

HUBERTUS M. FRIEDERICH, TÜBINGEN

Raucherentwöhnung von HIV-Patienten

Medikamentöse Behandlungsstrategien

Für HIV-infizierte ist wie für andere spezielle eine Kombination von Rauchstoppperatung, Pharmakotherapie und ggf. Verhaltenstherapie empfehlenswert. Zur medikamentösen Behandlung stehen neben Nikotinersatzpräparaten die verschreibungspflichtigen Medikamente Bupropion und Vareniclin zur Verfügung

INDIKATION FÜR PHARMAKOTHEAPEUTISCHE ANSÄTZE

80% der HIV-infizierten Menschen in Deutschland sind Männer, über drei Viertel davon homosexuell orientiert. Rund 15% der HIV-infizierten sind i.v.-Drogengebraucher.¹ Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen anderer psychiatrischer Störungen wie Depressionen oder Angststörungen neben Suchterkrankungen (Alkohol und Drogen) ist bei homosexuellen Männern 1,5-fach erhöht.² Mehr als 50% der HIV-Infizierten sind Raucher, und auch für Menschen mit Depressionen und Angststörungen zeigen sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhte Raucherquoten von mehr als 40% bzw. mehr als 75% bei Alkohol- oder Drogenabhängigen.^{3,4}

HIV-infizierte Raucher sind mit einem FTND-Wert (Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit) von 4/10 mindestens mittelgradig tabakabhängig.⁵

Neben den psychosozialen sind vor allem neurobiologische und speziell die abhängigkeits erzeugende Wirkung von Nikotin dafür verantwortlich, dass gerade abhängige Raucher nur schwer ganz eigenständig rauchfrei werden können. In aktuell gültigen Leitlinien finden sich daher detaillierte Bewertungen und Empfehlungen sowohl zu verhaltenstherapeutisch basierten als auch zu pharmakologischen Therapieoptionen.^{6,7,8} Für HIV-infizierte gilt danach wie für andere spezielle Risikogruppen (z.B. mit koronarer Herzkrankheit), dass mindestens eine Kombination von Rauchstoppperatung und Pharmakotherapie,

im besten Fall jedoch eine verhaltenstherapeutisch orientierte Einzel- oder Gruppenbehandlung mit einer soliden Pharmakotherapie signifikant bessere Ergebnisse verspricht. Die in den Leitlinien empfohlenen Medikamente erster Wahl sollen im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden. Eine Übersicht über die beschriebenen Präparate bzw. ihrer Kombinationen zu-

sammen mit ihrer relativen Wirksamkeit (Odds Ratio = OR) wurde in der nebenstehenden Tabelle aus den Angaben des Leitlinien-Updates der USA von 2008 dargestellt (Abb. 1).⁸

NIKOTINERSATZTHERAPIE (NRT)

Die Einführung von Nikotinkaugummi 1983 und Nikotinplastern 1991 stellte die erste effektive pharmakologische Behandlungsoption im Rahmen der Tabakentwöhnung dar. Nikotin als Bestandteil des Tabakrauchs ist aufgrund seiner sehr raschen Bioverfügbarkeit und seiner je nach Dosierung und Kontext der Aufnahme unterschiedlichen Auswirkungen auf Stimmung, Appetit und kognitive Leistungsfähigkeit einer der wichtigsten Gründe für die Aufrechterhaltung des Rauchens und die Entstehung der Tabakabhängigkeit. Bereits innerhalb der ersten zehn Sekunden nach Inhalation des Tabakrauchs erreicht der Nikotinspiegel im arteriellen Blut des Rauchers seinen Maximalwert. Die daraufhin vornehmlich über eine Dopaminfreisetzung im so genannten Belohnungssystem des Gehirns ausgelösten verschiedenen positiven Effekte sowie die bei Absinken des Nikotinspiegels im Verlauf in vielen Fällen sich entwickelnden Entzugssymptome veranlassen den Raucher zum erneuten Konsum.

