovey P, Krishnan-Sarin S, Mazure CM. Perceived risks and benefits of smoking cessation: gender-specific predictors of motivation and treatment outcome. *Addict Behav* 2005;30(3):423-435.
36. McKee SA, Maciejewski PK, Falba T, Mazure CM. Sex differences in the effects of stressful life events on changes in smoking status. *Addiction* 2003;98(6):847-855.
37. Wilhelm K, Wedgwood L, Niven H, Kay-Lambkin F. Smoking cessation and depression: current knowledge and future directions. *Drug Alcohol Rev* 2006;25(1):97-107.
38. Haute Autorité de Santé. Conférence de consensus: grossesse et tabac. Lille: 2004
39. McRobbie H, Bullen C, Glover M, Whittaker R, Wallace-Bell M, Fraser T. New Zealand smoking cessation guidelines. *N Z Med J* 2008;121(1276):57-70.
40. Lumley J, Chamberlain C, Downswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD001055.
41. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007;33(4):297-305.
42. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):967-971.
43. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res* 2008;10(12):1691-1715.
44. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284(20):2606-2610.
45. Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(2):161-166.
46. 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(5):421-432.
47. Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000;157(3):368-374.
48. Hitsman B, Borrelli B, McChargue DE, Spring B, Niaura R. History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2003;71(4):657-663.
49. Covey LS, Bomback A, Yan GW. History of depression and smoking cessation: a rejoinder. *Nicotine Tob Res* 2006;8(2):315-319.
50. Hall SM, Tsoh JY, Prochaska JJ et al. Treatment for cigarette smoking among depressed mental health outpatients: a randomized clinical trial. *Am J Public Health* 2006;96(10):1808-1814.
51. Lerman C, Niaura R, Collins BN et al. Effect of bupropion on depression symptoms in a smoking cessation clinical trial. *Psychol Addict Behav* 2004;18(4):362-366.
52. Kuehn BM. FDA warns of adverse events linked to smoking cessation drug and antiepileptics. *JAMA* 2008;299(10):1121-1122.

53. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinetics* 1999;36(6):425-38
54. Bergstrom HC, McDonald CG, French HT, Smith RF. Continuous nicotine administration produces selective, age-dependent structural alteration of pyramidal neurons from prelimbic cortex. *Synapse* 2008;62(1):31-39.
55. DeBruy SC, Tiffany ST. Tobacco-induced neurotoxicity of adolescent cognitive development (TINACD): A proposed model for the development of impulsivity in nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2008;10(1):11-25.
56. Wessels C, Winterer G. [Effects of nicotine on neurodevelopment.]. *Nervenarzt* 2008;79(1):7-16.
57. Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000;284(18):2348-2351.
58. DiFranza JR, Rigotti NA, McNeill AD et al. Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tob Control* 2000;9(3):313-319.
59. Kandel DB, Hu MC, Griesler PC, Schaffran C. On the development of nicotine dependence in adolescence. *Drug Alcohol Depend* 2007;91(1):26-39.
60. Prokhorov AV, Winickoff JP, Ahluwalia JS et al. Youth tobacco use: a global perspective for child health care clinicians. *Pediatrics* 2006;118(3):e890-e903.
61. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K et al. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: the Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth-2 study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(7):704-710.
62. Karp I, O'Loughlin J, Hanley J, Tyndale RF, Paradis G. Risk factors for tobacco dependence in adolescent smokers. *Tob Control* 2006;15(3):199-204.
63. Bruvold WH. A meta-analysis of adolescent smoking prevention programs. *Am J Public Health* 1993;83(6):872-880.
64. Myers MG, MacPherson L, Jones LR, Aarons GA. Measuring adolescent smoking cessation strategies: instrument development and initial validation. *Nicotine Tob Res* 2007;9(11):1131-1138.
65. Kleinjan M, Brug J, van den Eijnden RJ, Vermulst AA, van Zundert RM, Engels RC. Associations between the transtheoretical processes of change, nicotine dependence and adolescent smokers' transition through the stages of change. *Addiction* 2008;103(2):331-338.
66. Kleinjan M, van den Eijnden RJ, van LJ, Otten R, Brug J, Engels RC. Factorial and convergent validity of nicotine dependence measures in adolescents: toward a multidimensional approach. *Nicotine Tob Res* 2007;9(11):1109-1118.
67. Breslau N, Peterson EL. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *Am J Public Health* 1996;86(2):214-220.
68. Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M et al. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics* 2005;115(4):e407-e414.
69. Hurt RD, Croghan GA, Beede SD, Wolter TD, Croghan IT, Patten CA. Nicotine patch therapy in 101 adolescent smokers: efficacy, withdrawal symptom relief, and carbon monoxide and plasma cotinine levels. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(1):31-37.
70. Smith TA, House RF, Jr., Croghan IT et al. Nicotine patch therapy in adolescent smokers. *Pediatrics* 1996;98(4 Pt 1):659-667.
71. Hanson K, Allen S, Jensen S, Hatsukami D. Treatment of adolescent smokers with the nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2003;5(4):515-526.
72. Roddy E, Romilly N, Challenger A, Lewis S, Britton J. Use of nicotine replacement therapy in socioeconomically deprived young smokers: a community-based pilot randomised controlled trial. *Tob Control* 2006;15(5):373-376.
