



# Eine Pille gegen das Rauchen!

>...|

Liebe Kolleginnen,  
liebe Kollegen!

Zigaretten sind die am häufigsten konsumierten Suchtmittel überhaupt. Ihr Dauergebrauch ist mit zwei wesentlichen Gefahren verbunden: (1) einem erhöhten Risiko für Herz- und Gefäßerkrankungen und (2) einem erhöhten Risiko von Bronchialkarzinomen. Etwa die Hälfte aller Raucher verstirbt vorzeitig an Erkrankungen, die sich auf den Zigarettenkonsum zurückführen lassen. Der Hauptinhalts- und gleichzeitig auch Suchtstoff, das Nikotin, induziert bei Dauergebrauch u.a. eine vermehrte Bildung von N-Cholinzeptoren im ZNS sowie Veränderungen der Hirnaktivität, die mit enzephalographischen bzw. kernspintomographischen Verfahren nachweisbar sind. Darüber hinaus kommt es auch zur vermehrten Freisetzung von Katecholaminen und einer Toleranzentwicklung. Vor allem die zu Beginn oft als positiv erlebten zentralnervösen Effekte von Nikotin, die einen deutlichen Rauschcharakter aufweisen, lassen bei Dauergebrauch rasch nach. Insgesamt steigen durch die zentralerregenden Effekte die Aufmerksamkeit und die Konzentrationsfähigkeit an.

## Einmal Raucher, immer Raucher?

Die genannten Wirkungen sind jedoch auch verantwortlich für das rasche Auftreten und die Unterhaltung einer Sucht, die sowohl durch eine physische als auch durch eine psychische Abhängigkeit gekennzeichnet ist. Die Entzugssymptome umfassen u.a. Unruhe, Nervosität, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit sowie auch abdominale Beschwerden (z.B. Schmerzen, Obstipation). Sie beginnen typischerweise einige Stunden nach Abstinenz, erreichen nach 3-7 Tagen ein Maximum und dauern etwa vier Wochen an. Darüber hinaus kommt es nach Nikotinabstinenz zu einer deutlichen Gewichtszunahme (ca. 3-5 kg), die sich nicht von allein sondern nur durch diätetische Maßnahmen wieder zurückbildet. Da Tabakinhaltsstoffe wie z.B. Benzopyrene hepatische Metabolisierungsreaktionen beschleunigen können, muss nach Abstinenz mit einer verzögerten Elimination von Arzneistoffen gerechnet werden. Dies gilt z.B. für Xanthine wie Theophyllin oder auch Koffein. So kann die Plasmakonzentration von Koffein um 200-300% ansteigen und somit Effekte auslösen, die den Nikotin-Entzugsers-

scheinungen ähneln. Die Rückfallquote bei Abstinenzversuchen ist sehr hoch. Sie kann jedoch durch begleitende psychosoziale Maßnahmen deutlich reduziert werden. Als zusätzliche Hilfe gelten Arzneimittel zur Substitution von Nikotin wie transdermale therapeutische Systeme oder das Nikotin-Kaugummi.

## Ein Antidepressivum als Entwöhnungshilfe

Bupropion (auch Amfepramon) ist eine seit längerem bekannte Substanz, die in den USA schon seit 1989 als Antidepressivum eingesetzt wird. Strukturell ähnelt Bupropion allerdings den vom Amphetamin abgeleiteten Anorektika und nicht den trizyklischen Antidepressiva (Abb. 1). Es ließ sich zeigen, dass Bupropion die Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin, Dopamin und Serotonin hemmen kann. Inwieweit dieser Mechanismus dem therapeutischen Effekt beim Nikotinentzug zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Denkbar wäre, dass der antidepressiven Wirkung von Bupropion entscheidende Bedeutung zukommt, denn viele Hinweise sprechen für eine enge Verbindung zwischen Depressionen und Rauchen. Außerdem weist Bupropion, ähnlich wie Nikotin, eine sympathomimetische Wirkkomponente auf. Bupropion wird über CYP 2D6 in den pharmakologisch aktiven Hauptmetabolit Hydroxybupropion umgewandelt. Beide Verbindungen werden mit einer Halbwertszeit von ca. 20 h überwiegend renal eliminiert. Die Wirkung einer mehrwöchigen Behandlung mit Bupropion wurde in klinische Studien untersucht. Im Vergleich zu Placebo fand sich nach 150 mg/die Bupropion eine Verdoppelung der Abstinenzraten (von 15% auf 30%) nach einem Jahr. Allerdings stützen sich die Studienergebnisse zur Abstinenz auf Untersuchungen (Kohlenmonoxidexpiration), die nur eine sehr kurzfristige Kontrolle der Abstinenz erlauben. Der Effekt entspricht in etwa dem einer Nikotinsubstitution. Eine Kombination mit Nikotinpflaster führt nach bisherigen Erkenntnissen nicht zu einer Verbesserung der Bupropionwirkung.