Nikotinersatzpräparate (Kaugummi, Pflaster, Sublingual- und Lutschtablette sowie Nasenspray und Nikotininhaler) imitieren die Wirkungen des durch das Rauchen aufgenommenen Nikotins. Dabei erreichen nur Nikotin-Nasenspray und -Inhaler schneller ansteigende Plasmaspiegelverläufe. Als letzte wichtige

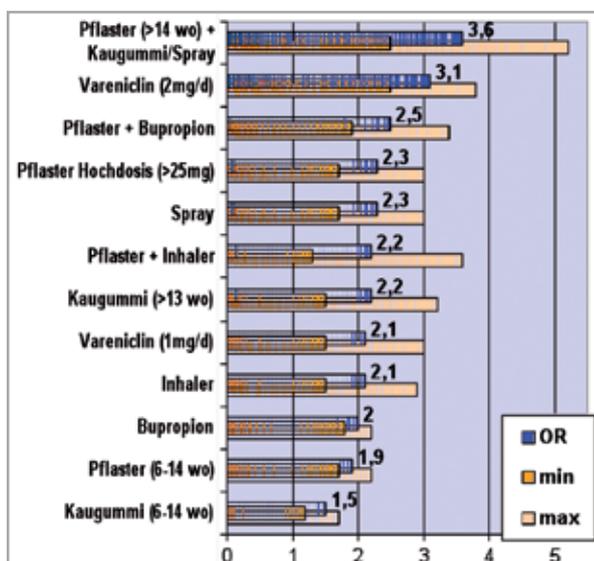


Abb. 1 Erstellt aus Fiore et al. „Treating tobacco use and dependence: 2008 Update“

Meta-Analyse der seit den 1980er Jahren zahlreich durchgeführten Studien ist die Cochrane-Analyse von Silagy et al. 2006⁹ mit 123 eingeschlossenen Studien erwähnenswert. Alle dabei untersuchten Nikotinersatzpräparate erhöhten die Wirksamkeits- bzw. Abstinenzraten im Rahmen der Tabakentwöhnung signifikant. Die relative Wirksamkeit (OR) über alle Präparate gemittelt betrug 1,77. Höhere Abstinenzraten wurden durch die Anwendung von 4 mg- im Vergleich zu 2 mg-Nikotinkaugummis, durch die Anwendung der doppelten im Vergleich zur normalen Pflaster-Dosis sowie durch die Kombination von Nikotinpflaster und einer zusätzlich bedarfsweisen Einnahme von Nikotinkaugummi erzielt. Ob 12-Stunden- oder 24-Stunden-Pflaster eingesetzt wurden und ob die Nikotindosis zum Ende der üblicherweise 2-3 Monate durchzuführenden Behandlung eingeschlichen wurde, war für die langfristige Abstinenzquote irrelevant. Generell waren die Abstinenzraten höher, wenn die Nikotinersatztherapie mit einer verhaltenstherapeutischen Unterstützung kombiniert wurde.

In Deutschland stehen zur Tabakentwöhnung Nikotin-Kaugummis, Nikotin-Pflaster und Nikotin-Tabletten (Lutsch- und Sublingualtablette) sowie als neuestes Präparat ein Nikotin-Inhaler als nicht verschreibungspflichtige Präparate zur Verfügung. Nikotin-Kaugummis und Nikotintabletten ermöglichen eine kurzfristigere Anpassung an den individuellen Nikotinbedarf und z.B. auch eine bedarfsweise Applikation zur Rückfallprophylaxe. Nikotinpflaster (in 3 Stärkegraden und für 16 oder 24 Stunden) werden einmal täglich appliziert und gewährleisten einen konstant mittleren Nikotinspiegel. Aus suchttherapeutischer Sicht ist bei den Pflastern gegebene Entkopplung der Nikotinzufuhr vom üblichen oralen Zufuhrverhalten empfeh-



Nikotinpflaster

Foto: © i-stock

lenswert. Die möglichen Nebenwirkungen aller NRT-Präparate beziehen sich vorwiegend auf lokale Reizungen sowie übliche Symptome, die auch bei einer Überdosierung von Nikotin über Rauchen entstehen können (Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit). Kontraindikationen sind allenfalls für die am schnellsten wirkende NRT-Form erwähnenswert: schwere Arrhythmien, frischer Herzinfarkt, instabile schwere Angina pectoris, frischer Schlaganfall. Eine Kombination von Nikotinpflaster und -kaugummi wird vom deutschen Leitlinien-Panel für stärker abhängige Raucher empfohlen.⁶

