

## Standards der Raucherentwöhnung

### Konsensus der ÖGP

Herausgeber



Beilage zu Wien. Klin. Wochenschr. 117, Heft ■ (2005)

---

Dieser Beitrag ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Eigentümer und Copyrightinhaber: © Springer-Verlag/Wien 2005. Printed in Austria by Adolf Holzhausens Nfg., 1140 Wien, Österreich



## Vorwort

Tabakrauchen ist international die häufigste vermeidbare Ursache von Krankheit und vorzeitigem Tod. Weltweit werden durch Rauchen jährlich 3,5 Millionen Todesfälle verursacht, in Österreich geschätzte 10.000.

8 von 10 COPD-Patienten haben als Hauptursache ihrer Erkrankung das Tabakrauchen.

Das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, ist beim Raucher verzehnfacht.

Die einzige Therapie, die die COPD kausal behandelt, ist die Raucherentwöhnung.

Das Ausmaß der tabakindizierten Gesundheitsschäden wurde für Deutschland nach jüngsten Berechnungen auf 15 Milliarden Euro geschätzt!

Aus diesen Gründen ist die Raucherentwöhnung eine wichtige und unersetzliche Therapie im pulmologischen Alltag.

Voraussetzung für eine erfolgreiche ärztliche Intervention ist eine wissenschaftlich fundierte Information.

Die im folgenden vorliegende evidenzbasierte Leitlinie stellt die wissenschaftliche Grundlage für die verschiedenen Anteile einer wirksamen Raucherentwöhnung vor, insbesondere Beratung, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie.

Wir geben eine kurze Zusammenfassung unserer Empfehlungen unter Standardisierung der Raucherentwöhnung und empfohlene Elemente.

Im folgenden Teil wird die wissenschaftliche Evidenz der Raucherentwöhnung referiert.

Diese Leitlinien repräsentieren den Konsens der ÖGP (Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie).

Er wurde erarbeitet von:

*Prim. Dr. K. Aigner*

*OA Dr. I. Homeier*

*Dr. W. Koessler*

*Univ.-Prof. Dr. Prim. H. Zwick*

Unter Federführung von *Prim. Dr. A. Lichtenschopf*



## Standards der Raucherentwöhnung

1. Tabakabhängigkeit ist ein chronischer Zustand, der häufig wiederholte Interventionen notwendig macht. Es gibt effiziente Therapien, die langdauernde Abstinenz oder auch permanente Abstinenz möglich machen.
  2. Weil effiziente Behandlungsstrategien zur Bekämpfung der Tabakabhängigkeit existieren, sollte jedem Patienten, der raucht, zumindest eine der folgenden Behandlungen angeboten werden:
    - a) Patienten, die den Tabakkonsum beenden wollen, sollte eine Therapie angeboten werden, die die weiter unten aufgelisteten Elemente für eine Raucherentwöhnung beinhaltet.
    - b) Patienten, die ihren Tabakkonsum derzeit nicht beenden wollen, sollten eine kurze Intervention angeboten bekommen, die ihre Motivation zur Beendigung verbessern soll. Ein kurzer Rat, das Rauchen zu beenden, sollte bei jeder sinnvollen Gelegenheit gegeben werden, aber zumindest 1-mal pro Jahr.
    - c) Raucher mit einer schweren tabakassozierten Erkrankung, die sich derzeit außerstande sehen, das Rauchen zu beenden, sollten eine Intervention zur Reduktion des Nikotinkonsums angeboten bekommen, wobei das Ziel der pro Tag gerauchten Zigaretten unter 10, besser noch unter 5 liegen sollte.
  3. Es besteht eine strenge Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Intensität des Entwöhnungsprogramms und ihrer Effizienz. Behandlungen, die interpersonellen Kontakt mit einbeziehen (individuell, Gruppe, proaktive Telefonberatung) sind effizient und diese Effizienz erhöht sich mit der Behandlungsintensität.
  4. Drei Typen der Beratung und der Verhaltenstherapie haben sich als besonders effizient erwiesen und sollten bei möglichst allen Patienten angewendet werden, die eine Tabakentwöhnung versuchen:
    - a) Bereitstellung einer praktikablen Beratung (Managementplan mit Stoppdatum, etc. siehe empfohlene Elemente der Raucherentwöhnung),
    - b) Bereitstellung von sozialer Unterstützung unter den Teilnehmern einer Raucherentwöhnung,
    - c) Hilfe bei der Rekrutierung von sozialer Unterstützung außerhalb der Behandlung.
- (in erster Linie) eine vollständige Abstinenz ab einem vorherbestimmten Tag sein soll. Das Risiko des Scheiterns durch das Rauchen einer einzigen Zigarette muss herausgestrichen werden.
2. Informieren Sie den Raucher über die Natur und den typischen Zeitablauf des *Nikotinentzugssyndroms* (üblicherweise 4 Wochen).
  3. Beurteilen Sie die Anwendbarkeit von *Nikotinersatz* und *Bupropionhydrochlorid*, verschreiben Sie die Medikation entsprechend, diskutieren Sie die möglichen Nebenwirkungen und vermitteln Sie dem Raucher ein klares Verständnis für das Rationale der medikamentösen Hilfsmittel (Hilfe bei der Bewältigung der Entzugssymptome inklusive der Lust aufs Rauchen) und für eine Steigerung der Compliance, um eine adäquate Dosierung zu garantieren. Der Raucher sollte wissen, dass die medikamentösen Hilfsmittel bei der Bewältigung der Entzugssymptome helfen, aber nicht den Willen zur Raucherentwöhnung ersetzen oder die Planung und das Management des Entwöhnungsversuches überflüssig machen.
  4. Besprechen Sie *praktische Wege zur Bewältigung des Entzugssyndroms* wie körperliche Bewegung, ausreichender Schlaf, die Bewältigung von verminderter Konzentrationsfähigkeit und Gereiztheit und das Vermeiden von kontraproduktiver strikter Diät. Identifizieren Sie Hochrisikosituationen und das Umsetzen von einfachen Bewältigungsstrategien wie das Vermeiden dieser Hochrisikosituationen in den ersten Wochen, das sich Beschäftigen und die Veränderung von Alltagssituationen, die mit dem Rauchen assoziiert sind, die die Lust aufs Rauchen erhöhen und einen Rückfall verursachen können. Diese konditionierten Auslöser können sein: die Gesellschaft anderer Raucher, Alkohol, Kaffee oder Mahlzeiten, schlechte Laune, gedrückte Stimmung, Niedergeschlagenheit, Stress etc.
  5. Führen Sie eine *Kohlenmonoxidsmessung* vor und während des Entwöhnungsversuches durch, initial, um den Raucher zu motivieren, danach, um die Angaben zu validieren und die totale Abstinenz zu verstärken.
  6. Setzen Sie eine *2. Sitzung innerhalb der 1. Woche* nach dem Stoppdatum fest, um den Fortschritt zu monitorisieren, die Compliance zu prüfen, um einen nicht gelungenen Start neu zu etablieren, um zu ermutigen und zu motivieren. Weitere Sitzungen sollten optimalerweise in wöchentlichen Abständen bis zumindest 4 Wochen nach dem Stoppdatum stattfinden.
  7. Bei allen Sitzungen sollten Sie fragen, ob geraucht wurde, ob und welche Strategien zur Bewältigung des Rauchverlangens eingesetzt werden (ob erfolgreich oder

### Empfohlene Elemente für eine Raucherberatung

1. Überzeugen Sie sich, dass der Raucher die *sucht- und abhängigkeitsrelevanten Aspekte* des Rauchens verstanden hat. Daraus ergibt sich, dass das Behandlungsziel

nicht). Helfen Sie bei der Modifizierung der Strategien. Die Abstinenz sollte betont werden und es sollte immer wieder hervorgehoben werden, dass der Erfolg das Ergebnis der eigenen Anstrengung ist.

8. Um die *soziale Unterstützung* zwischen den Teilnehmern zu erhöhen, helfen Sie mit, ein soziales Netzwerk zu etablieren, wo sich die Teilnehmer gegenseitig zwischen den Sitzungen anrufen oder eine telefonische Helpline in Anspruch nehmen oder den Rauchertherapeuten anrufen können.

9. Stellen Sie schwangeren Raucherinnen und jenen Rauchern, die zusätzliche psychologische oder psychiatrische Probleme haben (depressive Erkrankung, eine Angst- oder Panikstörung, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Schizophrenie etc.) oder an einer schweren tabakassoziierten Erkrankung leiden, eine massgeschneiderte und umfassende Behandlung zur Verfügung, um Langzeitabstinenz zu erreichen.

### Epidemiologie

Weltweit stirbt alle 8 Sekunden eine Person an tabakassoziierten Erkrankungen, derzeit um die 5 Millionen Erdenbürger pro Jahr. Bei Beibehaltung des jetzigen Nikotinkonsums wird die Zahl nach Schätzungen im Jahre 2025 auf 10 Millionen ansteigen. Etwa die Hälfte aller Raucher, derzeit weltweit 650 Millionen, wird durch den Tabakkonsum getötet. In der EU sterben jährlich 550.000 Personen an den Folgen des Nikotinkonsums, in Österreich etwa 14.000.

Es gibt leider nur wenige gesamtösterreichische Zahlen, die sich mit dem Nikotinkonsum beschäftigen. Die Statistik Austria weist für den Raucherstatus der über 15-Jährigen folgende Zahlen aus:

Raucherstatus	1991		1999	
	m	w	m	w
Raucher	36,2	20,8	40,7	32,1
Ex-Raucher	21,5	9,6	17,4	9,0
Echte Nichtraucher	42,2	69,5	32,7	50,4

Europaweit liegt Österreich hinter Griechenland mit 44,9% Raucheranteil an der Bevölkerung über 15 Jahren, Frankreich und Dänemark mit 37,8% an vierter Stelle. Den niedrigsten Anteil an Rauchern weist Schweden mit 22,1% aus. Bedrückend auffallend ist die enorme Zunahme der Frauen unter den Rauchenden.

Im Jahre 1972 haben 90% der Raucher den Abusus bis zum 29. Lebensjahr begonnen, im Jahre 1997 bereits mit 24 Jahren.

Aus einer Untersuchung der Sozialmedizin in Wien zeigte sich bei der Nikotinabhängigkeit, gemessen nach dem Fagerström-Test, bei 37% eine starke, bei 33% eine geringe und bei 30% keine oder nur eine sehr geringe Nikotinabhängigkeit.

Eine Statistik aus dem Jahre 1998 von der WHO erstellt zeigt folgenden Raucheranteil (in Prozenten) bei Kindern, die täglich rauchen:

Raucherstatus	11a	13a	15a
Knaben	0	5	20
Mädchen	0	3	26

Österreich nimmt bei den 15-Jährigen, insbesondere bei den Mädchen den Spitzenplatz ein. Bei den Knaben werden wir nur von Deutschland mit 22% Anteil „geschlagen“. Die meisten Zigaretten werden an öffentlichen Orten und in der Schulzeit konsumiert.

Der hohe Anteil der rauchenden Frauen führt auch zu einem höheren Anteil während einer Schwangerschaft. Etwa 20 bis 30% der schwangeren Frauen rauchen. Nur die Hälfte gibt den Konsum auf und davon fangen nach der Entbindung 56% wieder an.

Aus dem letzten Mikrozensus zu den Rauchgewohnheiten aus dem Jahre 1997 zeigte sich eine Belästigung der Nichtraucher (ohne Ex-Raucher) am Arbeitsplatz durch Passivraucher in 40,1%, davon 37,1% bei den Männern und bei den Frauen in 43,8%.

Die Tabakindustrie setzte im Jahre 2000 in Österreich über 70 Milliarden Schilling um. In Österreich wurden über 700 Millionen Packungen abgesetzt. Mit 22 Milliarden Schilling war sie der kräftigste Steuerzahler. Konkrete

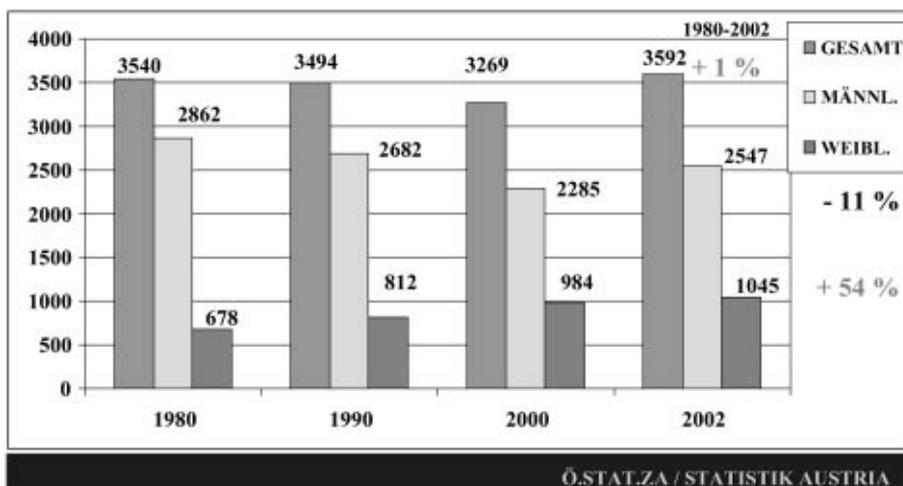


Abb. 1. Bösartige Neubildungen der Luftröhre, Bronchien und Lunge-Mortalität

Zahlen werden selten genannt, aber Gewinneinbrüche wurden nicht berichtet.

Auf den Tabakkonsum sind 90% der Lungenkrebs-erkrankungen und 75% der Todesfälle wegen chronischer Bronchitis und obstruktiver Atemwegserkrankungen zurückzuführen. Ebenso ist das Rauchen ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Aus

dem geänderten Rauchverhalten der Frauen zeigt sich auch eine Veränderung der Krankheitszahlen. So hat die Sterblichkeit bei Lungenkrebs bei Frauen von 1980 bis 2002 um 54% zugenommen und bei den Männern um 11% abgenommen, insgesamt aber eine Zunahme um 1%.

