



# Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 1. AUFLAGE 2001

# TABAK- ABHÄNGIGKEIT



ARZNEIMITTELKOMMISSION  
DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

## Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, d. h. eine ausreichende »Evidenz«, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Letalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von LDL-Cholesterin oder Blutdruck. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein.

Die Therapieempfehlungen versuchen daher, insbesondere mit den »Kategorien zur Evidenz« trans-

parent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse biometrischer Untersuchungen können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, bei der eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen das für den Patienten Richtige zu tun.

### Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studie), durch eine oder mehrere Metaanalysen bzw. systematische Reviews. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

# Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit

Inhaltlich abgestimmt mit der  
Deutschen Gesellschaft für Angiologie,  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung,  
Deutschen Gesellschaft für Nikotinforschung,  
Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde  
und dem WHO-Partnerschaftsprojekt Tabakabhängigkeit

AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 1. Auflage, Mai 2001

VORWORT . . . . .	4
GRUNDLAGEN . . . . .	5
Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie . . . . .	5
Epidemiologie und Prognose . . . . .	5
Definition und Klassifikation . . . . .	5
Diagnostik . . . . .	7
THERAPIE . . . . .	8
Therapieziel . . . . .	8
Nichtmedikamentöse Therapie . . . . .	8
Pharmakotherapie . . . . .	10
Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen . . . . .	17
LITERATUR . . . . .	20
ANHANG . . . . .	27
Zur Methodik der Leitlinienerstellung . . . . .	27

---

Tabakrauchen hat medizinische, soziale und wirtschaftliche Dimensionen. In Deutschland erkranken bei über 24 Millionen Zigarettenrauchern, allein verursacht durch das Rauchen, jährlich 80.000-90.000 Menschen an Herzkreislauf-Erkrankungen und etwa 30.000 Menschen an Bronchial-Karzinomen. Zum Vergleich: In Deutschland sind täglich 308 Tote durch das Zigarettenrauchen und dagegen 21 Tote durch Verkehrsunfälle zu beklagen. Auf dem Gebiet der Europäischen Union addieren sich die tabakbedingten Todesfälle jährlich zum »Aussterben« einer Stadt von der Größe Kölns (1). Das zeigt die Dimension der tabakinduzierten Gesundheitsschäden, deren Kosten sich nach jüngsten Schätzungen allein in Deutschland auf 33,8 Mrd. DM belaufen. Andererseits profitieren zigarettenproduzierende Industrie und Staatshaushalt durch Erträge in Milliardenhöhe von einem Tabakkonsum, der mit ubiquitärer Werbung gefördert und durch Induktion einer Abhängigkeit aufrechterhalten wird. Für 1999 beliefen sich in Deutschland die Erträge aus der Tabaksteuer auf 22,8 Mrd. DM (2).

Aufgrund des hohen gesundheitlichen Risikos des Rauchens gewinnt die Behandlung der Tabakabhängigkeit eine besondere Bedeutung und macht sie prinzipiell zur wichtigsten Präventionsmaßnahme überhaupt. Voraussetzung für eine erfolgreiche ärztliche Intervention ist eine wissenschaftlich fundierte Information. Die hier vorliegende evidenzbasierte Leitlinie prüft, für welche nichtmedikamentösen oder medikamentösen Verfahren die Wirksamkeit anhand klinischer Studien nachgewiesen ist. Dabei zeigt sich, dass es für einige Interventionen gute Belege zur Wirksamkeit gibt. In Anbetracht der potenziellen gesundheitlichen Risiken und der immensen Folgekosten des Tabakkonsums für das Gesundheitssystem stellt dies eine Herausforderung für den mündigen Bürger, die ärztliche Beratung und Behandlung, aber auch für Staat und Solidargemeinschaft dar.