73. Tsuji M, Kanetaka K, Harada H et al. [Factors associated with successful smoking cessation among adolescent smokers undergoing a smoking cessation program involving nicotine replacement therapy]. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2007;54(5):304-313.
74. Price JH, Jordan TR, Dake JA. Pediatricians' use of the 5 A's and nicotine replacement therapy with adolescent smokers. *J Community Health* 2007;32(2):85-101.
75. Klesges LM, Johnson KC, Simes G, Zbikowski S, Robinson L. Use of nicotine replacement therapy in adolescent smokers and nonsmokers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(6):517-522.
76. Johnson KC, Klesges LM, Simes GW, Coday MC, DeBon M. Access of over-the-counter nicotine replacement therapy products to minors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(3):212-216.
77. Leatherdale ST, McDonald PW. Youth smokers' beliefs about different cessation approaches: are we providing cessation interventions they never intend to use? *Cancer Causes Control* 2007;18(7):783-791.
78. Adelman WP. Nicotine replacement therapy for teenagers: about time or a waste of time? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(3):205-206.
79. Ginzel KH, Maritz GS, Marks DF et al. Critical review: nicotine for the fetus, the infant and the adolescent? *J Health Psychol* 2007;12(2):215-224.
80. Moolchan ET, Ernst M, Henningfield JE. A review of tobacco smoking in adolescents: treatment implications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):682-693.
81. Faessel H, Ravva P, Williams K. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of varenicline in healthy adolescent smokers: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2009;31(1):177-189.
82. Garvey AJ, Bliss RE, Hitchcock JL, Heinold JW, Rosner B. Predictors of smoking relapse among self-quiters: a report from the Normative Aging Study. *Addict Behav* 1992;17(4):367-377.
83. Krall EA, Garvey AJ, Garcia RI. Smoking relapse after 2 years of abstinence: findings from the VA Normative Aging Study. *Nicotine Tob Res* 2002;4(1):95-100.
84. Rallidis LS, Lekakis J, Panagiotakos D et al. Long-term prognostic factors of young patients (<or=35 years) having acute myocardial infarction: the detrimental role of continuation of smoking. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(5):567-571.
85. Bowler TJ, Clayton TC, Ingham J et al. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart* 1996;75(4):334-342.
86. Ois A, Gomis M, Rodriguez-Campello A et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2008;39(6):1717-1721.
87. Walker MS, Larsen RJ, Zona DM, Govindan R, Fisher EB. Smoking urges and relapse among lung cancer patients: findings from a preliminary retrospective study. *Prev Med* 2004;39(3):449-457.
88. Norregaard J, Tonnesen P, Petersen L. Predictors and reasons for relapse in smoking cessation with nicotine and placebo patches. *Prev Med* 1993;22(2):261-271.
89. Bagot KS, Heishman SJ, Moolchan ET. Tobacco craving predicts lapse to smoking among adolescent smokers in cessation treatment. *Nicotine Tob Res* 2007;9(6):647-652.
90. Carmichael SL, Ahluwalia IB. Correlates of postpartum smoking relapse. Results from the Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS). *Am J Prev Med* 2000;19(3):193-196.
91. Carmody TP. Preventing relapse in the treatment of nicotine addiction: current issues and future directions. *J Psychoactive Drugs* 1990;22(2):211-238.
92. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. *BMJ* 1994;309(6958):842-846.
93. Yang T, Fisher KJ, Li F, Danaher BG. Attitudes to smoking cessation and triggers to relapse among Chinese male smokers. *BMC Public Health* 2006;6:65.
94. Razavi D, Vandecasteele H, Primo C et al. Maintaining abstinence from cigarette smoking: effectiveness of group counselling and factors predicting outcome. *Eur J Cancer* 1999;35(8):1238-1247.
95. Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 1999;28(2):113-118.
96. Norregaard J, Tonnesen P, Simonsen K, Petersen L, Sawe U. Smoking habits in relapsed subjects from a smoking cessation trial after one year. *Br J Addict* 1992;87(8):1189-1194.
97. Smith SS, Jorenby DE, Fiore MC et al. Strike while the iron is hot: can stepped-care treatments resurrect relapsing smokers? *J Consult Clin Psychol* 2001;69(3):429-439.
98. 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(7179):285-288.
99. Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control* 2006;15(4):280-285.
100. 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(6):423-433.

101. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296(1):64-71.
102. Lancaster T, Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis MJ. Prevention of relapse after quitting smoking: a systematic review of trials. *Arch Intern Med* 2006;166(8):828-835.
103. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003999.
104. Prochaska JJ, Hall SM, Humfleet G et al. Physical activity as a strategy for maintaining tobacco abstinence: A randomized trial. *Prev Med* 2008;47(2):215-220.
105. Longo DR, Johnson JC, Kruse RL, Brownson RC, Hewett JE. A prospective investigation of the impact of smoking bans on tobacco cessation and relapse. *Tob Control* 2001;10(3):267-272.
106. Quak M, van Schayck CP, Knaapen AM, van Schooten FJ. Genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool for chronic respiratory diseases? *Eur Respir J* 2009;33(3):468-480.