Bei der COPD gibt es für Österreich keine guten Zahlen. Nimmt man den Mikrozensus 1999, so hat etwa 4% der Bevölkerung Beschwerden mit Husten und Atemnot. Entsprechende Studien zur besseren Erhebung sind im Gange. Wenn man dem Trend aus den USA folgt, so gab es 2000 erstmals mehr weibliche als männliche Todesfälle bei chronisch obstruktiver Bronchitis. Die jüngsten Zahlen über die Todesursachen im Jahre 2000 in den USA weist den Tabakkonsum als Nummer 1 knapp vor schlechter Diät und körperlicher Inaktivität und weit vor dem Alkoholkonsum aus (JAMA 2004). Unter den Todesfällen wird eine Todesrate von 35.000 Fällen aus Passivrauch und 1.000 Kindestote aus mütterlicher Rauchexposition angenommen. Die Schädlichkeit des Passivrauchs ist in der Literatur ausreichend gut dokumentiert.

Aus einer repräsentativen Umfrage der Sozialmedizin in Wien geht hervor, dass etwa die Hälfte der Raucher mit ihrer Situation unzufrieden ist und das Rauchen aufgeben will.

### Literatur

- Dür W (2002) Rauchen und Empowerment bei Jugendlichen. LBIMGS
- Mokdad AH, et al (2004) Actual causes of death in the United States 2000. JAMA 291: 1238–1245
- Murray JL, Lopez AD (1996) The global burden of disease. WHO
- Schoberberger R, Kunze M (1999) Nikotinabhängigkeit – Diagnostik und Therapie. Springer, Wien New York
- Statistik Austria (2002) Rauchgewohnheiten 1997. Verlag Österreich
- Statistik Austria (2002) Gesundheitszustand & Konsum medizinischer Leistungen 1999. Verlag Österreich
- Strunz B: Frauen und Rauchen. <http://www.wien.gv.at>
- Strunz B: Epidemiologie. <http://www.wien.gv.at>
- WHO: [www.who.int/tobacco/en/](http://www.who.int/tobacco/en/)

### Nikotinabhängigkeit

Die Diagnostik und Therapie der Tabakabhängigkeit ist ein volksgesundheitlich wesentliches Anliegen und beruht auf wissenschaftlich gesicherten Erkenntnissen. Mit den ersten wissenschaftlichen Beweisen in den fünfziger und sechziger Jahren, wonach Tabakkonsum die Gesundheit gefährdet, wurden vermehrte Unternehmungen begonnen, den Tabakkonsum der Bevölkerung einzuschränken (U.S. Public Health Service, 1964). Das „Tobacco Dependence Syndrome“ ist nunmehr als Krankheit im ICD-10 Code F 17.2 definiert. Damit wurde die Tabakabhängigkeit als Störung im Sinne einer Abhängigkeit von einer psychoaktiven Substanz klassifiziert.

Nikotin ist in reiner Form hochgiftig. Bereits 0,050 Gramm sind für den Menschen tödlich. Die Entdeckung des Nutzens der Tabakpflanze geht auf die amerikanischen Ureinwohner zurück. Innerhalb des Alltags und der Zeremonien einzelner Stämme wurden Rauchrituale abgehalten. Dazu wurden verschiedene Pflanzen gesammelt und gemischt. Tabak diente dabei als Trägersubstanz, die vor allem ein gleichmäßiges Abbrennen der Rauchmischung gewährleistete. Nikotin, ein Alkaloid der Tabakpflanze, zeichnet sich pharmakologisch durch ein bivalentes Wirkprofil aus. Je nach Vigilanz, psychischer Ausgangslage und Dosis wirkt Nikotin aktivierend und stimulierend oder entspannend und beruhigend.

Im Zigarettenrauch liegt Nikotin vorwiegend als hydrophile Substanz vor, wird deshalb rasch über Schleimhäute und Alveolarepithel resorbiert, gelangt innerhalb von sieben bis zehn Sekunden in das Gehirn und bindet sich dort an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren. Die dadurch ausgelöste pharmakologische Reaktion setzt Neurotransmitter aus Hirnzellen frei und führt beim Raucher zu subjektiv angenehmen Empfindungen. Die Nikotinabhängigkeit äußert sich mit zwanghaftem Verlangen nach Tabak, verminderter Kontrolle über Menge des konsumierten Tabaks, Toleranzentwicklung, Entzugssymptomen, Verlust wichtiger Freizeit- und beruflicher Aktivitäten, Weiterführung des Tabakkonsums trotz Kenntnis negativer langfristiger Konsequenzen bzw. trotz eingetretener Tabakfolgeschäden. Sie betrifft ca. 70 bis 80% aller Raucher. Durch klassische und operante Konditionierung wird Rauchen an auslösende Reize aus Umwelt und Organismus gekoppelt bzw. an angenehme Folgen des Rauchens (Beruhigung, Stressbewältigung, soziale Kontakte) gebunden. Die in das Rauchen gesetzten positiven Erwartungen erfüllen sich nach jeder Zigarette neu; der Circulus vitiosus der Sucht hat begonnen. Körperliche Abhängigkeit vom Nikotin und psychische Abhängigkeit vom Rauchen durch Gewöhnung, angenehme Empfindungen während des Rauchens und durch negative Erwartungen an die Entwöhnungsphase sind die aufrechterhaltenden Bedingungen der Tabakabhängigkeit. Den Schweregrad ihrer Nikotinabhängigkeit können Raucher leicht über die Beantwortung der sechs Fragen des Fagerströmtests ermitteln. Entzugssymptome (depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit, Konzentrationsstörungen, Enttäuschung und Ärger, Angst, Unruhe, Abnahme der Herzfrequenz, Verlangen nach Süßigkeiten), als Zeichen der körperlichen Abhängigkeit von Nikotin, können innerhalb weniger Stunden nach Beendigung des Tabakkonsums beginnen, haben nach ein bis vier Tagen ihren Höhepunkt und dauern drei bis vier Wochen.

Eine weitere Erklärung für die suchtmachende Wirkung des Nikotins liegt nicht in der Art des Stoffes begründet, sondern in der Art der Aufnahme. Der Zigarettenrauch wird inhaliert und das Nikotin erreicht innerhalb von sieben Sekunden das Gehirn. Jeder Zug ist ein kleiner „Kick“, ein fast explosiver Anschlag des Gehirnstoffwechsels. Obwohl Nikotinplaster oder -kaugummis die gleiche Menge Nikotin wie Zigaretten abgeben, würde kein Raucher das Gefühl der Nikotinaufnahme über die Lunge damit vergleichen. Der plötzliche „Kick“ nach einem tiefen Lungenzug bewirkt ein kurzes Gefühl der Entspannung und Belohnung, das bald wieder vergeht und dann

natürlich eine stille Unzufriedenheit hinterlässt, und vor allem den Wunsch nach mehr. Weitere Suchtstoffe werden unter den knapp 600 Zusatzsubstanzen vermutet, die die zigarettenherstellenden Firmen dem Tabak beimischen.

Schon in den Anfängen der Rauchertherapie in Österreich wurde auch großer Wert auf eine ausführliche Anamnese gelegt, um auf die spezifischen Bedürfnisse des einzelnen eingehen zu können. Aus diesen jahrelangen Erfahrungen, kombiniert mit den neuesten Erkenntnissen der Tabakabhängigkeit, wurde das Wiener Standard Raucher Inventar erstellt, das Rauchertherapeuten die Entscheidung für die optimale Therapie erleichtert (Schoberberger 1998). Eine Analyse des Bedarfes der Diagnostik und Therapie der Tabakabhängigkeit soll angestrebt werden und zwar auf Grundlage der zu Verfügung stehenden epidemiologischen Informationen über das Rauchverhalten. Dazu stehen vor allem auch die Einstellungsmuster der Bevölkerung, im Besonderen die Ausprägung des Nikotin-Prä-Abstinenz-Syndroms (Kunze 1996). Die Einstellung des Rauchers zu seinem Rauchverhalten wird als zunehmend wichtiges Diagnose- und Behandlungskriterium in der Nikotintherapie erkannt. Raucher, die mit ihrem derzeitigen Rauchverhalten nicht zufrieden sind, werden als dissonante Raucher bezeichnet. Diese Phase wird somit als Nikotin-Prä-Abstinenz-Syndroms beschrieben. Der konsonante Raucher ist mit seinem Rauchverhalten zufrieden und beabsichtigt nicht, innerhalb der nächsten Jahre sein Verhalten zu ändern.

Nach Prochaska und DiClementi durchlaufen Raucher einen Prozess der Entwöhnung, wobei fünf Veränderungsstadien unterschieden werden (Prochaska und DiClementi 1993).

- Präkontemplation: Der Raucher formuliert noch keine Absicht zur Entwöhnung.
- Kontemplation: Ein ernsthaftes Nachdenken in Bezug auf ein Aufhören findet statt.
- Präparation: Der Raucher formuliert konkrete Pläne und legt den Zeitpunkt des Aufhorens fest.
- Aktion: Die Absicht wird im konkreten Verhalten verwirklicht.
- Aufrechterhaltung: Ist gültig, wenn die Nikotinabstinenz über mindestens sechs Monate aufrechterhalten wird.

Die Dissonanz zum eigenen Rauchverhalten wird durch verschiedene Einstellungen ausgedrückt: der Wunsch abstinenter zu werden, die Absicht den Konsum zu reduzieren oder der Vorsatz auf eine leichtere Zigarettenmarke umzusteigen (Kunze 1998). Nach einer österreichischen Erhebung sind 47% der Tabakkonsumenten konsonante und 53% dissonante Raucher (Schmeiser-Rieder 1997). Die generelle Annahme, wonach alle dissonanten Raucher mit dem Rauchen aufhören wollen, kann nicht bestätigt werden. Österreichische Daten zeigen, dass 29% der dissonanten Raucher den Tabakkonsum einstellen wollen. Die Mehrheit der dissonanten Raucher beabsichtigt, das Rauchen zu reduzieren (57%) oder auf eine andere Marke umzusteigen (Jimenez-Ruiz 1998).

Die Einstellungsmuster der Raucher zum eigenen Rauchverhalten, sprich der Ausprägungsgrad des Nikotin-Prä-Abstinenz-Syndroms, sind von entscheidender Bedeutung für die Diagnose und Behandlung der Tabak-

abhängigkeit und somit für den Bedarf der Rauchtherapie in Österreich.

## **Evidenz für die Effizienz der Beratung in der Raucherentwöhnung**

### *Problem bei der Evidenzermittlung der Beratungseffizienz*

Die eklektische Vorgangsweise in der Raucherberatung auf dem klinisch-praktischen Feld verursacht Probleme bei der Beschreibung der Wirksamkeit der verschiedenen Formen und Elemente der Raucherberatung. Es existieren ganz einfach zu viele individuelle Komponenten, die von Interesse sind, um jede davon unabhängig von allen anderen beeinflussenden Faktoren auszutesten.

Die Tatsache, dass jede dieser einzelnen Komponenten nur einen kleinen Effekt bewirkt und zu seiner wissenschaftlichen Evaluierung eine große Fallzahl erfordert, bedeutet, dass dieser Bereich niemals eine komplette wissenschaftliche Evidenz erreichen wird, die eine ähnlich hohe Qualität aufweist, wie wir sie von der pharmakologischen Behandlung her kennen.

Ein weiterer Faktor, der sich einer Zusammenfassung der Wirksamkeit der Beratung entgegenstellt, ist die Tatsache, dass viele der vorliegenden Untersuchungen vor jener Zeit durchgeführt wurde, bevor die Raucherentwöhnungsstudie in methodischer Hinsicht standardisiert wurde. So haben viele dieser Studien eine zu kurze Nachbeobachtungsperiode, keine biochemische Validierung durchgeführt, weisen eine zu geringe Fallzahl auf und haben unscharf definierte Kontrollgruppen oder keinen Ansatz mit „intendet to treat“ Analysegruppen.

Bei den neueren Studien waren die eingesetzten Beratungskonzepte lediglich von sekundärem Interesse und ihre Beschreibung in den Papers war oftmals zu kurz, um sie genau einordnen oder in späteren Studien reproduzieren zu können

Trotz dieser Schwierigkeiten gibt es 2 große Gruppen, die Metaanalysen auf diesem Feld durchgeführt haben: Die „Cochrane Tobacco Addiction Group (Cochrane Reviews)“ und das „United States Department of Human Health and Services (USDHHS)“. Beide Gruppen benützen gering unterschiedliche, aber sich ergänzende Zugänge. Die Cochrane Gruppe versucht, Metaanalysen über vergleichsweise wenige Komponenten zu erstellen, dafür aber eine genügende Anzahl an Studien mit vergleichbarem Design zu finden, um Analysen zu erstellen, die auf dem selben „within study design“ basieren. Um genügend Studien zu finden, ist es notwendig, auch leicht unterschiedliche Themen unter eine generelle Thematik zu gruppieren.

Die USDHHS, die über 6.000 publizierte Artikel berücksichtigt, führt ebenfalls Analysen durch, die auf demselben „within study design“ beruhen, zusätzlich aber auch eine Reihe von weniger robusten Quasi-Metaanalysen hinsichtlich einer breiter gestreuten Thematik, indem sie unterschiedliche Effekte einschließt und sie über die Studien poolt.

Im Großen und Ganzen sind die Metaanalysen von Cochrane und USDHHS in methodischer Hinsicht weitgehend ähnlich. So werden von beiden die längsten Nachbeobachtungsperioden vorgezogen (Minimum 6 Monate), wenn vorhanden wird das biochemisch überprüfte Ergeb-

nis dem selbstberichteten vorgezogen. Wenn sowohl kontinuierlich Abstinenzquoten als auch zeitpunktsbezogene Abstinenzquoten vorhanden sind, zieht Cochrane die ersteren und USDHHS die letzteren vor.

Beide Gruppen verwenden in ihren Metaanalysen die odds ratio von Behandlungseffekten der jeweiligen Studie, um die durchschnittlichen Behandlungseffekte abzuschätzen und nicht die absolute Differenz der Prozentsätze der Abstinenzraten von Behandlungs- und Kontrollgruppe.