Diese Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der entsprechenden Fachmitglieder und allgemeinmedizinischen Kommissionsmitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek  
Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen (Vorsitzender)  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

- 1 Haustein KO: Rauchen oder Nicotin als Ursache von Herzkreislauf-Erkrankungen und Möglichkeiten der Behandlung der Nicotinabhängigkeit. Dt Med Wschr 1999; 124: 363-369.
- 2 Statistisches Bundesamt: Voraussichtliche Straßenverkehrsunfallentwicklung 2000: 3 % weniger Getötete und 4 % weniger Verletzte. Mitteilung für die Presse. 21. Dezember 2000.

## Vorbemerkungen zur Pathologie und Pathophysiologie

### Durch Zigarettenrauchen verursachte Schäden

Bei Vergleich der drei für den Menschen bedeutenden Risikofaktoren Rauchen, Alkohol und Adipositas nimmt das Zigarettenrauchen nach vergleichenden US-amerikanischen epidemiologischen Analysen und Berechnungen aus den 80er Jahren die dominierende Position ein, was die Letalität, die verlorenen Lebensjahre, die Krankenhaus- und Gesamtkosten sowie den Verdienstaufschlag betrifft<sup>1</sup>. In der EU sterben jährlich 1,1 Millionen Menschen an den unmittelbaren Folgen des Rauchens<sup>2, 3</sup>, während die Zahlen in den Entwicklungsländern noch höher liegen<sup>4</sup>. Hierfür wurde Nicotin, Hauptalkaloid des Tabaks, in den vergangenen Jahrzehnten für die Raucherschäden (Respirationstrakt, Herz-Kreislauf-System) verantwortlich gemacht, eine Ansicht, die heute nicht mehr zu vertreten ist.

Neben Nicotin enthält der Tabakrauch zusätzlich etwa 4.000 Inhaltsstoffe wie polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzanthracene, Benz-

pyrene), Azaarene (Dibenzacridin, Dibenzcarbazol), N-Nitrosamine, aromatische Amine (2-Toluidin, 4-Aminobiphenyl, 2-Naphthylamin), Acrylonitril, Crotonaldehyd, Vinylchlorid, Formaldehyd, Benzol sowie anorganische Verbindungen (CO, CN, CS<sub>2</sub>, As, Ni, Cd, Cr, Pb, <sup>210</sup>Po etc.). Nicotin wird in der Leber zu zahlreichen Metaboliten abgebaut, wobei Cotinin auch als Marker für Nicotin gewählt wird, weil es im Gegensatz zu dem kurzlebigen Nicotin (Halbwertszeit ca. 1,5 Std.) über eine längere Eliminations-Halbwertszeit (20-30 Std.) verfügt und damit auch noch 2-3 Tage nach dem Rauchen nachgewiesen werden kann<sup>5</sup>.

Die Bundesärztekammer hat sich in den vergangenen Jahren mehrfach mit zahlreichen Entschließungen und Positionspapieren gegen das Rauchen an sich gewandt und Stellungnahmen zum Schutze von Nichtrauchern abgegeben<sup>6</sup>, und sie unterstützt auch Bestrebungen zur Raucherentwöhnung mit nichtmedikamentösen und medikamentösen Verfahren<sup>7</sup>.

Die vorliegende Empfehlung ist auch unter Berücksichtigung vergleichbarer Leitlinien aus Großbritannien von 1998 und aus den USA von 2000 entstanden<sup>8, 9</sup>.

## Epidemiologie und Prognose

Das Zigarettenrauchen hat mit Beginn des 20. Jahrhunderts neben anderen Einflussfaktoren in zahlreichen Ländern der Welt das Leben und Zusammenleben der Menschen zunehmend beeinflusst, weil aktives und passives Tabakrauchen wichtige Faktoren bei der Ausbildung von Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen und für deren Mortalität sind. In Deutschland erkranken bei über 24 Millionen Zigarettenrauchern<sup>10</sup>, allein verursacht durch das Rauchen, jährlich 80.000-90.000 Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Hypertonie, Schlaganfall) und etwa 30.000 Menschen an Bronchialkarzinomen<sup>11</sup>. In den USA liegt die Zahl der jährlichen Todesfälle bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei etwa 400.000<sup>2</sup>. In der Europäischen Union waren es 1985 800.000 Menschen, extrapoliert werden es 2025 unter den gleichen Voraussetzungen 2 Millionen Menschen sein<sup>3, 12</sup>. **In Deutschland sind täglich 308 Tote durch das Zigarettenrauchen und dagegen 21 Tote durch Verkehrsunfälle zu beklagen**<sup>10, 13</sup>. Das allein zeigt die Dimension der tabakinduzierten Schäden, die es in den kommenden Jahren neben primärprophylaktischen Maßnahmen auch durch die gezielte Entwöhnungsbehandlung zu verändern gilt. Nach einer erst kürzlich erschienenen Studie werden die jährlich in Deutschland anfallenden krankheitsbedingten Kosten des Rauchens auf 33,8 Milliarden DM geschätzt<sup>14</sup>.

