



Aktuelle Aspekte der medikamentösen Rauchertherapie

Prof. Dr. Harry W. Hahmann

Waldburg-Zeil Kliniken – Klinik Schwabenland, Isny-Neutrauchburg

Einleitung

Die erheblichen gesundheitlichen Schäden des Tabakrauchens dürfen an dieser Stelle als bekannt und bestens belegt vorausgesetzt werden. Der Nutzen einer Tabakentwöhnung ist sowohl in der Primär- als auch im Besonderen in der Sekundärprävention gesichert [1]. Im 8-Jahres Follow-up einer eigenen Studie mit Rehabilitanden nach akuten koronaren Ereignissen zeigt sich der hohe langfristige Nutzen eines Rauchstopps nach einem Akuterereignis (► Abb. 1)[2]. Die Empfehlungen zum Rauchverzicht sind dementsprechend in den geltenden Leitlinien festgehalten [3].

Dennoch zeigt z.B. die EUROASPIRE-Studie, dass von Patienten nach akutem Koronarsyndrom oder koronarer Intervention europaweit nur etwa die Hälfte das Rauchen aufgibt [4]. Es ist offensichtlich, dass es sich dabei um verschenktes Präventionspotenzial handelt.

Warum der Rauchverzicht im Einzelfall nicht gelingt, mag durch biographische, sozioökonomische oder psychologische Begleitumstände mit verursacht sein. Festzustellen ist, dass das verfügbare therapeutische Repertoire in der Regel nur unzureichend und zu unsystematisch eingesetzt wird.

Nicht-medikamentöse Behandlung des Tabakrauchers

Die vollständige Aufgabe des Rauchens, Ziel jeder Rauchertherapie, darf als eine der effektivsten Präventionsmaßnahmen gelten. Schon der entschiedene ärztliche Rat zum

Rauchverzicht ist nachweislich nutzbringend und sollte beim Arztkontakt mit einem Raucher nicht unterbleiben [5]. Nach kardiovaskulären Ereignissen, namentlich in einer Anschlussrehabilitation, sollte bei Rauchern bereits im therapeutischen Team systematische Überzeugungsarbeit geleistet werden. Dem zum Rauchstopp bereiten Patienten müssen dann alle Maßnahmen zukommen, die geeignet sind, einen nachhaltigen Rauchverzicht herbeizuführen. Strukturierte, verhaltenstherapeutisch orientierte Programme stellen die Basis jeder Rauchertherapie dar [6]. Durch den psychotherapeutischen Kontakt kann auch dazu beigetragen werden, dass Comorbiditäten, z.B. in Form weiterer Abhängigkeitserkrankungen oder einer Depression, nicht unentdeckt bleiben.

Bisher nicht untersucht ist, ob solche Programme auch geeignet sind, über die Schnittstelle zwischen Reha-Entlassung und hausärztliche Weiterbehandlung weiter geführt zu werden und somit beitragen können, die Raucherentwöhnung in der Anschlussrehabilitation effektiver zu gestalten. Keine Evidenz besteht hingegen für die Effektivität einer Raucherentwöhnung mit Hilfe von Akupunktur, Akupressur, Lasertherapie, Hypnose oder Elektrostimulation [7].

Medikamentöse Möglichkeiten

Die meisten Raucher beenden ihren Tabakkonsum ohne medikamentöse Unterstützung. Im Hinblick auf höhere Erfolgsraten sollte aber

über die Möglichkeiten einer Nikotinersatztherapie sowie der Behandlung mit Vareniclin oder Bupropion bei jedem Unterstützungsangebot zur Tabakentwöhnung gesprochen werden, insbesondere mit Rauchern, bei denen eine starke Abhängigkeit zu vermuten ist, bzw. die schon mehrere Entwöhnungsversuche hinter sich haben [3].

Nikotinersatztherapie

Diese Therapie ist gleichermaßen wirksam als Kaugummi, als transdermal wirkendes Pflaster, Nasenspray, Inhaler oder Sublingualtablette. Wichtiges Prinzip ist das im Vergleich zur Zigarette deutlich langsamere Anfluten des Nikotins, namentlich im Gehirn. Die Odd's Ratio für die Abstinenzrate gegenüber Placebo betrug in Studien 1.58 (95% CI 1.50–1.66) [8]. Auch der Einsatz bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde erfolgreich getestet, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden [9].