Wenn auch in methodischer Hinsicht Unterschiede zwischen den beiden Gruppen existieren, besteht doch ein hoher Grad an Übereinstimmung hinsichtlich der Ergebnisse.

### *Evidenz für die Wirksamkeit der Beratung in der Raucherentwöhnung*

#### *Beratung beim niedergelassenen Arzt*

##### *Kurzer Rat, das Rauchen zu beenden*

Beide Gruppen haben Metaanalysen durchgeführt, um die Wirksamkeit von kurzen Einzelberatungen von niedergelassenen Ärzten zu evaluieren.

Die Raucher waren unselektiert, hatten also den Arzt nicht notwendigerweise wegen der Raucherentwöhnung kontaktiert. Üblicherweise werden 1 bis 2 Sitzungen von jeweils wenigen Minuten bereitgestellt. Das Schwergewicht liegt auf unterstützender und beratender Schulung mit oder auch ohne Verordnung eines pharmakologischen Hilfsmittels.

Im Cochranereport hat die kurze Beratung verglichen mit üblicher Behandlung bzw. keiner Beratung eine odds ratio von 1,69 (95% KI = 1,45–1,98).

USDHHS schätzt die odds ratio für die Beratung etwas niedriger ein und zwar auf 1,3 (95% KI = 1,1–1,6).

Die kurze Beratung erhöht also die Chancen für eine erfolgreiche Entwöhnung um 50%.

Wenn auch die kurze Beratung eine sichere Wirksamkeit aufweist, so ist die absolute Differenz der Erfolgsraten doch eher klein und liegt bei etwa 3% Verbesserung.

Darüber hinaus hat man gesehen, dass diese Art der Beratung dem eher weniger abhängigen Raucher zugute kommt (Jackson et al. 1986) und dass die Wirkung hauptsächlich darin besteht, die Anzahl von ernsthaften Entwöhnungsversuchen zu erhöhen als die Wahrscheinlichkeit zu verbessern, dass ein begonnener Entwöhnungsversuch erfolgreich zu Ende geführt wird (West et al. 2000). Geschätzte 40% der Raucher unternehmen nach einer kurzen Beratung einen Entwöhnungsversuch (Russell et al. 1979, Kreuter et al. 2000).

**Kurze Beratung kann also weniger abhängigen Rauchern helfen, das Rauchen zu beenden und stärker abhängige Raucher motivieren, einen Entwöhnungsversuch zu unternehmen.**

#### *Guideline:*

**Jedem Raucher sollte wiederholt auf kurze und prägnante Art und Weise geraten werden, das Rauchen zu beenden.**

Die optimale Zahl dieses Ratschlags ist nicht klar. In einer Studie von Senore et al. 1998 wurde gesehen, dass sich der Effekt verringert, wenn der Rat zu oft wiederholt wird.

USDHHS empfiehlt diese Beratung bei jedem Kontakt mit dem Raucher.

U.K.Guidelines haben einen etwas pragmatischeren Zugang: Bei jeder sinnvollen Gelegenheit, aber vorzugsweise mindestens 1 × pro Jahr.

#### *Intensive Beratung beim niedergelassenen Arzt*

Die Cochranegruppe hat die Effizienz von intensiverer Beratung beim niedergelassenen Arzt verglichen mit der kurzen Beratung. Die für diese Analyse herangezogenen Studien unterscheiden sich beträchtlich hinsichtlich Inhalt und Format der Beratung. Im Allgemeinen wurden mehr Zeit und/oder mehr Visiten zur Verfügung gestellt mit dem Schwergewicht auf Motivation und Schulung.

Im Vergleich mit kurzer Beratung erhöht die intensivere Beratung die odds ratio auf 1,44 (95% KI = 1,23–1,68). Wiederum eine etwa 50%ige Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für einen erfolgreichen Entwöhnungsversuch.

In einem Subset von Studien (5 von 15), bei denen die intensivere Intervention follow-up Visiten inkludiert, betrug die odds ratio sogar 1,60 (95% KI = 1,10–2,33).

In dieser Analyse fand sich auch eine gewisse Evidenz dafür, dass die intensivere Beratung für jene Raucher von höherem Nutzen war, die eine *tabakassoziierte Erkrankung* aufweisen (odds ratio von 1,82 gegen 1,23).

Eine Erklärung dafür wäre, dass bei diesen Rauchern eine höhere Motivation zur Entwöhnung bestanden hat.

Vergleicht man die Resultate der 2 Cochraneanalysen, die kurze mit keiner Beratung und die intensivere gegen die kurze Beratung, kann man eine approximative Dosis-Wirkungsbeziehung für die Effizienz einer Beratung beim niedergelassenen Arzt aufstellen.

Weil der Effekt der kurzen gegen keine Beratung auf 1,69 geschätzt wird und der Effekt der intensiveren versus kurzen Beratung auf 1,44, kann erwartet werden, dass die intensivere Beratung im Vergleich zu keiner 1,69 × 1,44 = 2,43 beträgt. Wenn das auch eine Schätzung zwischen verschiedenen Studien darstellt und aus diesem Grund anfällig für konfundierende Faktoren ist, so wird diese Schätzung durch eine weitere Cochraneanalyse unterstützt, die die Effizienz einer Beratung mit mehr als einer Visite mit keiner Beratung verglichen hat. Der geschätzte relative Benefit betrug 2,54 (95% KI = 2,02–3,19). Daraus können wir mit einiger Gewissheit auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung der Intensität der ärztlichen Beratung schließen:

- 1 = keine Beratung
- 1.4–1.7 kurze Beratung
- 2.4–2.7 intensivere Beratung

#### *Beratung durch Spezialisten*

Cochrane hat eine Metaanalyse von Studien durchgeführt, die Einzelbehandlungen durch spezialisierte Rauchertherapeuten mit kurzer Beratung oder anderer minimaler Unterstützung verglichen haben. In den 11 Studien unterschied sich die Intensität und die Zusammensetzung der Beratung bemerkenswert. Motivationale und verhaltensmodifizierende Komponenten waren üblich, wie auch die Erarbeitung eines detaillierten und strukturierten Entwöhnungsplanes inklusive Rückfallsprophylaxe. In allen

Studien fand sich eine klare Evidenz für einen zusätzlichen Effekt für diese Form der Beratung:

Geschätzte odds ratio 1,55 (95% KI = 1,27–1,99) (Lancaster et al. 2002).

#### *Telefonische Beratung*

Sie hat den Vorteil des breiten Zugangs und der niedrigen Kosten (Owen 2000).

Das führt zu einer guten Kosten-Nutzen-Relation, wenn auch die absoluten Erfolgsraten relativ niedrig sind im Vergleich mit Einzelberatung. Telefonische Beratung verringert darüber hinaus Barrieren der Einzelberatung wie Anfahrtswege und zeitliche Beschränkung.

Studien über telefonische Beratung sind notorisch schwer durchzuführen mit adäquater methodischer Strenge und führen selten eine biochemische Validierung der Abstinenz durch.

Generell sind sie nur effektiv, wenn die Beratung *proaktiv* durchgeführt wird, das heißt, wenn die Helpline den Raucher zu den vorher vereinbarten Terminen zurückruft (Fiore et al. 2000, Zhu et al. 1996).

HSDHHS gibt eine odds ratio an von 1,2 (95% KI = 1,1–1,4).

Cochrane gibt keine Erfolgsrate an – konkludiert, dass der Effekt der Helplines derzeit unklar ist.

#### *Gruppenberatung*

Im Vergleich zur Einzelberatung zusätzliche Effekte: Erfahrung von anderen Gruppenmitgliedern, positive Bewältigungsstrategien, Lernen durch geteilte Erfahrung, Einsatz von subtilem Gruppendruck, um die Abstinenz als Gruppennorm zu etablieren.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die zusätzliche soziale Unterstützung und die Kameraderie eine wesentliche Hilfe zur Verstärkung von Motivation und Aufrechterhaltung der Abstinenz sein kann. Ein zusätzlicher Vorteil besteht darin, dass ein Arzt 15 bis 30 Raucher in jeder 1-stündigen Sitzung behandeln kann, hingegen in der Einzelbehandlung maximal 4 in derselben Zeit – was vermuten lässt, dass die Gruppenbehandlung kosteneffizienter ist.

Sowohl Cochrane als auch USDHHS haben Metaanalysen dazu durchgeführt. Im Cochrane-Review werden nur Studien eingeschlossen, die zumindest 2 Sitzungen angeboten haben (Stead et al. 2002). Wie bei anderen Reviews über die Beratung wiesen die inkludierten Komponenten bemerkenswerte Unterschiede zwischen den Studien auf, sie reichen von reiner Schulungsaktivität bis zu formeller kognitiv-verhaltensmodifizierender Therapie.

Verglichen mit minimaler Intervention hatte die Gruppenbehandlung eine odds ratio von 1,9 (95% KI = 1,2–3,04).

In der schon 1996 durchgeführten Analyse der USDHHS hatte die Gruppentherapie verglichen mit keiner Intervention eine odds ratio von 2,2 (95% KI = 1,6–3,0) (Fiore et al. 1996).

Wenige Studien haben Gruppen versus Einzelbehandlung untersucht, der Cochrane-Review fand aber keinen signifikanten Unterschied zwischen Einzel- und Gruppenberatung, wenn die Untersuchungen hinsichtlich der Gesamtbehandlungszeit gematcht wurden (Stead et al. 2002).

Es besteht begrenzte Evidenz, dass Gruppenbehandlung, die Schulung in eher frontalem Stil einsetzt, weniger effizient ist als Gruppen, die „gruppendynamisch“ organisiert sind und in denen die Mitglieder eine aktivere Rolle einnehmen (Hajek et al. 1985).

#### *Intensität der Beratung*

Die Behandlungsintensität kann durch viele Parameter definiert werden. Am einfachsten durch die aufgewendete Zeit: durchschnittliche Dauer der Sitzungen, Zahl der Sitzungen und die Gesamtzeit während des Entwöhnungsversuches. Für jede dieser Parameter hat die USDHHS eine extensive Quasi-Metaanalyse durchgeführt und die Wirksamkeit der Behandlungsintensität unabhängig vom klinischen Setting, vom Therapeuten und von der Behandlungsform und dem Rauchertyp erhoben.

#### *Sitzungsdauer*

Die Analyse der Sitzungsdauer ergibt eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung, in dem die odds ratio von 1,0 (kein Kontakt) auf 1,3 für weniger als 3 Minuten auf 1,6 für 3 bis 10 Minuten und auf 2,3 für mehr als 10 Minuten steigt (95% KI = 2,0–2,7).

#### *Zahl der Sitzungen*

In ähnlicher Weise steigt die odds ratio von 1,0 für 0 oder 1 Sitzung, auf 1,4 für 2 oder 3 Sitzungen, auf 1,9 für 4 bis 8 Sitzungen und auf 2,3 für mehr als 8 Sitzungen (95% KI = 2,2–3,0).

Bietet diese Analyse auch starke Evidenz für die Effizienz der höheren Zahl an Sitzungen, so sagt sie noch nichts über den optimalen Zeitpunkt der einzelnen Sitzungen während des Entwöhnungsversuches aus. Aus der klinischen Erfahrung und der „survival curve data“ können wir ableiten, dass die 2. Sitzung optimalerweise innerhalb einer Woche nach dem Stoppdatum angesetzt werden sollte. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Abstinenz in der 1. Woche ein extrem guter Prädiktor für den endgültigen Erfolg darstellt (Stapleton et al. 1995, Westman et al. 1997), woraus geschlossen werden kann, dass jede Anstrengung zur Verstärkung der Behandlung in dieser Periode unternommen werden sollte. Wenn der Raucher in der ersten Woche an den schweren Entzugssymptomen scheitert oder an der schlechten medikamentösen Compliance oder an einer ineffizienten verhaltensmodifizierenden Therapie, dann kann eine zusätzliche Sitzung zu diesem Zeitpunkt oftmals die letzte Gelegenheit darstellen, vollständige Abstinenz zu erkämpfen.

#### *Gesamtzeit der Behandlung*

Eine der zwingendsten Analysen der USDHHS betrifft die odds ratio des Erfolges und der Gesamtzeit der Behandlung in der Einzelberatung (Fiore et al. 2000). Im Grunde ist das eine Kombination von 2 oben angeführten Einzelanalysen und kann als Multiplikation der Anzahl von Sitzungen mit der durchschnittlichen Dauer der Sitzungen angegeben werden.

Die odds ratio steigt in einer eindeutigen Dosis-Wirkungsbeziehung bis etwa zu einer Gesamtzeit von 31 bis 90 Minuten: odds ratio = 3,0 (95% KI = 2,3–3,8). Wenn

auch die odds ratio für eine Behandlungszeit über 90 Minuten gering höher liegt, so gibt es doch keine statistische signifikante Evidenz für eine Verbesserung.

Aus diesen Studien kann man mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, dass die optimale Gesamtdauer der Behandlung bei etwa 90 Minuten liegt.

Von den 3 vorangestellten Sets an Ergebnissen kann man folgende weitreichende Empfehlung abgeben:

Optimalerweise sollte einem motivierten Raucher, der einen Entwöhnungsversuch durchführen will, folgendes angeboten werden:

Ein Minimum von 4 Sitzungen zu je 15 Minuten oder 6 Sitzungen zu je 10 Minuten.

Davon sollte die 1. Sitzung nach dem Stopptag innerhalb der 1. Woche liegen.

Wenn dieses wöchentliche Schema weitergeführt wird, folgt eine Kursdauer von 4 bis 6 Wochen. Es ist sicher nicht bloß koindizierend, dass der Raucher diese Zeitspanne benötigt, um über die schwersten Entzugssymptome zu gelangen und wo er daher die meiste Unterstützung benötigt.