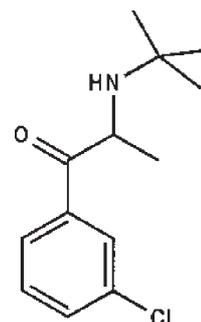


Abbildung 1:  
Bupropion





Foto: MEV

### Welche Risiken birgt die Antiraucher-Pille?

Verglichen mit einer Nikotinsubstitution ist die Bupropionbehandlung mit **deutlich höheren Risiken** verbunden. Dies macht Bupropion zu einem Reservemittel, welches nur nach sorgfältiger Risikoabschätzung eingesetzt werden darf. Es wurde über eine Vielzahl von Nebenwirkungen berichtet. Hierbei sind insbesondere **zentrale Krampfanfälle** zu nennen, die vermutlich durch eine Senkung der Krampfschwelle verursacht werden, welche den Grund für eine Reihe von Kontraindikationen darstellt. Der Effekt ist dosisabhängig und wird durch Pharmaka mit ähnlicher Wirkung (z.B. Steroide, Neuroleptika, MAO-Hemmer, Theophyllin, Anorektika) oder entsprechende Prädispositionen (z.B. Anorexia nervosa, Bulimie, Schlaganfall, Hirntumor, Alkoholismus) verstärkt. Als häufigste Nebenwirkungen treten **Schlaflosigkeit** (ca. 40 %) und **Mundtrockenheit** (ca. 10 %) auf. Weitere häufige Nebenwirkungen (> 1 %) sind u.a. Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Zittern, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Ruhelosigkeit, Angst, Geschmackstörungen sowie Schwitzen und Hautreaktionen (Jucken, Urtikaria, z.T. schwerwiegend). Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist die Sicherheit von Bupropion nicht geprüft. Bupropion ist kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit, zentralen Krampfanfällen, ZNS-Tumoren, abruptem Alkohol- und Benzodiazepinentzug, Bulimie, Anorexie, schwerer Leberzirrhose, bipolarer Erkrankung in der Anamnese, gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern und bei Schwangerschaft und Stillzeit.

### Tipps für den Patienten

Bupropion kann sowohl mit als auch ohne Nahrung eingenommen werden. Nur im Fall von Unverträglichkeiten bei der Nüchterneinnahme sollte die Einnahme von Bupropion zu den Mahlzeiten erfolgen. Nach den durchgeführten klinischen Studien sollte die Therapie mit Bupropion etwa eine Woche vor dem Termin begonnen werden, ab welchem der Verzicht auf das Rauchen geplant ist. Diese Empfehlung beruht auf

dem Erkenntnis, dass Antidepressiva in der Regel nach erst etwa zwei Wochen einen antidepressiven Effekt zeigen. Dagegen treten die Nebenwirkungen sofort auf. Sollte die Einnahme vergessen worden sein, kann dies entweder so schnell es geht nachgeholt, oder - falls dies erst kurz vor dem nächsten Einnahmetermin bemerkt wird - die Therapie mit dem normalen Einnahmeschema fortgesetzt werden. Auf keinen Fall sollten zu einem Einnahmezeitpunkt mehrere Einzeldosen eingenommen werden (dosisabhängige zentrale Krampfanfälle sind möglich!).

### Eine neue Studie zu Bupropion

In einer kürzlich erschienenen Studie (Tashkin et al., Lancet 2001, 357:1571-1575) wurde untersucht, inwieweit die Einnahme von Bupropion (2 x 150 mg/die) zu einer Verminderung der Rückfallquote nach Nikotinabstinenz bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchialerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) führt. Hierzu wurden 404 COPD-Patienten in eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie eingeschlossen, für 12 Wochen behandelt und für 6 Monate nachbeobachtet. Die Patienten waren chronische Raucher beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Alter von 54 Jahren, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine leichte bis mittelgradige COPD aufwiesen und jeden Tag im Mittel etwa 28 Zigaretten rauchten. Wie in den vorangegangenen Studien führte die Behandlung mit Bupropion bei dieser speziellen Patientengruppe in etwa zu einer Verdoppelung der unter Placebo zu beobachtenden Abstinenzrate. Allerdings waren nach 6 Monaten nur noch 16 % der Bupropiongruppe abstinent (siehe Abb. 2). Damit profitiert nur ein kleiner Teil der COPD-Patienten von Bupropion, während etwa 44 % über Nebenwirkungen klagten. Als häufigste Nebenwirkungen (Bupropion vs. Placebo) wurden Schlaflosigkeit (24 % vs. 12 %), Kopfschmerz (6 % vs. 6 %) und Mundtrockenheit (6 % vs. 5 %) genannt.

### Fazit

Bupropion ist ein Antidepressivum mit ähnlicher Wirksamkeit auf die Abstinenzrate bei ehemaligen Rauchern wie die Nikotinsubstitution. Diese Wirkung ließ sich nun auch bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger COPD zeigen. Im Vergleich zur Nikotinsubstitution birgt Bupropion deutlich höhere Therapierisiken. Daher sollte diese Therapieoption als Reservemittel gelten und ausgesuchten Patienten vorbehalten bleiben.

Herzlichst  
Ihr

### Erratum

Im Editorial der Apotheken-Magazin Ausgabe 5, Mai 2001, hat sich ein Fehler eingeschlichen: Auf Seite 6, rechte Spalte, 2. Absatz muss es heißen: Im Durchschnitt wurde täglich Energie mit einem Brennwert von 8950 kJ aufgenommen und dieser Wert stieg im Verlauf der Studie auf 9610 kJ an.