E-Zigarette

Auch für die neuerdings eingesetzte E-Zigarette ist derzeit davon auszugehen, dass die Anflutung des substituierten Nikotins im Vergleich zum Abrauchen einer konventionellen Zigarette deutlich langsamer erfolgt. Dem Anwender einer E-Zigarette bleiben die beim Abbrennen von Tabak freigesetzten Schadstoffe erspart. Ob die Substanzen, die bei der Funktion der E-Zigarette den Raucheindruck vermitteln, auf Dauer unschädlich sind, ist noch nicht belegt.

Die Produktion von E-Zigaretten liegt derzeit in der Hand der Tabak-



Risiko für neue Ereignisse* in 3 und 8 Jahren (*Tod durch KHK, nicht tödlicher Herzinfarkt, Schlaganfall)
 KAROLA-Studie (n=1206 Patienten)

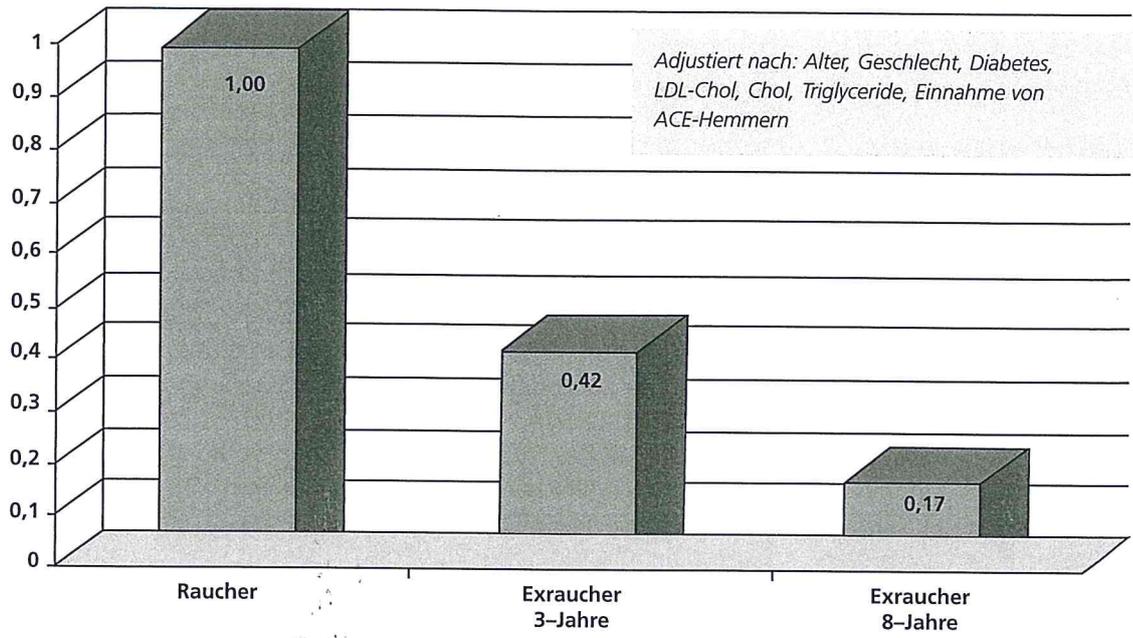


Abb. 1 Auswirkung des Rauchverzichts nach ACS bei Teilnehmern einer stationären Anschlussheilbehandlung, die bis zum Infarkt-ereignis Raucher waren und anhand von eigenen Angaben und Serum-Kotininspiegeln anschließend als Nichtraucher identifiziert werden konnten, im Vergleich zu Patienten mit fortgesetztem Tabakrauchen (Risiko 1,00) [Lit.2]

industrie, deren vornehmliches Ziel der gesicherte Tabakumsatz sein dürfte. Daher ist das Interesse zu vermuten, dass mit der E-Zigarette mittelfristig eher der Einstieg in den Tabakkonsum als dessen Beendigung gefördert werden soll.