## Literatur

- Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al (2000) Treating tobacco use and dependence. Clinical practice Guideline, Md: US Dept Health Human Services. Public Health Service
- Fiore MC, Wetter DW, Bailey WC, et al (1996) The agenda for health care policy and research smoking cessation clinical practice guideline. JAMA 275: 1270–1280
- Lancaster T, Stead LF (2002) Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Library, Issue 2: Update Software
- Hall SM (1999) Psychological interventions: state of the art. Nicotine Tob Res 1: S169–173 (Br Med J (1979) 2: 231–235)
- Senore C, Battista RN, Shapiro SH, et al (1998) Predictors of smoking cessation following physicians' counselling. Prev Med 27: 421–421
- Silagy C, Stead LF (2002) Physician advice for smoking cessation. The Cochrane Library, Issue 2: Update Software
- West R, McNeill A, Raw M (2000) Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Thorax 55: 987–999

## Medikamentöse Therapie

### Nikotintherapie

#### Rationale der Nikotintherapie

Bei der Raucherentwöhnung *vermindert* die Einnahme von Nikotin die *Entzugerscheinungen* in den ersten Monaten, wodurch dem Betroffenen die Bewältigung der psychologischen und verhaltensrelevanten Aspekte des Rauchens ermöglicht wird.

Durch die Nikotinersatztherapie (NRT) werden **niedrigere Nikotinspiegel** aufgebaut verglichen mit dem Rauchen (vor allem die hohen Spitzenwerte, die beim Rauchen erzeugt werden). Die NRT Substanzen werden **stufenweise abgebaut** (üblicherweise über 2 bis 6 Wochen) parallel mit dem Rückgang der Entzugssymptome.

Die Ergebnisse, die aus einer Metaanalyse von 53 Studien mit insgesamt 17.703 Teilnehmern, die verschiedene Formen der NRT verwendet haben (Kaugummi, Pflaster, Spray und Inhaler), indizieren, dass *NRT den*

*Langzeiterfolg* (6 bis 12 Monate) *der Nikotinabstinenz verdoppelt* (Silagy 1994). Die odds ratio für den Erfolg der Nikotinersatztherapie verglichen mit Placebo war 1,71% (95% KI = 1,56–1,87). Die odds ratio für die verschiedenen Nikotinersatzprodukte waren: 1,61 für Kaugummi; 2,07 für das Pflaster; 2,92 für den Nasalspray; und 3,05 für den Inhaler. Keine der Studien hat die Effizienz von verschiedenen Nikotinersatzstoffen direkt miteinander verglichen.

Allerdings fanden Hjalmarson und Mitarbeiter in 3 Studien mit ähnlichem Design und mit eingeschlossener Gruppentherapie bemerkenswert konsistente Daten bezüglich der 12-Monaterfolgsrate bei Nikotinkaugummi (29%), Nikotinnasalspray (27%) und Nikotininhaler (28%) verglichen mit Placebo (16%, 15% und 18%) (Hjalmarson 1984, 1994, 1997, 1996).

Die relativ hohe Erfolgsrate in der Studie von *Hjalmarson* reflektiert die Stärke des verhaltenstherapeutischen Ansatzes (Hjalmarson 1996).

Die jüngste Metaanalyse über Nikotinersatz wurde 2002 von der *Cochrane Gruppe* durchgeführt. Es wurden nur randomisierte Studien aufgenommen, die Nikotinersatz mit Placebo oder keiner Behandlung verglichen oder Studien, in denen verschiedene Dosierungen von Nikotinersatz verglichen wurden. Studien mit einer Nachbeobachtungszeit unter 6 Monaten wurden ausgeschlossen.

Die wichtigste Messdeterminante war Rauchabstinenz nach mindestens 6 Monaten. Die rigoroseste Definition für Abstinenz in der jeweiligen Studie wurde verwendet, ebenso biochemische Validierung, falls vorhanden.

Es wurden 106 Studien identifiziert, 94 davon mit einer Kontrollgruppe ohne Nikotinersatz.

Die odds ratio für Abstinenz mit Nikotinersatz verglichen mit Placebo betrug 1,73 (95% KI = 1,62–1,85).

Odds ratio für die verschiedenen Nikotinersatzstoffe:

Kaugummi:	1,66
Nikotinpflaster:	1,76
Nasalspray:	2,27
Nikotininhaler:	2,08
Sublingualtablette:	1,73

Diese Ergebnisse waren weitgehend unabhängig von der Dauer der Therapie, der Intensität der zusätzlichen Unterstützung mit der die Nikotinersatztherapie angeboten wurde. Bei den hoch abhängigen Rauchern fand sich ein signifikanter Benefit für den 4mg Kaugummi im Vergleich zum 2 mg (odds ratio: 2,67 [KI = 1,69–4,22]). Es fand sich eine schwache Evidenz für eine höhere Effizienz von Kombination von Nikotinersatz. Höhere Dosierung von Nikotinpflaster scheint eine geringe Verbesserung der Erfolgsraten zu bringen. Nur eine einzige Studie verglich Nikotinersatz direkt mit anderer Pharmakotherapie, in welcher Bupropion signifikant besser als Nikotinpflaster oder Placebo abschnitt.

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass alle im Handel erhältlichen Nikotinersatzformen (Kaugummi, Pflaster, Inhaler, Sublingualtablette, Nasalspray) als Teil einer Strategie zur Umsetzung der Raucherentwöhnung effizient sind. Sie erhöhen die Erfolgsrate etwa um das 1,5 bis 2fache, unabhängig vom eingesetzten Setting.

Die Effizienz von Nikotinersatz scheint weitgehend unabhängig von der Intensität der zusätzlichen Unterstüt-

zung zu sein. Das Angebot von intensiverer Unterstützung ist nicht essentiell für den Erfolg der Nikotinersatzprodukte, obwohl diese natürlich den Gesamterfolg der Entwöhnung erhöht, so die Meinung der Autoren des Cochrane Report.

Im Jahr 2003 erschien ein Artikel „Impact of over the counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation“ von JP Pierce, in dem die Wirksamkeit der Nikotinersatzprodukte zumindest teilweise angezweifelt werden.

Aus dem „California Tobacco survey“ der Jahre 1992, 1996 und 1997 ermitteln die Autoren retrospektiv die Entwöhnungsversuche der angegebenen Jahre, den Einsatz von Nikotinersatzpräparaten und von Bupropion.

Sie finden eine wesentliche Zunahme der Entwöhnungsversuche in den beschriebenen Jahren. 17,2% der Entwöhnungswilligen verwendete 1999 ein Nikotinersatzprodukt, Bupropion oder beides. Die Länge der Anwendung betrug mit einem Durchschnitt von 14 Tagen weit weniger als empfohlen. Für das Jahr 1999 fand sich bei den Entwöhnungswilligen mit einem täglichen Konsum unter 15 Zigaretten pro Tag kein kurzfristiger und auch kein langfristiger Vorteil.

Die Autoren schließen, dass Nikotinersatzprodukte seit der „over the counter“ Verfügbarkeit keine effektive Hilfe für eine langfristige Raucherentwöhnung darstellen.

Einschränkend für die Studie muss man anführen, dass die Daten retrospektiv ermittelt wurden und dass die Studie auch nicht darauf angelegt war, die Hypothese der verminderten Effizienz von Nikotinersatzprodukten nachzuweisen. Bezüglich der statistischen Power der Studie kann man sagen, dass die Gesamtzahl mit insgesamt über 20.000 Rauchern groß war, die Anzahl derjenigen, die Nikotinersatzprodukte anwendeten, aber eher gering war.

Im Anbetracht der zur Verfügung stehenden Studien und Metaanalysen über Nikotinersatz bleibt daher als Konklusion bestehen:

1. Es gibt nach wie vor keinen Grund anzunehmen, dass Nikotinersatzstoffe nicht wirksam sind.
2. Der Effekt der Nikotinersatzstoffe ist gering, für die Raucherentwöhnung dennoch wichtig.
3. Raucher sollten die Hilfe von Spezialisten in Anspruch nehmen, wenn und wo immer möglich.
4. Der Einsatz von Nikotinersatzprodukten in einem früheren Entwöhnungsversuch ist kein Grund, sie nicht für einen neuerlichen Entwöhnungsversuch einzusetzen.
5. Die Wahl des spezifischen Produkts wird in erster Linie durch seine Verträglichkeit und seine Anwendungsfreundlichkeit bestimmt.

#### *Nikotinkaugummi*

Das Nikotin ist im ionenaustauschenden Harz der Gummigrundlage enthalten, Bicarbonat ist enthalten, um ein *alkalisches Milieu in der Mundhöhle* zu erreichen, wodurch die Absorption des Nikotin erleichtert wird. Um Nebenwirkungen durch verschlucktes Nikotin zu minimieren, ist eine genaue Instruktion des Patienten wichtig.

Der Kaugummi sollte nur 5- bis 10-mal gekaut werden, bis das Nikotin geschmeckt werden kann, dann sollte der Kaugummi für einige Minuten nicht gekaut werden,

worauf durch neuerliches Kauen eine frische Oberfläche des Gummis eröffnet wird. Der Kaugummi kann *etwa 20 bis 30 Minuten gekaut* werden. Circa *0,8 mg bis 1,0 mg Nikotin* kann aus einem *2mg Stück* entzogen werden und circa *1,2–1,4 mg* aus dem *4 mg Stück* (Benowitz 1988). Bei Anwendung des Nikotinkaugummis können *1/3* der Blutspiegel (beim *2 mg Stück*) und *2/3* (beim *4 mg Stück*) der Blutspiegel des Nikotins, die durchs Rauchen erreicht werden, erzielt werden (McNabb 1984, Tonnesen 1988, Killen 1990).

Ein basaler Vorteil, der durch die Anwendung des Kaugummis erreicht wird, ist die *Selbsttitration der Dosis* verglichen mit dem Pflaster, das eine unveränderliche Dosis abgibt. So kann ein Stück Kaugummi eingenommen werden, wann immer es gewünscht oder gebraucht wird.

Der prinzipielle Nachteil des Kaugummis ist die **potentielle Unterdosierung**, die den mangelnden Erfolg in einigen Studien erklären könnte. Das angenäherte Dosisäquivalent für das höchste Nikotinpflaster beträgt *20 Stück* des *2 mg Kaugummis*, wohingegen die durchschnittliche Einnahme des Kaugummis beim Großteil der Studien nur um *5 bis 6 Stück* beträgt (Tonnesen 1994).

Eine Möglichkeit, die Einnahme des Kaugummis zu erhöhen, besteht in der *fixen Dosierungsanordnung* oder in der Verwendung von *4 mg Stücken* anstatt der *2 mg* (Killen 1990).

*Nebenwirkung:* Hauptsächlich leichte, vorübergehende lokale Symptome im Mund, Rachen und Magen vom verschluckten Nikotin (z. B.: Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf, Magenverstimmung). In der Lung Health Study wurden *3.094* Raucher mit milder COPD *5 Jahre* nachverfolgt. Die Anwendung des *2 mg Kaugummis* erschien sicher und verursachte weder kardiovaskuläre Probleme noch andere Nebenwirkungen, selbst bei den Personen, die weiterrauchten und gleichzeitig den Nikotinkaugummi verwendeten (Murray 1996).

Der Nikotinkaugummi kann allein oder in Verbindung mit dem Pflaster verwendet werden. Wenn der Kaugummi allein verwendet wird, dann sollte das auf Basis eines fixen Dosisregimes geschehen, zum Beispiel alle *2 Stunden* und bei Bedarf zusätzlich ein Stück.

Der *2 mg Kaugummi* kann bei Rauchern mit leichter bis mittelgradiger Abhängigkeit angewendet werden (z.B. Fagerström-Skala unter *6*), wohingegen stark abhängige Raucher (Fagerström-Skala über *6*) mit dem *4 mg Kaugummi* beginnen sollten. Wenn ein Raucher mehr als *15 Stück* des *2 mg Kaugummis* benötigt, kann es von Nutzen sein, wenn er zum *4mg Kaugummi* wechselt.

Die optimale Dauer der Behandlung ist nicht bekannt. In den meisten Studien wird der Kaugummi für *6 bis 12 Wochen* verwendet, fallweise bis zu *1 Jahr*. Individualisierte Anwendung der Dauer wird empfohlen. *10 Prozent* der erfolgreichen Entwöhner verwenden den Kaugummi noch *12 Monate* nach Beginn der Entwöhnung.

#### *Nikotinpflaster*

Das Nikotinpflaster ist ein *fixes Nikotinabgabesystem*, das *etwa 1 mg Nikotin pro Stunde* durch *16 Stunden* oder *24 Stunden* abgibt. Die Nikotinsubstitution beträgt circa *50%* der des beim Rauchen erzielten (*21 mg* beim *24 h*

Pflaster und 15 mg beim 16 h Pflaster). Verglichen mit dem Kaugummi ist die Anwendung des Pflasters um vieles einfacher, aber es ist keine Selbsttitrierung möglich (Fagerström 1992).

Die empfohlen Anwendungsdauer beträgt *8 bis 12 Wochen*. In einer multizentrisch angelegten Entwöhnungsstudie in den USA, in dem 0, 7, 14 und 21 mg Nikotin-pflaster untersucht wurden, wurde ein Dosis-Wirkungsverhältnis mit ansteigenden Nikotindosen berichtet (Transdermal Nicotine Study Group 1991).

2 große placebokontrollierte Studien mit 600 und 1.686 Rauchern wurden 1993 publiziert (Russel 1993, Imperial Cancer Research Fund 1993). Eine 1-Jahreserfolgsrate von 9,3% in der aktiven Pflastergruppe gegen 5,0% in der Placebopflastergruppe wurde in der ersten Studie (Russel 1993) berichtet und eine 3 Monatserfolgsrate von 14,4% versus 8,6% in der zweiten (Imperial Cancer Research Fund 1993). Unter 8 Studien, die die Langzeiterfolgsrate der Raucherentwöhnung untersuchen, zeigten 5 ein signifikantes Ergebnis zugunsten des Nikotin-pflasters (Fagerström 1992).

*Nebenwirkungen* sind hauptsächlich milde lokale *Hautirritationen*, die bei 10 bis 20% der Anwender auftreten. In lediglich 1,5 bis 2% muss die Pflasterbehandlung wegen starker Hautreaktionen abgebrochen werden (Fagerström 1992).