BUPROPION

Bupropion (Zyban®), ein monozyklisches Antidepressivum, hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin und soll damit manche der unangenehmen Entzugssymptome mildern. Die Wirksamkeit steht nicht mit der antidepressiven Wirkung in Verbindung, da es die gleiche Wirkung bei Rauchern mit und ohne Depressionen in der Anamnese erzielte. Daneben zeigte sich in vitro und in Tierversuchen ein nicht-kompetitiver, antagonistischer Effekt auf nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren.¹⁰ Hughes et al.¹¹ stellte in seiner Meta-Analyse von 21 Therapiestudien 2004 fest, dass sich die Abstinenzaussichten durch Anwendung von Bupropion in der Tabakentwöhnung etwa verdoppeln ließen (OR 1,99). Die Kombination mit einem Nikotinpflaster

war darüber hinaus signifikant wirksamer im Vergleich zu Bupropion allein.¹² Verschiedene Studien wiesen nach, dass Bupropion bei Rauchern mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, mit koronarer Herzerkrankung und bei zuvor schon mit Bupropion behandelten Rauchern wirksam und sicher war.

Die Behandlung mit Bupropion erfolgt zunächst eindosierend für 7 Tage mit 1x täglich 150 mg, im weiteren Verlauf dann gesteigert auf die empfohlene Maximaldosis von 2x täglich 150 mg. Der Raucher sollte erst nach einer Woche der Tabletteneinnahme den Tabakkonsum einstellen, wenigstens sechs Wochen nach dem Abstinenzbeginn sollte die Medikation weitergeführt werden. Häufige besonders zu Beginn der Behandlung auftretende Nebenwirkungen (>0,1%) sind Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit und Übelkeit. Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen allergische Reaktionen, Synkopen und generalisierte Krampfanfälle mit einer Häufigkeit von weniger als 0,1%. Wichtige Kontraindikationen sind vorbekannte schwere Hirnerkrankungen, insbesondere dabei die erhöhte Neigung zu Krampfanfällen, Essstörungen, Behandlung mit MAO-Hemmern und eine schwere Leberzirrhose.

VARENICLIN

Vareniclin (Champix®) ist seit 2007 in Deutschland zugelassen. Bei der Entdeckung von Vareniclin 1997 stand die Substanz Cytisin Pate, die schon seit etwa vierzig Jahren in Osteuropa zur Tabakentwöhnung verwendet wird, bisher jedoch in nur wenigen Studien und mit nicht ausreichender Evidenz als Pharmakotherapeutikum in der Tabakentwöhnung wahrgenommen wurde.¹³ Vareniclin ist ein partieller Agonist an cerebralen nikotinergen Acetylcholinrezeptoren vom Subtyp alpha4beta2, die mit den suchterzeugenden Verstärkereffekten