Unabhängig davon kann derzeit das Nutzen-Risiko Verhältnis der E-Zigarette als Nikotin-Ersatz bzw. Entwöhnungshilfe für den Tabakabhängigen noch nicht beurteilt werden. Zu Recht ist daher die E-Zigarette nicht als Medikament zur Tabakentwöhnung zugelassen [10].

Bupropion

Bupropion, das in einer ansteigenden Tagesdosis bis zu zweimal 150 mg verabreicht wird, wurde entwickelt als nicht-trizyklisches Antidepressivum und hat eine amphetaminartige Wirkung, was aus eigener Erfahrung die Anwendung durch

Nebenwirkungen wie fast regelhaft auftretende Schlafstörungen und andere Unruhezustände erheblich einschränkt. Die Wirksamkeit für die Tabakentwöhnung ist belegt, geht aber kaum über die der Nikotinersatztherapie hinaus. In einer Metaanalyse aus 36 Studien wurde eine Odd's Ratio für die Abstinenzrate gegenüber Placebo von 1.69 (95 % CI 1.53–1.85) ermittelt [11].

Die Kombination mit einer Nikotinersatztherapie erwies sich als ineffizient. Außerdem scheint die Wirksamkeit von Bupropion in der Rauchertherapie von einem Genpolymorphismus des Cytochrom P450-Enzym CYP2B6 abhängig zu sein [12].

Vareniclin

Eine deutliche Verbesserung der Chance auf eine langfristig erfolgreiche Raucherentwöhnung brach-

te der partielle Nikotinrezeptor-Agonist Vareniclin. Für ihn lässt sich im Vergleich zu einer nichtmedikamentösen Raucherentwöhnung eine zwei- bis dreifache Effizienz nachweisen – auch für Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Vareniclin besetzt den experimentell nachgewiesenen, Dopamin freisetzenden Nikotinrezeptor, was zentral eine nikotinartige Wirkung hervorruft. Nach mehrtägiger Vorbehandlung mit der Substanz führt der Versuch des nikotinabhängigen Rauchers, mit dem Abrauchen einer Zigarette den gewohnten Anstieg seines Spiegels und damit die Befriedigung seiner Sucht zu erreichen, nicht mehr zum Erfolg, da kein weiteres Dopamin freigesetzt wird.

Die Wirkung von Vareniclin ist bisher in mehreren randomisierten kontrollierten Studien untersucht



worden. Die Erfolgsrate war zweieinhalb Mal so hoch wie unter Placebo und 50 % höher als unter Bupropion, das in früheren Untersuchungen bereits dem Nikotinplaster überlegen war [13].

Allerdings war der Einsatz von Vareniclin jahrelang durch sporadische Berichte über Nebenwirkungen in Form von Depression bis hin zur Suizidalität sowie vermehrter kardiovaskulärer Ereignisse überschattet. Im Jahr 2009 kam von der amerikanischen Arzneimittelbehörde, der Food and Drug Administration (FDA), eine Warnung zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von Vareniclin, die auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien und einer Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz beruhte. Seit dem Jahr 2013 liegt dazu endlich eine im American Journal of Psychiatry erschienene, klärende Analyse von 17 randomisierten, placebokontrollierten Vareniclin-Studien der Autoren R. Gibbons und J. Mann vor. Die Autoren untersuchten die Effekte einer Behandlung mit Vareniclin auf nachfolgende Parameter: Suizidalität, Depressivität und Aggressivität/Agitiertheit bei Rauchern mit und ohne bestehende psychiatrische Erkrankungen und ggf. nachweisbaren Einfluss auf diese Parameter, wenn eine psychiatrische Vorerkrankung bestand. Der Anteil an Studienteilnehmer mit psychischen Erkrankungen lag bei 13 %. Auch wurde der Erfolg der Raucherentwöhnung in beiden Gruppen ausgewertet [14]. Auch eine kürzlich publizierte Studie zur Wirksamkeit von Vareniclin bei Rauchern mit bestehender oder zurückliegender Major Depression ging bereits in die Studie ein.