In Anbetracht seiner einfachen Anwendung ist das Nikotin-pflaster das *Mittel der ersten Wahl* unter den verschiedenen Nikotinersatzstoffen. Das Pflaster ist auch in der Allgemeinpraxis wirksam in Verbindung mit minimaler unterstützender Verhaltenstherapie.

#### *Nikotininhaler*

Jeder Inhaler enthält 10 mg Nikotin und kann annähernd 5 mg Nikotin freigeben. In der klinischen Anwendung wird bei jeder Inhalation ungefähr 1,5–2 mg Nikotin abgegeben und die Zahl der durchschnittlich pro Tag verwendeten Dosen beträgt 5 bis 6. So sind die damit erreichten

Nikotinspiegel mit denen bei der Anwendung von 2 mg Kaugummi erreichten vergleichbar (das sind relativ niedrige Dosen).

In einer Studie betrug die Erfolgsrate 15% und 5% nach 12 Monaten ( $p = 0,001$ ) für aktiv versus Placebo (Tonnesen 1996). Die mittlere Nikotinsubstitution, basierend auf einer Bestimmung nach 1–2 Wochen Therapie betrug 38–43% der Spiegel beim Rauchen.

3 andere Studien haben diese Ergebnisse bestärkt mit odds ratios zugunsten der aktiven Behandlung von 1,6, 2,2 und 1,6 (Hjalmarson 1997, Hjalmarson 1996, Schneider 1996).

Eine andere randomisierte Studie ( $n = 223$ ) zeigte den Nikotininhaler dem Placebo signifikant überlegen ( $p$  kleiner 0,01), besonders bei Kurzzeitentwöhnung (unter 3 Monaten).

Die berichteten *Nebenwirkungen* beinhalteten *Mund-/Rachen-Irritationen* und *Husten* (Sutherland 1992). Der Inhaler kann möglicherweise einige der Verhaltensweisen, die mit dem Rauchen assoziiert sind (z.B.: orale und taktile Verstärkung) ersetzen in Verbindung mit der zur Verfügungstellung von Nikotinersatz. Zumindestens 4 Inhalerfüllungen sollten pro Tag verwendet werden, die optimale Zahl beträgt *4–10 pro Tag* und die Dauer der Anwendung ist 3 Monate mit 3 weiteren Monaten der stufenweisen Verminderung bei Bedarf. Mit schnellen und häufigen Zügen kann die Dosis erhöht werden.

#### *Nikotin-Nasalspray*

Der Nikotin Nasalspray (NNS) besteht aus einer handgetriebenen *Spraypumpe* mit einer Nikotinklösung.

Jeder Hub enthält *0,5 mg Nikotin*, womit 1mg freigesetzt wird, wenn, wie vorgeschrieben in beide Nasenlöcher gesprayed wird.

Der NNS ist eine *starke und schnell wirkende Nikotinersatzsubstanz* mit einem pharmakokinetischen Profil, das sehr nahe dem der Zigaretten kommt. Nach einer Einzeldosis von 1 mg Nikotin wird der *Spitzenspiegel*

**Tabelle 1**

	Pflaster	Kaugummi	Inhaler	Nasalspray
Absorption	Haut	Mund	Mund, Rachen	Nasal
Prinzip	fixiert	Ad libidum	Ad libidum	2 Hübe, 40 x/Tag
tägl. Dosis	1 Pflaster 15–25 mg	1 Stück/h 10–20 mg	6–10 Hübe 10–15 mg	10–40 mg 0,5 mg/Hub
Einzeldosis	15 mg/16 h 21 mg/24 h	2 mg oder 4 mg	10 mg	
Dauer	6 bis 12 Wochen	3 Monate (12 Monate)	3 Monate (6 Monate)	3 Monate (12 Monate)
Nebenwirkungen	Hautirritationen	Schluckauf Mundirritation Dyspepsie	Rachenirritationen	Niesen Nasale Sekretion
Vorsicht bei	Ekzem	künstl. Gebiss	Pharyngitis reversible Atemwegs- obstruktion	Rhinitis Nasenbluten
niedrig abhängig	+++	+++	+++	+
stark abhängig	+	+++	++	+++

innerhalb von 5 bis 10 Minuten erreicht mit einem mittleren Spiegel von 16 ng/ml.

3 mit dem NNS publizierte Studien geben folgende 1-Jahreserfolgsraten für NNS versus Placebo an: 26% und 10% (Hjalmarson 1994); 27% und 15% (Sutherland 1992) und 27% und 17% (Blondal 1993). Nikotinsubstitution mit dem NNS betrug 40% nach 1 Monat, aber 79% bei den Langzeitverwendern nach 1 Jahr (Sutherland 1992).

Der Nasalspray verursacht folgende *lokale Nebenwirkungen*: Niesen, nasale Sekretion, Irritation und Stauung, wässrige Augen, Husten. Über 5% stufen diese Nebenwirkungen als unakzeptabel ein. Der Großteil dieser Symptome nimmt in den ersten Tagen nach Beginn an Schwere ab. Die *hochabhängige Gruppe der Raucher* scheint die *Zielgruppe* für diese Anwendung zu sein. Der NNS sollte für 3 Monate verwendet werden, aber in den meisten Studien wurde er bis zu einem Jahr verwendet. Die Dosis beträgt 10–40 Hübe in beide Nasenlöchern pro Tag. Wegen des seltenen Einsatzes in Österreich wurde der Nasalspray 2003 von der Firma vom Markt genommen, ist aber über internationale Apotheken erhältlich.

#### Nikotinersatztherapie-Kombinationen

Zwei Studien kombinierten *Nikotinkaugummi* und *Pflaster* und fanden eine Verbesserung des Ergebnisses innerhalb von 3 Monaten, die im späteren follow-up wieder verschwand.

Verschiedene Kombinationen mögen für verschiedene klinische Populationen angepasst sein (z.B.: leicht versus schwer Abhängige, Patienten mit Mundkrebs versus COPD-Patienten etc.). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt scheint die Anwendung des Nikotinpflasters mit der Einnahme von 1 bis 6 Stück Nikotinkaugummi bei Bedarf pro Tag eine sichere Kombination zu sein (Fagerström 1993).

Empfehlungen für die Verwendung von 4 verschiedenen Nikotinersatzprodukten bei der chronisch obstruktiven Bronchitis (siehe Tabelle 1).

#### Nikotintablette

1 Tablette enthält 2 mg Nikotin. Als Hilfsstoffe sind  $\beta$ -Cyclodextrin, Crospovidon, Magnesiumstearat und hochdispensiertes Siliciumdioxid enthalten.

Die Tablette wird unter die Zunge gelegt, wo sie sich langsam auflöst und den Wirkstoff freigibt.

Sie soll nicht geschluckt oder gekaut werden.

#### Nebenwirkungen

- Übelkeit, Beschwerden im Magen-Darm-Trakt, Schluckauf,
- Schmerzen im Mund oder Rachen, trockener Mund, Brennen im Mund, Entzündung der Nasenschleimhaut und Husten,
- Schwindel, Kopfschmerzen,
- Kribbeln und Brennen in Armen und Beinen,
- Herzklopfen.

Die Nikotintablette kann allein oder in Kombination mit dem Pflaster verwendet werden.

#### Literatur

Benowitz NL (1988) Toxicity of nicotine. Implications with regard to nicotine replacement therapy. In: Pomerleau OF,

Pomerleau CS (eds) Nicotine replacement. A critical evaluation. Alan R. Liss. Inc, New York, pp 187–218

Silagy C, Lancaster T, Stead LF, et al (2002) Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2: Update Software

Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M (1994) Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. Lancet 343: 139–142

## Bupropionhydrochlorid

Wirkstoff: Bupropionhydrochlorid

### Wirksamkeit

Bupropion gilt als First Line Medikament zur Behandlung der Tabakabhängigkeit, das als sicher und effizient definiert und von der U.S. Food and Drug Administration geprüft ist.

Bei zwei Multicenter-Studien konnte im Vergleich mit Placebo die Einnahme von Bupropionhydrochlorid die Langzeitabstinenzrate verdoppeln.

Empfehlung: Bupropion ist in der Raucherentwöhnung wirksam und soll als First Line Medikament mit Ausnahme bei Kontraindikationen angewendet werden (Evidenz A).

Bupropionhydrochlorid wurde in USA 1997 in der Indikation der Raucherentwöhnung zugelassen.

Nach einer Analyse des 5-jährigen Therapieeinsatzes zeigte Ferry et al. folgende Daten auf.

Bei einem 5-jährigen Beobachtungszeitraum unter der Voraussetzung einer 30%igen 1-Jahresabstinenz kann auf 10 000 mit Zyban® Therapierte 19 das Leben gerettet werden und bei 86 können schwere tabakassoziierte Erkrankungen vermieden werden.

Das Risiko einer schwerwiegenden Nebenwirkung beträgt 0,22%, 0,1% für das Auftreten eines cerebralen Krampfanfalls und 0,12% für eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion.

Zyban® kann daher als sicher und effizient bezeichnet werden.

*Cochrane Review*: „Antidepressiva in der Raucherentwöhnung“

Auswahlkriterien: Randomisierte Studien, die Antidepressiva mit Placebo verglichen oder Studien mit weniger als 6 Monaten Follow up wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Fünf Studien mit Bupropion, eine davon mit Langzeitanwendung zur Rückfallprophylaxe, zeigten eine Erhöhung der Entwöhnungsrate.

In einer Studie erhöhte Bupropion in Kombination mit Nikotinpflaster die Entwöhnungsrate.

### Wirkung von Nikotin

Nikotin aktiviert das mesolimbische System und führt zu einer Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens, die für Reward und Craving verantwortlich gemacht wird.

Die Entzugssymptomatik bringt man mit einer Änderung der noradrenergen Aktivität im Locus coeruleus in Verbindung.

*Wirkungsmechanismus von Bupropionhydrochlorid*

Bupropion ist ein selektiver Inhibitor der neuronalen Wiederaufnahme von Katecholaminen (Noradrenalin und Dopamin) mit minimalem Effekt auf die Wiederaufnahme von Indolamin (Serotonin) ohne inhibitorischen Effekt auf Monoaminoxidase.

Obwohl der genaue Wirkungsmechanismus in der Raucherentwöhnung nicht bekannt ist, geht man davon aus, dass die Wirkung mit der verminderten Wiederaufnahme von Dopamin im mesolimbischen System und der verminderten Aufnahme von Noradrenalin im Locus coeruleus assoziiert ist.

*Pharmakokinetik*

Eliminationshalbwertszeit: Ca. 20 Stunden

Proteinbindung: 84%

Metabolisierung: In der Leber über Cytochrom P450-Enzym (CYP2B6)

Metabolite: Hyroxybupropion  
Threohydropropion  
Erythrohydropropion

Ausscheidung: Renal: 87%  
Faeces: 10%

Der Anteil an unverändert ausgeschiedenem Bupropion beträgt 0,5%.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach regelmäßiger Einnahme beträgt 21 Stunden, steady state Konzentration ist nach 8 Tagen erreicht.

**Zyban®**

Rezeptpflichtig

Packungsgröße: 30 Stück  
60 Stück

Indikation: Raucherentwöhnung

*Anwendung bei Erwachsenen*

Es wird empfohlen, mit der Behandlung zu beginnen, während der Patient noch raucht. Zu Beginn der Therapie wird ein Tag innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen festgelegt, an dem der Patient mit dem Rauchen aufhört („Rauchverzichtstag“), vorzugsweise in der zweiten Woche.

Die Anfangsdosierung beträgt 150 mg 1-mal täglich während der ersten sechs Tage, diese wird ab Tag 7 auf 150 mg 2-mal täglich heraufgesetzt. Zwischen den aufeinanderfolgenden Einzeldosen muss eine Zeitspanne von mindestens 8 Stunden liegen.

Die maximale Einzeldosis darf 150 mg und die maximale Tagesgesamtosis darf 300 mg nicht überschreiten

*Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

Die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Zyban 150 mg-Retardtabletten bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

*Anwendung bei älteren Patienten*

Zyban 150 mg-Retardtabletten müssen bei älteren Personen mit Vorsicht angewendet werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit einiger älterer Personen kann nicht aus-

geschlossen werden. Die empfohlene Dosierung für ältere Patienten beträgt 150 mg 1-mal täglich.

*Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Zyban 150 mg-Retardtabletten müssen mit Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Aufgrund der erhöhten pharmakokinetischen Variabilität bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung beträgt die empfohlene Dosierung für diese Patienten 150 mg 1-mal täglich.

*Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Zyban 150 mg-Retardtabletten müssen mit Vorsicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden. Die empfohlene Dosierung für diese Patienten beträgt 150 mg 1-mal täglich.

*Gegenanzeigen*

Zyban 150 mg-Retardtabletten sind bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Bupropion oder einem der Hilfsstoffe kontraindiziert.

Zyban 150 mg-Retardtabletten sind kontraindiziert bei Patienten, die derzeit an Krampfanfällen (epileptische Anfälle) leiden oder jemals in der Vergangenheit an Krampfanfällen gelitten haben.

Zyban 150 mg-Retardtabletten sind kontraindiziert bei Patienten mit einem Tumor des zentralen Nervensystems (ZNS).

Zyban 150 mg-Retardtabletten sind kontraindiziert bei Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung einen abrupten Entzug von Alkohol oder irgendeines anderen Arzneimittels durchführen, von dem bekannt ist, dass ein Entzug mit dem Risiko des Auftretens von Krampfanfällen verbunden ist (insbesondere Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnliche Arzneimittel).

Zyban 150 mg-Retardtabletten sind bei Patienten mit einer derzeitigen oder früheren Diagnose einer Bulimie oder Anorexie kontraindiziert.

Die Anwendung von Zyban 150 mg-Retardtabletten ist bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Zyban 150 mg-Retardtabletten und Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) ist kontraindiziert. Zwischen dem Ende einer Behandlung mit irreversiblen MAO-Hemmern und dem Beginn der Behandlung mit Quomem 150 mg-Retardtabletten müssen mindestens 14 Tage vergehen. Bei reversiblen MAO-Hemmern ist ein Zeitraum von 24 Stunden ausreichend.