Markenname Wirkstoff	Dosierung	Nebenwirkungen	Anmerkungen	Kontraindikationen
Nikotinrezeptor-Agonist-Antagonist				
Champix® Vareniclin	Beginn 1 Woche vor Stopp-Datum Tag 1-3: 0,5 mg oral; 1x/Tag Tag 4-7: 0,5 mg oral; 2x/Tag Tag 8: Rauchstopp und 1,0 mg oral; 2x/Tag	Übelkeit Kopfschmerzen Schlaflosigkeit Depression	Verschreibungspflichtig 3 Monate Behandlung empfohlen	Nierenfunktionsstörungen Dialyse-Patienten
Antidepressivum / NDRI				
Zyban® Bupropion SR	Tag 1-3: 1x 150 mg/Tag; danach: 2x 150 mg/Tag. Nach Therapie-Ende kein Ausschleichen notwendig	Schlaflosigkeit Trockener Mund Sexuelle Lustlosigkeit u/o Potenzstörungen	Verschreibungspflichtig 1-2 Wochen vor dem Rauchstopp beginnen	Anfallsleiden MAO-Inhibitor-Einnahme in den 2 Wochen vor Therapie Derzeitige oder frühere Ess-Störungen
Nikotinersatztherapie				
NICORETTE® Kaugummi	2 oder 4 mg Empfohlene Dosis: 4-6 Wo 8-12 Stck., max. 16 Stck; weitere 4-6 Wo Anzahl verringern	Reizungen in Mund u/o Hals Kopfschmerzen Schwindel gastrointestinale Beschwerden Übelkeit Erbrechen	Dosierung muss genügend hoch gewählt werden	Myokardinfarkt in letzten 3 Monaten Instabile Angina pectoris Arrhythmie
NICORETTE® Pflaster	8,3 oder 16,6 oder 24,9 mg Empfohlene Dosis: 1 Pflaster 24,9 mg tgl. während der ersten 2 Monate. Danach 1 Pflaster 16,6 mg tgl. für 2-3 Wo. Anschließend 1 Pflaster 8,3 mg tgl. für weitere 2-3 Wochen Jeden Morgen ein neues Pflaster	Lokale Hautreaktionen Kopfschmerzen Schwindel gastrointestinale Beschwerden Übelkeit Erbrechen	Apothekenpflichtig	
NICORETTE® Nikotin-Nasenspray	Initial: 1-2 Dosierungen/Stunde Nach Bedarf erhöhen Nicht >40 Dosen/Tag geben		Verschreibungspflichtig	
NICORETTE® Microtab NiQuitin® Sublingualtablette Lutschtablette	2 oder 4 mg Regelmäßige Einnahme empfohlen Woche 1-6: mindestens 9 Tabletten/Tag	Irritationen in Mund u/o Hals Schwindel Kopfschmerzen Übelkeit gastrointestinale Beschwerden Rhinitis und Husten Palpitationen	Apothekenpflichtig Behandlung bis 12 Wochen lang Tabletten sollten nicht gekaut werden	
NICORETTE® Inhaler Inhalator	10 mg Patronen 6-8 Wo ca. stündlich anwenden, mind. 6, max. 16 Anw. tgl. weitere 6-8 Wo Anzahl verringern 1 Anwendung dauert 20 min, Paffen oder tiefes Inhalieren möglich; Patrone max. 3-4mal verwenden		Apothekenpflichtig Dosierung muss genügend hoch gewählt werden Besonders wirksam in Kombination mit Nikotin-Kaugummi oder -Nasenspray Vor und während des Inhalierens sollte nicht gegessen oder getrunken werden	

Pharmakotherapie bei Raucherentwöhnung (Quelle: Mathers FG, HIV&more 1/2009)

von Nikotin assoziiert sind. Als Partialagonist erreicht Vareniclin 45% der Effektivität von Nikotin an diesem Rezeptor¹⁴, wodurch die Entzugssymptome der Tabakentwöhnung minimiert werden können, andererseits hemmt es die Effekte extern zugeführten Nikotins, womit zusätzliches Rauchen weniger belohnt wird.

Vareniclin wird im Verlauf der ersten Behandlungswoche bei fortgesetztem Zigarettenkonsum nach einem vorgegebenen Schema aufdosiert, bevor in der zweiten Therapiwoche dann der Rauchstopp folgen soll. Die Dauer der Behandlung sollte mindestens 12, maximal 24 Wochen umfassen. In einer ersten Meta-Analyse fan-

den Cahill et al.¹⁵ auf der Basis von 5 Studien für die Zielvorgabe einer kontinuierlichen Abstinenz nach 12 Monaten eine Odds Ratio von 3,22 im Vergleich mit Placebo und eine OR von 1,66 im Vergleich mit Bupropion. Als Nebenwirkung trat am häufigsten Übelkeit auf, insbesondere am Anfang der Behandlung und von mildem Ausmaß. Daneben kam es weniger häufig zu Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und abnormen Träumen. Die in jüngerer Zeit berichteten, möglicherweise gehäuft auftretenden schweren Nebenwirkungen in Form von Aggressivität, suizidalen Gedanken sowie vollzogenen Suiziden ließen sich im Rahmen von Studien nicht bestätigen. Im Gegenteil, einige Studien berichten sogar von einer Verbesserung von zuvor schon bestandenen negativen affektiven Symptomen.¹⁶ Vorerst wird empfohlen, auf depressive Ver-

stimmungszustände bei der Tabakentwöhnung mit Vareniclin zu achten und gegebenenfalls im Einzelfall das Präparat frühzeitig abzusetzen.

Dr. Hubertus M. Friederich
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie · Calwerstr. 14 · 72076 Tübingen
hubertus.friederich@med.uni-tuebingen.de
Literatur beim Verfasser