Auch die Aufgabe des Rauchens in den mittleren Lebensjahren kann die raucherbedingten Gesundheitsrisiken um mehr als 90 % zurückdrängen<sup>15</sup>, sodass es im Grunde genommen nie zu spät ist, das Rauchen aufzugeben.

## Definition und Klassifikation

Der Begriff »Sucht« leitet sich von dem Verb »siechen« ab und bezeichnet eine **Krankheit**, die der ärztlichen Hilfe bedarf. Ein Suchtverhalten wird erklärt mit der wiederholten und regelmäßigen Einnahme eines psychotrop wirkenden

Tabelle 1: Wirkungen von Nicotin

Wirkungen	Konsequenzen
Bindet an Nicotinrezeptoren im ZNS	Erleichterte Freisetzung von Transmittern (Dopamin, Noradrenalin, Acetylcholin, 5-Hydroxytryptamin, $\gamma$ -Aminobuttersäure, $\beta$ -Endorphin)
Stimmungslage	Genussempfinden erhöht, wirkt erregend, beruhigend und anxiolytisch
Leistungsfähigkeit	Erhöhte Aufmerksamkeit, verbesserte Leistung bei sich wiederholenden Aufgaben
Körpergewicht	Hungergefühl herabgesetzt, Stoffwechselforgänge beschleunigt, Gewichtsreduktion
Neuroadaptation der Nicotinrezeptoren (wiederholte Gaben)	Toleranzentwicklung, Entzugssymptome (Gereiztheit, Unruhe, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, Leistungsbeeinträchtigung, Angst, Hunger, Gewichtszunahme, Schlafstörungen, Verlangen nach Zigaretten)

Stoffs. Dabei erhält der Gebrauch der Zigarette einen höheren Stellenwert gegenüber anderen Verhaltensweisen. Oft besteht der starke und übermächtige Wunsch, Tabak zu konsumieren<sup>16</sup>. Nicotin ist als Suchtstoff der Tabakindustrie seit 4-5 Jahrzehnten bekannt. Es stimuliert die Freisetzung von Mediatoren wie Noradrenalin, Acetylcholin, Dopamin, 5-Hydroxytryptamin,  $\gamma$ -Aminobuttersäure und von Endorphinen. Auch das dopaminerge System als Belohnungssystem wird durch Nicotin beeinflusst. Im Unterschied zum Alkohol oder zu Heroin ist Nicotin kaum psychotoxisch wirksam, was u. a. auch bedeutet, dass selbst der stark abhängige Raucher nur schwache soziale Auffälligkeiten zeigt, wobei keine Minderungen in der Aufgabenbewältigung eintreten. Etwa 17 % der Raucher sind stark abhängig<sup>17</sup>, sodass dieser Personenkreis auch nur sehr schwer zu entwöhnen ist – im Allgemeinen nicht ohne ärztliche Hilfe. Unter Berücksichtigung der diagnostischen Kriterien des ICD-10 werden für Deutschland 8-9 Millionen Männer und 5-6 Millionen Frauen als tabakabhängig bezeichnet, was bedeutet, dass 70-80 % der Raucher abhängig sind<sup>18</sup>.