Zyban 150 mg-Retardtabletten sind bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung in der Krankheitsgeschichte kontraindiziert, da das Arzneimittel während der depressiven Phase der Erkrankung manische Episoden auslösen kann.

*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Krampfanfälle (epileptische Anfälle)*

Die empfohlene Dosis von Zyban 150 mg-Retardtabletten darf nicht überschritten werden, da Bupropion

mit einem dosisabhängigen Risiko von Krampfanfällen verbunden ist. Bei Dosen bis zur empfohlenen täglichen Höchstdosis (300 mg Bupropionhydrochlorid täglich) beträgt die Häufigkeit von Krampfanfällen ca. 0,1% (1 von 1000).

Es besteht ein erhöhtes Risiko, dass bei Anwendung von Zyban 150 mg-Retardtabletten Krampfanfälle auftreten, wenn prädisponierende Risikofaktoren vorliegen, die die Krampfschwelle herabsetzen. Daher dürfen Zyban 150 mg-Retardtabletten bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für die Herabsetzung der Krampfschwelle nicht angewendet werden, es sei denn, es liegt eine zwingende klinische Begründung dafür vor, dass der potenzielle medizinische Nutzen der Raucherentwöhnung das potenziell erhöhte Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen überwiegt. Bei diesen Patienten sollte erwogen werden, ob eine Tageshöchstdosis von 150 mg als Erhaltungsdosis während der Gesamtdauer der Behandlung ausreichend ist.

Alle Patienten sollten auf mögliche prädisponierende Faktoren hin untersucht werden, dazu gehören:

- gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. Antipsychotika, Antidepressiva, Antimalariamittel, Tramadol, Theophyllin, systemische Steroide, Chinolone und sedierende Antihistaminika). Bei Patienten, denen ein solches Arzneimittel während der Behandlung mit Zyban 150 mg-Retardtabletten verschrieben wird, sollte eine Tageshöchstdosis von 150 mg für die restliche Dauer der Behandlung in Betracht gezogen werden.
- Alkoholmissbrauch;
- Schädel-Hirn-Trauma in der Krankheitsgeschichte;
- Diabetes, der mit zuckersenkenden Arzneimitteln oder Insulin behandelt wird
- die Anwendung von Stimulanzien oder Appetitzüglern.

### Literatur

- Ferry L, Johnston JA (2003) Efficacy and safety of Bupropion Sr for smoking cessation: data from clinical trials and five years of postmarketing experience. *Int Clin Pract* 57: 224–230
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2002) Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). *The Cochrane Library*; Issue 1

### Andere medikamentöse Hilfsmittel zur Raucherentwöhnung

Neben dem Bupropion wurden einige andere *Antidepressiva* in der Raucherentwöhnung eingesetzt wie Fluoxetin, Venlafaxin, Moclobemid, Doxepin und Nortryptilin. Für keines dieser Medikamente liegen bisher ausreichende Daten vor, die eine breite Anwendung rechtfertigen.

Das lässt sich auch über die *Stimulatoren* der oberen Atemwege sagen, der Ascorbinsäure und der Zitronensäure. Sie ahmen die sensorischen Stimuli des Rauchens nach. In Anbetracht ihres vernachlässigbaren Nebenwirkungsprofils kommen Sie unter Umständen als Hilfsmittel bei der Raucherentwöhnung in Zukunft in Frage.

*Stimulantien* wie Ephedrin mit Coffein und Methylphenidat wurden wegen ihrer Wirkung auf die Gewichtszunahme untersucht. Es fand sich keine über die Dauer der Behandlung hinausgehende Wirkung dieser Substanzen.

Die *Anxiolytika* Buspiron und Ondansetron konnten keine Effizienz für die RE nachweisen.

Der *Nikotinantagonist* Mecamylamin könnte eine Down-Regulation der Nikotinrezeptoren bewirken. In Kombination mit dem Nikotinpflaster konnte es die Abstinenzraten vergrößern. Es traten aber häufig Nebenwirkungen wie Benommenheit und Obstipation auf.

Eine chemische *Aversionstherapie* mit Silberacetat, das einen metallischen Geschmack beim Rauchen verursacht, scheint in der Praxis nur einen marginalen Effekt zu haben.

*Clonidin* ist möglicherweise effizient, sein Platz in der RE gehört aber noch definiert.

*Lobelin*, das dem Nikotin ähnelt, konnte seine Wirkung nicht nachweisen. Es ist in sehr niedrigen Dosen im *CigArrest* enthalten.

Eine *anorektische* Substanz, das Phenylpropanolol, hat die Gewichtszunahme bei der RE beeinflussen können, nicht aber die Abstinenzraten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bisher nur die Nikotinersatztherapie und das Bupropion ihren Platz in der Raucherentwöhnung gefunden haben.

### Antidepressiva

**Fluoxetin** ist ein selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor (Physicians Desk Reference 1997) Eine klinische Studie fand erhöhte Entwöhnungsraten bei depressiven Rauchern bei Einnahme von 60 mg/Tag Fluoxetine verglichen mit Placebo. Sie fanden keine signifikanten Medikamenteneffekt bei nicht depressiven Rauchern (Niaura R et al. 1995).

Fluoxetin könnte nützen, die Gewichtszunahme bei der Raucherentwöhnung hintanzuhalten. 2 Studien konnten eine geringere Gewichtszunahme bei abstinenten Rauchern finden, die Fluoxetin eingenommen haben verglichen mit Placebo (Spring et al. 1995, Pomerleau et al. 1991). Dieser Vorteil scheint sich nach Absetzen des Medikaments wieder aufzuheben.

**Venlafaxin** erhöht wie das Bupropion die Spiegel von Serotonin und Norepinephrin, es hat aber nur einen schwachen Effekt bei der Inhibierung des Dopamin Reuptakes (Physicians Desk Reference 1997). In einer 1998 durchgeführten Studie hatten alle Patienten, die entweder Venlafaxin oder Placebo eingenommen haben identische Abstinenzraten am Ende einer 10-wöchigen Behandlungsphase und am Ende der 12 Monate, die Raten betragen 25% und 20% (Cincipini et al. 1998).

**Moclobemid** ist ein reversibler Monoaminoxidase A Inhibitor (Johanson CE et al. 1993). Zigarettenrauchen inhibiert die MAO-Aktivität; Raucher haben eine niedrigere MAO-Aktivität als Nichtraucher (Fowler et al. 1996). Aus diesem Grund könnte eine Erhöhung der MAO infolge einer abrupt beginnenden Entwöhnung zu einer Depression führen, eine Effekt, der wiederum von Moclobemid verhindert werden könnte.

In einer Studie wurde Moclobemid über 3 Monate mit Placebo verglichen.

Es wurde nach 6 Monaten eine signifikant erhöhte Abstinenzrate (selbstberichtet) für Moclobemid gefunden und nach 12 Monaten ein Trend zu höherer Abstinenz. Aber es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich Depression, Ängstlichkeit oder Entzugssymptomen (Berlin I et al. 1995).

**Doxepin** ist ein trizyklisches Antidepressivum mit einem unbekanntem Wirkungsmechanismus. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 19 Patienten, blieben 7 von 9 in der Doxepingruppe abstinent verglichen mit 1 von 10 in der Placebogruppe. Dieses Ergebnis legt nahe, dass Doxepin ein wirkungsvolles Hilfsmittel bei der Entwöhnung sein könnte. Größere Studien müssen allerdings noch abgewartet werden. Es ist interessant, dass andere Studien zeigen konnten, dass Doxepin sowohl die körperliche Entzugssymptomatik als auch das Craving vermindern konnte (Edwards et al. 1988, Murphy et al. 1990).

**Nortryptilin** ist ein weiteres trizyklisches Antidepressivum, das für die Raucherentwöhnung getestet wurde. In einer Studie mit 119 Rauchern war Nortryptilin in einer antidepressiven Dosis auch wirksam auf die Entwöhnungsrate (Humfleet et al. 1995). Nach 8 Wochen fanden sich 54% in der aktiven versus 35% in der Placebogruppe. Der positive Nortryptilineffekt fand sich unabhängig von einer anamnestic Depression.

Im Cochrane Report 2002 wurden 2 randomisierte Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten identifiziert. Beide konnten eine signifikante Verbesserung der Erfolgsrate zeigen. Die kombinierte odds ratio für Nortryptilin betrug 3,2 (KI = 1,8–5,7).

#### *Stimulatoren der oberen Atemwege*

Während des Rauchens führen sich Raucher nicht nur systemische Dosen von Nikotin zu, sondern erfahren auch eine Stimulation der oberen Atemwege, wie ein gewisses Brennen in Mund und Rachen. Wiederholtes gemeinsames Auftreten dieser sensorischen Stimuli verstärkt das Rauchverhalten.

Inhaler mit *Ascorbinsäure* und *Zitronensäure* und einem Extrakt aus schwarzen Pfeffer wurden entwickelt, um einen ähnlichen sensorischen Stimulus zu erzeugen, um so Entzugssymptome zu vermindern. In einer Studie wurden die Probanden angewiesen einen Inhaler mit Zitronensäure bei jedem Verlangen nach einer Zigarette zu verwenden (Behm et al. 1993). Während der ersten 12 Tage der Entwöhnung konnte der Inhaler die Kohlenmonoxidspiegel signifikant verringern und die Abstinenz erhöhen, der Effekt blieb aber auf schwere Raucher beschränkt.

Dieser Inhaler mit Zitronensäure wurde auch in Kombination mit Nikotinersatzprodukten getestet. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, in der der Inhaler mit einem Nikotinpflaster kombiniert eingesetzt wurde, waren die Abstinenzraten nach 10 Wochen signifikant höher für die Gruppe mit Zitronensäureinhaler und Pflaster verglichen mit der Gruppe mit Pflaster und Laktoseinhaler (Westman et al. 1995).

In einer anderen Studie wurden die Patienten randomisiert zugeteilt einer Gruppe mit Beratung und Inhaler und einer Gruppe mit Beratung allein durch 3 Wochen (Levin et al. 1993). Die Gruppe mit dem Inhaler erzielte

signifikant höhere Abstinenzraten. Nach Absetzen des Inhalers verschwand dieser Unterschied.

In einer Studie mit schwarzem Pfefferextraktinhaler bei sofortiger Abstinenz fanden sich signifikant weniger Entzugerscheinungen verglichen mit Placebo (Rose et al. 1994). Zusätzlich waren dysphorische Stimmungen und Ängstlichkeit beim Inhaler vermindert.

Bisher wurden relativ wenige wissenschaftliche Studien durchgeführt, die die Effizienz dieser Substanzen für die Raucherentwöhnung unterstützen konnten. Dennoch muss gesagt werden, dass die Nebenwirkungen minimal sind und die Kosten niedrig. Zusätzliche Studien werden benötigt, um ihre klinische Verwendbarkeit zu prüfen.

#### *Stimulantien*

Eine Kombination von *Ephedrin* mit *Coffein* wurde untersucht, um die Effekte auf die Raucherentwöhnung und die Gewichtszunahme zu untersuchen (Robinson et al. 1995). Patienten wurden randomisiert in eine Gruppe mit 20mg Ephedrin mit 200 mg Coffein oder Placebo. Die Verumgruppe hatte eine geringere Gewichtszunahme, die Entwöhnungsraten und das Rauchverhalten unterschieden sich aber nicht signifikant.

Der Gewichtsvorteil verschwand mit dem Absetzen von Ephedrin und Coffein.

*Methylphenidat* ist eine Substanz, die das ZNS stimuliert, das die Hyperaktivität vermindert und die Konzentrationsfähigkeit bei Kindern mit krankhaften Defiziten in diesem Bereich erhöhen hilft. Eine kleine, nicht blind durchgeführte Studie hat einen gewissen Gewinn bei der Verwendung dieser Substanz für die Raucherentwöhnung versprochen (Robinson et al. 1995).

In dieser Studie wurde orales Methylphenidat durch 5 Tage nach sofortiger und kompletter Beendigung des Rauchens verabreicht. Es traten signifikante Entzugerscheinungen auf, die Patienten gaben aber eine spürbare Erleichterung der Symptomatik im Vergleich mit früheren Entwöhnungsversuchen an. 63% der Teilnehmer gaben an, dass sie nach diesen 5 Tagen nicht mehr rauchten.

Diese Ergebnisse legen einen Vorteil in der Behandlung der Tabakabhängigkeit mit Methylphenidat nahe. Eine placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie würde darüber Klarheit bringen.

#### *Anxiolytische Medikation*

**Buspiron** ist ein anxiolytisches Medikament, das nicht zur Benzodiazepamgruppe gehört. Im Unterschied zu anderen Anxiolytika hat es keine sedative oder muskelrelaxierende Wirkung. Ein Grund, das Buspiron bei der Raucherentwöhnung einzusetzen, ist das häufige Auftreten von Ängstlichkeit in der Entwöhnung.

In einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie mit Buspiron konnte kein Unterschied in der Entwöhnungsrate und bezüglich Entzugssymptomen zu Placebo gefunden werden (Robinson et al. 1992).

In einer weiteren Studie wurde Buspiron und Placebo durch 6 Wochen nach Beendigung des Rauchens verglichen; bis zu 1 Jahr Nachbeobachtung fand sich keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen zu irgendeinem Beobachtungszeitpunkt (Schneider et al. 1996). Buspiron scheint also nicht effektiv in der Raucherentwöhnung eingesetzt werden zu können.

**Ondansetron** ist ein selektiver 5-HT<sub>3</sub> Rezeptorantagonist mit anxiolytischer Potenz. Die klinische Indikation für seinen Einsatz ist die Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapeutika. In Tierstudien wurde gefunden, dass 5-HT<sub>3</sub> Antagonisten die verstärkenden Effekte einiger psychoaktiver Drogen, einschließlich des Nikotins, verminderte. Dementgegen steht die Tatsache, dass in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie kein signifikanter Effekt hinsichtlich Entwöhnungsrate oder Entzugssymptome gefunden wurde (West et al. 1996).