Die Analyse ergab für alle untersuchten Parameter mit Ausnahme der Übelkeit kein erhöhtes Risiko

unter Vareniclin. Auch nach Beendigung der Einnahme ist keine Erhöhung von depressionsbezogenen Ereignissen festzustellen. Bei Rauchern mit psychiatrischen Erkrankungen (akut oder zurückliegend) wird das Risiko für weitere Ereignisse unter der Einnahme von Vareniclin nicht erhöht [15].

Vergleichbar mit der Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2012 kommen die Autoren zu einer um 124 % erhöhten Abstinenzquote im Vergleich zu einer Placebobehandlung. Und zu einer 22 % höheren Abstinenzquote im Vergleich zu Bupropion. Die NNT liegt bei 2,63. Durch eine kombinierte Behandlung mit Bupropion und Vareniclin kann die Erfolgsquote einer Rauchertherapie noch gesteigert werden [16]. Eine 2011 publizierte Metaanalyse, basierend auf 14 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 8216 Patienten, zeigte einen geringen, aber signifikanten Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse unter Vareniclin [17]. Die europäische Arzneimittelbehörde, die European Medicines Agency (EMA), befand hierzu, dass dieser durch den Benefit des Medikaments bei der Raucherentwöhnung aufgewogen wird [18].

Eine kürzlich publizierte Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass das kardiovaskuläre Risiko unter Vareniclin nicht erhöht ist [19].

Sonstige Medikamente

Cytisin, ein in verschiedenen europäischen Ländern verfügbarer, kostengünstiger partieller Nikotinrezeptor-Agonist, scheint ebenfalls zur Raucherentwöhnung nützlich zu sein, jedoch lässt die Datenlage eine endgültige Beurteilung derzeit nicht zu.

Das Antidepressivum **Nortriptylin** und das Antihypertonikum **Cloni-**

din sind Medikamente, die ebenfalls eine Raucherentwöhnung unterstützen können, haben aber aufgrund ihrer bei der Raucherentwöhnung meist hinderlichen Hauptwirkungen eine völlig untergeordnete Bedeutung [3, 5].

Medikamente zur Tabakentwöhnung – „Lifestylepräparate“?

Obwohl Tabakabhängigkeit als schwere und mit erheblichen kardiovaskulären und anderen gesundheitlichen und ökonomischen Folgen verbundene Suchterkrankung anderen Suchterkrankungen wie Alkohol-, Medikamentenabhängigkeit oder Spielsucht nicht nachsteht, gilt sie offiziell nicht als Krankheit. Für eine medikamentöse Rauchertherapie besteht daher keine Erstattungspflicht durch die Krankenkassen. Die aufgeführten Medikamente werden als Lifestylepräparate eingestuft. Demgegenüber ist belegt, dass sich der Erfolg einer Rauchertherapie durch die Übernahme von Therapiekosten durch das jeweilige Gesundheitssystem verbessern lässt [20].

Literatur

1. Prabhat Jha, M.D., Chinthanie Ramasundarahettige, M.Sc., Victoria Landsman, Ph.D., Brian Rostron, Ph.D., Michael Thun, M.D., Robert N. Anderson, Ph.D., Tim McAfee, M.D., and Richard Peto, F.R.S. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States *N Engl J Med* 2013; 368: 341–50.
2. Breitling LP, Rothenbacher D, Vossen CY, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H. Validated Smoking Cessation and Prognosis in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *JAmCollCardiol* 2011;58 (2): 196–201.
3. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701.
4. Wilma Scholte op Reimer, Esther de Swart, Dirk De Bacquer, Kalevi Pyörälä, Ulrich Keil, Jan Heidrich, Jaap W. Deckers, Kornelia Kotseva, David Wood, and Eric Boersma for the EUROASPIRE Investigators. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease



se. *European Heart Journal* (2006) 27, 35–41.

5. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network-meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art.No.:CD009329.

6. Jähne A, T. Rütger H. Deest H. Gehrig J. de Zeeuw A. Alberti K. Mulzer. Evaluierung eines strukturierten Tabakentwöhnungsprogramms für die ärztliche Praxis. *Dtsch Med Wochenschr* 02014;1390: 127–133.

7. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD000009.

8. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1: CD000146.

9. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005; 149:565–572.

10. Nowak D, Jörres RA, Rütger T: E-cigarette-prevention, pulmonary health, and addiction. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 349–55. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0349.

11. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD000031.

12. Anna M. Lee, Christopher Jepsen, Ewa Hoffmann, Leonard Epstein, Larry W. Hawk, Caryn Lerman and Rachel F. Tyndale. CYP2B6 Genotype Alters Abstinence Rates in a Bupropion Smoking Cessation Trial. *Biological Psychiatry* (2007); 62: 635–641.

13. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12: CD006103.

14. Robert D. Gibbons, Ph.D.; J. John Mann, M.D. Varenicline, Smoking Cessation, and Neuropsychiatric Adverse Events. *Am J Psychiatry* 2013;170: 1460–1467.

15. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C Ann. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Intern Med.* 2013;159(6): 390–400.

16. Jon O. Ebbert, Dorothy K. Hatsukami, Ivana T. Croghan, Darrell R. Schroeder, Sharon S. Allen, J. Taylor Hays. Richard D. Hurt. Combination Varenicline and Bupropion SR for Tobacco-Dependence Treatment in Cigarette Smokers A Randomized Trial. *JAMA.* 2014; 311(2): 155–163. doi:10.1001/jama.2013.283185.

17. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 1359–1366.

18. Hawkes N. Varenicline raises risk of heart problems, analysis indicates. *BMJ* 2011; 343:d4428.

19. Edward J. Mills, Kristian Thorlund, Shawn Eapen, Ping Wu and Judith J. Prochaska. Cardiovascular Events Associated with Smoking Cessation Pharmacotherapies: A Network Meta-Analysis. *Circulation* 2013 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961.

Zusammenfassung

Die Beendigung des Tabakrauchens gilt als eine der wichtigsten und effektivsten Maßnahmen der kardiovaskulären Prävention. Dennoch beenden selbst nach akutem Koronarsyndrom oder koronaren Interventionen nur rund 50 % der Raucher ihren Tabakkonsum. Unter dem Bemühen, dem individuellen Patienten die bestmögliche Unterstützung zukommen zu lassen, aber auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten sind verstärkte Bemühungen zur systematischeren und effektiveren Tabakentwöhnung dringend erforderlich. Durch medikamentöse Maßnahmen kann der Erfolg einer

Raucherentwöhnung verstärkt werden. Die Nikotinersatztherapie verbessert bereits die Erfolgsrate. Die Behandlung mit dem psychopharmakologisch wirkenden Bupropion ist der Nikotinersatztherapie kaum überlegen. Am wirksamsten ist die Behandlung mit dem partiellen Nikotinrezeptor-Agonisten Vareniclin, dessen Einsatz bisher durch die Mutmaßung neuropsychiatrischer Nebenwirkungen behaftet war. Nachdem diese Erwartung als widerlegt gelten kann, sollte die medikamentöse Therapie einen deutlich höheren Stellenwert bei der Raucherentwöhnung erhalten.

Summary

Actual Aspects of the Drug Therapy of Tobacco Addiction

Quit smoking is one of most effective measurements of cardiovascular prevention. However, only 50 % of patients with acute coronary syndromes stop smoking. Under the aim to support individual patient most effectively, but only due to the economic reasons of the health system, we need more effective and more systematic strategies treating tobacco addiction. Supported by drug therapy treatment of nicotine dependent

patients has been shown as more effective. Nicotine replacement therapy can moderately increase the rate of success, as well as medication with bupropione. Varenicline, nicotine receptor partial agonists was markedly more effective than nicotine patch and bupropione. Neuro-physiological adverse effects have been recently refuted by randomised controlled trials. Now medical treatment should play a more important role in the therapy of tobacco addiction.

20. Twardella D and Brenner H. Effects of practitioner education, practitioner payment and reimbursement of patients' drug costs on smoking cessation in primary care: a cluster randomised trial. *Tobacco Control* 2007; 16:15–21. doi:10.1136/tc.2006.016253.

Korrespondenzadresse
 Prof. Dr. med. Harry W. Hahmann
 Klinik Schwabenland
 Waldburgallee 3-5
 88316 Isny-Neutrauchburg
 harry.hahmann@wz-kliniken.de

Prof. Dr. med.
 Harry W. Hahmann