Übereinstimmend damit fand eine Studie bei Freiwilligen, die nicht an einer Entwöhnung interessiert waren, keinen Effekt des Ondansetron auf die Zahl der pro Tag gerauchten Zigaretten (Zacny et al. 1993). Diese Ergebnisse sprechen nicht für Ondansetron als ein effizientes Hilfsmittel für die Raucherentwöhnung.

Im Cochrane Report wurden darüber hinaus noch je 1 Studie über Diazepam, Meprobamat, Metoprolol und Oxprenolol. Für keine dieser Substanzen fand sich ein konsistenter Effekt beim Einsatz in der Raucherentwöhnung. Die verfügbare Evidenz reicht aber auch nicht aus, um einen möglichen Effekt auszuschließen.

#### *Nikotinantagonisten*

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Mecamylamin in Kombination mit dem Nikotinpflaster bessere Ergebnisse erzielt in der Raucherentwöhnung als das Pflaster alleine. Die bisher vorhandenen Daten sprechen dafür.

**Mecamylamin** ist ein Nikotinantagonist, der das ad libidum Rauchverhalten steigert, wenn es in Kurzzeitstudien verabreicht wird. Es beeinflusst den Rauchgenuss und einen Gutteil der physiologischen, verhaltensrelevanten und verstärkenden Eigenschaften des Nikotins. Wenn es mit Nikotinersatzstoffen verabreicht wird, könnte ein partieller agonistischer Effekt im Sinne einer Down-Regulation von Nikotinrezeptoren erzeugt werden.

Eine randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie fand heraus, dass eine Kombination von Mecamylamin mit dem Nikotinpflaster höhere Abstinenzraten erzielte als das Pflaster allein (Rose et al. 1994). Die Abstinenzraten blieben auch nach 6 und 12 Monaten höher. Mecamylamin reduzierte auch signifikant das Craving, negative Stimmungen und den Appetit. Nebenwirkungen wie Benommenheit oder Verstopfung waren häufig.

Der Cochrane Report kann über Mecamylamin insgesamt 2 Studien auffindig machen. Seine Konklusion ergibt, dass Mecamylamin plus Nikotinpflaster der alleinigen Anwendung von Nikotinpflaster überlegen ist. Weitere Studien mit höheren Patientenzahlen sind aber notwendig, um Mecamylamin für die Raucherentwöhnung empfehlen zu können.

#### *Chemische Aversionstherapie*

**Silberazetat** interagiert mit dem Rauchen, indem es einen metallischen Geschmack produziert. In der Theorie sollte dieser Effekt vom Rauchen abhalten.

In der Praxis ist der Beitrag von Silberazetat marginal.

In einer Studie, die Silberazetat mit Placebo verglich, wurde ein Trend zu höherer Abstinenz bei der aktiven

Therapie gefunden. Der Effekt erreichte Signifikanz bei den Patienten, die das Silberazetat in den 3 Wochen nach Beendigung weiterverwendet haben. Nach 12 Monaten fand sich kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen.

In einer anderen Studie, die Silberazetatkaugummi mit Nikotin- oder Placebokaugummi verglichen hat, waren die Abstinenzraten mit Silberazetat signifikant niedriger als mit Nikotinkaugummi (Jensen et al. 1990). Es fanden sich nur gering höhere Raten als bei Placebo.

Daraus kann man schließen, dass Silberazetat einen begrenzten Effekt hat bei Rauchern, die zu seiner Einnahme motiviert sind, aber es hat einen sehr begrenzten Effekt.

#### *Andere Medikamente*

**Cimetidin.** Der H<sub>2</sub> Rezeptor Antagonist *Cimetidin* verringert die mittlere totale systemische Clearance von Nikotin um 30% und es erhöht die Plasmanikotinspiegel nach einer intravenösen Gabe von Nikotin. Es ändert auch die renale Clearance von Nikotin.

Eine Studie an Freiwilligen, die nicht zu einer Entwöhnung motiviert waren, fand keine Unterschiede zwischen Medikamentenwirkung und Placebo auf die Höhe des Kohlenmonoxids, des Plasmanikotin- oder Plasmakotinspiegels (Gossop et al. 1988). Zusätzlich konnte Cimetidin die Nikotinelimination bei schweren Rauchern nicht verändern im Unterschied zu einer Population von Nichtrauchern, wo die Nikotinclearance um 30% sank.

**Clonidin** (Catapressan) ist ein Alpha<sub>2</sub>-Sympathomimetikum, das zur Behandlung des Hypertonus eingesetzt wird. Es wurde gezeigt, dass es sowohl Alkohol- als auch Opiatentzugssymptome vermindern kann. Darüber hinaus geben die AHCPR Guidelines dem Clonidin ein „B“ Rating für die Raucherentwöhnung.

In einer Studie an Rauchern mit erfolglosen früheren Entwöhnungsversuchen, erzielten jene mit Clonidin eine doppelt so hohe Entwöhnungsrate als jene mit Placebo (Glassman et al. 1988). Dieser Effekt blieb auch nach 6 Monaten noch bestehen. Der Cochrane Report identifizierte 5 Studien, die den Selektionskriterien entsprechen. Die gepoolte odds ratio für Clonidin versus Placebo betrug 1,89 (95% KI = 1,30–2,74). Es gab eine hohe Inzidenz für dosisabhängige Nebenwirkungen wie trockener Mund und Sedierung.

Die Konklusion aus diesen Studien: Clonidin ist effektiv für die Raucherentwöhnung. Allerdings basiert diese Konklusion auf einer kleinen Zahl an Studien, die anfällig für Bias sind. Prominente Nebenwirkungen limitieren den Einsatz von Clonidin.

**Lobelin.** Der Effekt des *Lobelin* ist dem des Nikotin ähnlich; seine Wirkung auf die Nikotinrezeptoren des peripheren Nervensystems ist aber deutlich geringer. Lobelin war enthalten in Medikamenten wie Bantron und CigArrest, die, wenn auch sicher, von der FDA wegen fehlender Wirksamkeit vom Markt genommen wurden.

Eine neuere Studie über sublinguales Lobelin bestätigte den Mangel an Wirksamkeit (Glover et al. 1998). Das einzige positive Ergebnis war ein Trend zu gering erhöhten Entwöhnungsraten mit Lobelin bei stark abhängigen Rauchern, bestimmt durch den Fagerströmtest.

CigArrest ist wieder erhältlich, aber mit einer sehr geringen Dosis Lobelin. Deshalb wird das neue Produkt als Homöopathikum vermarktet. Keine Studie hat die Effizienz von CigArrest bei der Raucherentwöhnung zeigen können.

**Phenylpropanolamin** ist eine anorektische Substanz, die bei der Gewichtskontrolle in der Raucherentwöhnung helfen könnte. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppel-blinden Studie wurde entweder Phenylpropanolamin oder ein Placebokaugummi durch 4 Wochen verabreicht an entwöhnungswillige Raucher (Klesges 1995). Die Autoren fanden keine Unterschiede bei den Entwöhnungsraten zwischen den Behandlungsgruppen. Aber es fand sich eine geringere Gewichtszunahme sowohl bei Männern als auch bei Frauen, die Phenylpropanolamin eingenommen haben. Die Substanz konnte keine anderen Entzugssymptome beeinflussen.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Phenylpropanolamin bei der Kontrolle der Gewichtszunahme bei der Entwöhnung sein kann aber kein wirkungsvolles Hilfsmittel für die Nikotinentwöhnung darstellt.

**Cotinin** ist ein Metabolit des Nikotin. Einige frühere Daten haben eine gewisse Wirksamkeit bei der Raucherentwöhnung vermuten lassen. Diese konnten nicht bestätigt werden; nachfolgende Daten haben ergeben, dass Cotinin das Rauchen nicht vermindert und das Nikotinentzugssyndrom verstärkt (Hatsukami et al. 1997).

**Naltrexon** ist ein Opioidantagonist, der erst kürzlich von der FDA für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit zugelassen wurde. Es gibt Hinweise, dass das Opioidsystem an der verstärkenden Wirksamkeit verschiedener Drogen einschließlich dem Nikotin beteiligt sein könnte.

2 Studien haben die Wirkungen des Naltrexon in der Raucherentwöhnung untersucht (Sutherland et al. 1997, Houtsmuller et al. 1997). Sie fanden einen generell niedrigen Effekt der Substanz auf den Nikotinentzug, das Rauchverhalten oder den Rauchgenuss. Die derzeit erreichbaren Daten unterstützen den Einsatz von Naltrexon nicht bei der Behandlung der Nikotinabhängigkeit oder des Entzugssyndroms. Die Cochrane Gruppe schließt aus diesen 2 Studien, dass die Datenlage noch zu gering ist, um eine endgültige Aussage über die Wirksamkeit von Naltrexon für die Raucherentwöhnung zu machen.

**Adrenokortikotropischem Hormon (ACTH).** Von einer Therapie mit ACTH wurde vermutet, dass es wirksam sei bei der Entwöhnung, weil endogene Kortikotropinspiegel während des Entwöhnungsprozesses absinken (Targovnik 1989). 2 kleine nicht blind durchgeführte Studien mit ACTH-Injektionen zeigten einen potentiellen Benefit (Bourne 1985, McElhaney 1989).

In der ersten Studie mit 10 Rauchern konnten alle das Rauchen für 7 Monate beenden und es fand sich eine substantielle Reduktion der Entzugssymptomatik nach 1 oder 2 Injektionen ACTH. In der anderen Studie konnten 13 von 15 Rauchern das Rauchen reduzieren, wenn ACTH in einem 3-Tages-Intervall während der ersten 1 bis 2 Wochen injiziert worden ist.

Leider waren diese Studien weder placebo-kontrolliert, noch geblindet und sie wurden in Raucherentwöhnungskliniken durchgeführt an Rauchern, die hoch motiviert zur Entwöhnung waren. Daher müssen noch kontrollierte Studien diese Ergebnisse bestätigen.

## Literatur

- David S, Lancaster T, Stead LF (2002) Opioid antagonist for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1
- Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL (2002) Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2002) Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2002) Anxiolytics for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1
- Lancaster T, Stead LF (2002) Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1

## Nichtmedikamentöse Therapie der Raucherentwöhnung

Sowohl verhaltenstherapeutische Maßnahmen als auch die medikamentöse Therapie haben sich in der Raucherentwöhnung (RE) in den letzten Jahren zunehmend durchgesetzt.

Dieser Review untersucht die Bedeutung der nicht-medikamentösen Therapie in der RE.

Als Basis dienen 2 große review groups – die des U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS) und die Cochrane Tobacco Addiction Group (Cochrane Reviews). Beide Gruppen haben sämtliche relevante Untersuchungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der nicht-medikamentösen RE zusammengefasst. Beide Gruppen verwenden die odds ratio des Behandlungserfolges als Parameter der Effektivität der Therapie. Beide Register enthalten Studien, die durch elektronische Recherchen in Med line, Embase und Psyclit sowie Handsuche von Fachzeitschriften, Konferenzunterlagen und Literaturhinweisen früherer Studien und Übersichtsarbeiten identifiziert wurden. Bezüglich der Erfolgsrate wird versucht, längere Nachbeobachtungsperioden der Abstinenzrate von 6 bis 12 Monaten heranzuziehen.

Folgende Methoden sollen nun im Detail näher erläutert werden.

- Akupunktur
- Hypnose
- „aversives“ Rauchen
- körperliche Bewegung

### Akupunktur, Akupressur, Laser-Akupunktur, Elektrostimulation

1973 wurde die Akupunktur in der RE zum ersten Mal eingesetzt, nachdem man Erfahrungen bei Opium Rauchern gemacht hat, dass durch Elektrostimulation an Akupunkturadeln (Elektroakupunktur) Entzugerscheinungen der Opiumsucht in den Hintergrund rückten (Wen 1973). Übertragen auf die Nikotinabhängigkeit würde dies bedeuten, dass auch hier durch Akupunktur die Entzugerscheinungen gelindert werden könnten und dadurch die Rückfallsrate minimiert werden würde. Infolge wurden sowohl herkömmliche Akupunkturadeln, als auch Oberflächen-Elektroden zur Therapie der Nikotinsucht einge-

setzt, bis letztlich auch die transkraniellen Elektrotherapie vor allem in den ehemaligen Oststaaten Europas zum Einsatz kam. Neuerdings gelangt sowohl auch Akupressur als auch die „Laser-Akupunktur“ zur Verwendung.

Einzelne Studien haben gezeigt, dass kurzzeitige Abstinenzraten (nach 3 Monaten) zwischen 88% bis 95% unter Verwendung von Akupunktur möglich sind (Fuller 1982, Choy 1983). Es fehlen jedoch großteils randomisierte Langzeitstudien. 1990 hat dann die erste randomisierte Meta-Analyse durchwegs negative Ergebnisse für den Einsatz der Akupunktur in der RE gebracht (Ter Riet 1990). Hier wurden Akupunktur mit Placebo Akupunktur verglichen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch andere Autoren (Law 1995, Ashenden 1997).

Das *USDHHS* hat in einer Meta-Analyse 5 Studien untersucht, die Akupunktur mit Placebo-Akupunktur verglichen hat. Es zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Daher schließen die Autoren, dass etwaige positive Effekte (höhere Abstinenzrate), hervorgerufen durch Akupunktur, hauptsächlich auf positiven Erwartungen der Patienten in dieser Therapieoption beruhen.

**Die Cochrane Review hat folgende Fragestellungen bezüglich Effektivität von Akupunktur, Akupressur und Laser-Akupunktur in der RE evaluiert:**

- a) gibt es neben dem Placeboeffekt eine signifikante Verbesserung der Abstinenzrate,
- b) sind diese Therapieoptionen erfolgreicher als andere Therapiemöglichkeiten,
- c) sind diese Therapieoptionen erfolgreicher als gar keine Therapie?

Nur randomisierte Studien wurden herangezogen, als primäres Endziel wurde die komplette Abstinenz nach 12 Monaten vorausgesetzt. Eine erfolgreiche RE wurde durch biochemische Marker (CO, Serum-Cotinin, Harn-Cotinin) verifiziert.

Als Ergebnis zeigt sich, dass Akupunktur einer Placebo-Akupunktur in keinster Weise überlegen ist. Die odds ratio (OR) beträgt nach 12 Monaten 1,08 (95% CI 0,77 bis 1,52). Auch wenn man mehrere Akupunkturtechniken vergleicht (Ohr-Akupunktur, nicht Ohr-Akupunktur) zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Vergleicht man Akupunktur mit anderen RE Interventionen so zeigen sich ebenfalls keinerlei Änderungen bezüglich der primären Endziele. Nach 12 Monaten ergeben sich in den günstigsten Fällen OR von 0,87 (95% CI 0,61 bis 1,24). Wenn man Akupunktur einerseits sowie den Einsatz überhaupt keiner Therapie miteinander vergleicht, ergibt sich nach 6 Monaten ebenfalls kein signifikanter Unterschied (OR 0,99, 95% CI 0,3 bis 3,24).

Bezüglich Akupressur gibt es in der Cochrane Review hat keine randomisierten Studien, außer einer Arbeit (Tian 1996), in der sich ein Benefit gegenüber „advice“ mit einer OR von 9,18 (95% CI 3,95 bis 21,3) zeigt.

Sowohl die Verwendung von Laser-Akupunktur (OR 0,99, 95% CI 0,56 bis 1,74) (Cai 2000), als auch von Elektrostimulation (OR 1,19, 95% CI 0,50 bis 2,82) (Pickworth 1997) haben keinerlei signifikante Verbesserungen gegenüber den Kontrollgruppen gebracht.

Es zeigt sich zusammenfassend, dass Akupunktur, Akupressur und Laser-Akupunktur keinen Einfluss auf die Abstinenzrate im Rahmen einer RE haben. Es zeigt sich auch kein Einfluss auf die Häufigkeit von Entzugserscheinungen. Ein großer Teil der Studien weist methodischen Schwächen auf. Zum einen wurde nicht dargestellt wie randomisiert wurde, zum anderen wurden selten biochemische Marker einer Nikotinabstinenz eingesetzt. Vor allem würde man sich durch einen solchen bias eher günstige Ergebnisse betreffend die Erfolgsrate von Akupunktur, Akupressur und Laser-Akupunktur erwarten. Trotzdem auftretende positive Ergebnisse betreffend Akupunktur (Tian 1996) werden in der Regel einem Placeboeffekt zugeschrieben. Somit könnte man vorsichtig argumentieren, dass Akupunktur immer noch besser ist als gar keine Intervention in der RE; allerdings basiert diese Annahme auf nur 3 Studien, die allerdings auch keine Langzeiteffekte darstellen (He 1997, Lacroix 1977, Waite 1998).

Ein möglicher Einsatzbereich der Akupunktur könnte in der Minimierung von Entzugserscheinungen liegen, wie dies im Tierversuch schon gezeigt wurde (Cheng 1980, Han 1993). Studien bezüglich Akupunktur als Therapie des akuten Nikotinentzuges bei Menschen liegen noch nicht vor. Beim chronischen Entzug zeigt sich jedenfalls keine Verbesserung durch den Einsatz von Akupunktur (White 1998).

**Conclusio:** Akupunktur, Akupressur, Laser-Akupunktur sowie Elektrostimulation haben sich als Therapieformen der RE nicht effektiver als Placebo erwiesen.

### Hypnose

Hypnose wird seit vielen Jahren in der Verhaltenstherapie (Kirsch und Lynn 1995) eingesetzt, bei chronischen Schmerzzuständen (Hart und Alden 1994), sowie um die Lebensqualität bei Tumorpatienten zu verbessern (Newton 1992), um nur einige Beispiele zu nennen. Wie die pathophysiologischen Mechanismen, die zu diesen Veränderungen führen, erklärbar sind, ist allerdings weitgehend unklar.

In der RE werden der Hypnose vor allem drei Wirkungsmechanismen zugeschrieben, nämlich die Verminderung des Dranges zu rauchen, der Stärkung der Willenskraft aufzuhören, sowie der Konzentrationssteigerung und Fokussierung auf die eigentliche Therapie (Spiegel 1993). Unter der Hypnosetherapie soll die Einstellung des Rauchers zum Rauchen und zu seinem eigenen Körpergefühl beeinflusst und geändert werden. Auch ist es möglich Techniken der Selbst-Hypnose zu erlernen und anzuwenden. Diese Methode wird als kostengünstiger und mit einer höheren Compliance von Seiten des Patienten beschrieben.

Es fehlen zur Zeit zum Thema Hypnose in der RE randomisierte Studien mit entsprechend großer Fallzahl. Daher liegen hauptsächlich Case Reports oder kleine unkontrollierte Studie vor, die eine entsprechend große Streubreite zeigen, mit Abstinenzraten von 4–88% in 6 Monaten. Ein weiteres Problem stellen die vielen verschiedenen Hypnosetherapieformen dar, wodurch ein direkter Vergleich fast unmöglich ist.

Das *USDHHS* kann daher keine Angaben über eine Effektivität von Hypnose in der RE machen und verweist auf die Cochrane reviews.

Die *Cochrane Review* hat folgende Fragestellungen bezüglich Effektivität von Hypnose evaluiert: a) Hat die Hypnose einen therapeutischen Effekt auf die Nikotinabstinenz, b) Ist die mögliche Erfolgsrate einer Hypnose größer als durch andere Interventionen hervorgerufen?

Nur randomisierte Studien wurden herangezogen, als primäres Endziel wurde die komplette Abstinenz nach 6 Monaten vorausgesetzt. Sowohl biochemische Marker (CO, Serum-Cotinin, Harn-Cotinin) als auch die Ergebnisse durch Telefoninterviews wurden herangezogen und zugelassen. 9 Studien wurden herangezogen, doch variierte das Studiendesign betreffend Methodik, Anzahl an Sitzungen, sowie Länge der einzelnen Sitzungen so beträchtlich, dass eine Meta-Analyse nicht vorgenommen werden kann. 4 Studien haben Hypnose mit Placebo verglichen, drei davon waren zu klein, um statistisch relevant zu sein, die größte (Rabkin 1984) zeigte jedoch keinen Benefit durch die Anwendung von Hypnose.

Es zeigt sich also, dass Hypnose die 6 Monatsabstinenzrate nicht verlängern kann. Auch das fehlende Einsetzen einer passenden Placebogruppe lässt seriöse placebo-kontrollierte Studien nicht zu. Zum Teil konnten in Studien beachtliche Erfolgsraten mit Hypnose präsentiert werden (z.B. Dedenroth 1968), doch waren diese Studien allesamt nicht randomisiert.

Es besteht also in Zukunft Bedarf an größeren randomisierten und kontrollierten Studien, in denen vor allem auch die Methodik der verwendeten Hypnoseformen klar definiert werden.

**Conclusio:** Hypnose hat sich als Therapieform bislang nicht effektiver als Placebo erwiesen.

### Aversives Rauchen

Die Aversionstherapie verbindet den angenehmen Reiz des Zigarettenrauchens mit einem Reiz, der unangenehm ist. Ziel ist es, den Zwang zum Rauchen zu unterbinden. Aversionstherapien wurden in der Vergangenheit vielfach eingesetzt um Verhaltensstörungen zu behandeln. Die weitaus häufigste Aversionsmethode bei Zigarettenrauchern ist das Schnellrauchen. Dabei wird der Raucher aufgefordert alle 6 bis 10 Sekunden einen Zug von der Zigarette zu machen. Geraucht werden sollen 3 Zigaretten hintereinander. Nach einer kurzen Pause werden neuerlich 3 Zigaretten geraucht. Solche Sitzungen werden 3–10-mal wiederholt über einen Zeitraum von ein bis vier Wochen. Während des Rauchens wird der Raucher aufgefordert an möglichst unangenehme Dinge zu denken.

Andere in der Literatur beschriebene Aversionsmethoden beinhalten Elektroschocks (Conway 1977), zuführen von Schmerzreizen mit einem Gummiband über dem Handgelenk (Berecz 1979) sowie das Verabreichen bitter schmeckender Substanzen während des Rauchens (Whiteman 1972).

Das Spezialregister der Tobacco Addiction Review Group wurde nach Studien durchsucht, die Methoden des Aversion erzeugenden Rauchens bewerteten.

Die Cochrane Review hat zwei Ziele: erstens soll festgestellt werden, wie wirksam Schnellrauchen und andere aversionserzeugende Methoden sind, um Raucher bei der Entwöhnung zu unterstützen; und zweitens, ob bei der Raucherentwöhnung bei unterschiedlicher Intensität der

Aversion erzeugenden Reize eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht.

Insgesamt wurden 66 Studien gefunden und bewertet. Davon konnten 24 Studien aufgrund ihres Studiendesigns in Metaanalysen inkludiert werden. Allerdings sind die meisten Studien, die sich mit dieser Thematik befasst haben, zumindest 20 Jahre alt. Ein weiterer großer Nachteil ist auch hier eine gute Kontrollgruppe, da eine entsprechende Verblindung in der Regel nicht möglich ist. Zehn Studien bezogen sich auf Schnellrauchen und zehn weitere betrafen andere Aversionsmethoden. Zehn Studien umfassten zwei oder mehr Bedingungen, die bei aversionserzeugenden Reizen die Bewertung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ermöglichten. Die odds ratio für Abstinenz infolge Schnellrauchens betrug im Vergleich zur Kontrolle 2.08 (95%-CI 1.39–3.12). Mehrere Faktoren deuten darauf hin, dass dieses Ergebnis vorsichtig zu interpretieren ist. Aufgrund des relativen Mangels an kleinen Studien mit negativen Ergebnissen fiel das Trichterdiagramm der einbezogenen Studien asymmetrisch aus. Die meisten Studien wiesen eine Anzahl schwerwiegender methodologischer Probleme auf, die wahrscheinlich zu falsch positiven Ergebnissen führten. Die einzige Studie mit einer biochemischen Validierung aller selbstberichteten Abstinenzfälle erbrachte ein nicht signifikantes Ergebnis.

Andere Aversionstherapien erwiesen sich als unwirksam (OR 1,19, 95% CI 0,77–1,83). Bezüglich der Intensität der aversionserzeugenden Reize bestand eine grenzwertige Dosis-Wirkungs-Beziehung (OR 1,66, 95% CI 1,00–2,78).

Auch das USDHHS kommt zu ähnlichen Ergebnissen, zumal auf bei Schnellrauchen mögliche gesundheitliche Probleme hingewiesen wird, und es nur unter entsprechend medizinischer Kontrolle durchgeführt werden sollte.

**Conclusio:** Die vorhandenen Studien liefern keine ausreichende Evidenz, um die Wirksamkeit des Schnellrauchens festzustellen oder zu bestimmen, ob bei aversionserzeugenden Reizen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht.

### Körperliche Bewegung

In vielen Studien der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass sich körperliche Bewegung günstig auf die Vermeidung der Nikotinentzugssymptomatik auswirkt. Bewegung bewirkt eine Reduktion des „Cravings“ (Bock 1999, Grove 1993, Ussher 2001), vermindert Schlafstörungen (O’Conner 1995) und Stress (King 1993), und kann der Gewichtszunahme entgegenwirken (Kawachi 1996). Auch wird durch Sport das Selbstwertgefühl gesteigert (McAuley 1997). Auch rezente Arbeiten beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Intensität der körperlichen Bewegung und der daraus resultierenden Abnahme des Rauchverhaltens. Auch hängt eine verminderte Rückfallsrate mit dem Ausmaß der körperlichen Bewegung oft deutlich zusammen (Metheny 1998).

Die Cochrane Library hat 8 Studien über einen Verlaufszeitraum von zumindest 6 Monaten untersucht. In allen Studien wurde ein körperliches Training über zumindest 6 Wochen durchgeführt, die Dauer betrug meist mindestens 30 min täglich, mit 2 bis 3 Wiederholungen pro

Woche. Diese Vorgaben entsprechen auch dem USDHHS. 2 Studien zeigen eine deutlich gesteigerte Abstinenzrate in der körperlich aktiven Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Marcus 1999, Martin 1997). In der aktiven Gruppe konnte eine Abstinenzrate von 11,9% nach 1 Jahr gegenüber 5,4% in der Kontrollgruppe erzielt werden. Alle anderen Studien zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und gesteigerten Abstinenzraten, wiewohl doch ein Trend zu höheren Abstinenzraten durch Training möglich erscheint. Allerdings waren in diesen Studien (Hill 1985, Marcus 1991, Marcus 1995) die Kollektive zu klein um aussagekräftig zu erscheinen.

Als optimaler Zeitpunkt, um ein entsprechendes körperliches Training zu beginnen wird der Beginn des Trainings vor dem „quit day“ angegeben, um so nicht mit 2 Verhaltensänderungen am gleichen Tag zu beginnen (King 1996, Emmons 1994). In sämtlichen Studien wurde erwartungsgemäß eine Verbesserung der allgemeinen Leistungsfähigkeit festgestellt.

**Conclusio:** Es gibt derzeit keinen eindeutigen Hinweis, dass körperliche Bewegung die Abstinenzrate erhöht, dennoch gibt es Hinweise für einen positiven Zusammenhang zwischen vermehrter körperlicher Bewe-

gung und erhöhten Abstinenzraten, sodass größere randomisierte, kontrollierte Studien von Nöten sein werden.

### *Zusammenfassung*

Sowohl Akupunktur, Hypnose als auch „aversives Rauchen“ haben sich nicht als nicht erfolgreiche Maßnahmen in der RE erwiesen. Einzig vermehrte körperliche Bewegung begonnen schon vor dem „quit day“ als Additiv könnte die Abstinenzrate weiter erhöhen.

### **Literatur**

- Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J (2002) Hypnotherapy for smoking cessation. In: White AR, Rampes H, Ernst E (eds) Acupuncture for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1
- Hajek P, Stead LF (2002) Aversive smoking for smoking cessation. In: White AR, Rampes H, Ernst E (eds) Acupuncture for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1
- Ussher MH, West R, Taylor AH, McEwen A (2004) Exercise interventions for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1, Chichester, UK
- White AR, Rampes H, Ernst E (2002) Acupuncture for smoking cessation (Cochrane Review). From the Cochrane Library, Issue 1