Folgende **Rauchertypen** können unterschieden werden: Raucher, die

- über den Tag verteilt in konstanten Zeitintervallen jeweils eine Zigarette rauchen (analog den »Spiegel«-trinkern müssen sie einen gleichmäßigen Nicotin-Plasmaspiegel aufrechterhalten; häufig stark abhängige Raucher),
- bevorzugt in den Vormittags- oder Abendstunden rauchen (häufig auf »Stress«-Situationen oder »Leere« zurückzuführen),
- phasenweise rauchen, z. B. an den Wochenenden, bei Feiern oder anderen Gesellschaften (häufig inhalieren diese Raucher weniger und paffen mehr) oder sogar
- selten zusätzlich nachts aufstehen um zu rauchen (starke Abhängigkeit).

Der Fagerström-Test for Nicotine Dependence (FTDN) lässt den **Schweregrad der Abhängigkeit** (bzw. Sucht) auf der Basis von 6 Fragen bewerten (vgl. Tabelle 2). Aus der Höhe der erreichten Punkte (maximal 10) lässt sich der Grad der Abhängigkeit abschätzen, wobei eine sehr starke Abhängigkeit mit einem Punktwert > 7 einhergeht<sup>19</sup>. Nach dem statistischen Manual der Amerikanischen Psychiatrischen Ge-

sellschaft (DSM-IV<sup>16</sup>) und dem ICD-10 wird eine Nicotinabhängigkeit angenommen, wenn 3 von 6 Beurteilungskriterien erfüllt sind:

- Zwanghafter Wunsch, Tabak zu konsumieren,
- Verminderte Kontrollfähigkeit über den Beginn, die Beendigung und die Menge des Tabakkonsums,
- Toleranzbildung,
- Entzugerscheinungen,
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen oder Vergnügen im Interesse eines Tabakkonsums,
- Rauchen trotz detaillierten Wissens über die Gesundheitsschäden.

In Deutschland konsumieren etwa 97 % der Raucher Zigaretten, sodass Zigarren- oder Pfeifenraucher eine Ausnahme darstellen. In den USA weichen zahlreiche Raucher auf Zigarren aus, in der Hoffnung, dadurch weniger gefährvolle Gesundheitsrisiken einzugehen. Erst kürzlich zusammengestellten Untersuchungen zufolge wird (1) die Nicotinabhängigkeit nicht verändert, (2) in Abhängigkeit von den täglich gerauchten Zigarren das gleiche gesundheitliche Risiko wie beim Zigarettenraucher erreicht, wobei (3) Zigarren und Zigarrenrauch größere Beträge kanzerogen und

**Tabelle 2: Fagerström-Test for Nicotine Dependence (FTND) zur Ermittlung der Abhängigkeit<sup>19</sup>**

Fragen	Antworten	Punkte
1 Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	Innerhalb von 5 Minuten	3
	6-30 Minuten	2
	31-60 Minuten	1
	nach 60 Minuten	0
2 Finden Sie es schwierig, auf das Rauchen zu verzichten, wenn es verboten ist? (z. B. im Kino, in Versammlungen usw.)	Ja	1
	Nein	0
3 Auf welche Zigarette fällt es Ihnen besonders schwer zu verzichten?	Die 1. Zigarette morgens	1
	Jede Andere	0
4 Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag?	0-10	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 und mehr	3
5 Rauchen Sie stärker in den ersten Stunden nach dem Aufstehen als während des übrigen Tages?	Ja	1
	Nein	0
6 Rauchen Sie auch, wenn Sie so krank sind, dass Sie im Bett liegen müssen?	Ja	1
	Nein	0
<b>Gesamtpunktzahl:</b>		<b>[ ]</b>

toxisch wirkender Stoffe enthalten als Zigaretten, was sich wiederum auf die Menge in die Raumluft abgegebener Partikel und von exhalierendem CO bemerkbar macht. Dabei verursachen (4) Zigarren ebenso Lungenkarzinome wie Zigaretten, zusätzlich aber auch Karzinome des oberen Respirations- und Verdauungstraktes<sup>20</sup>.

Der Grund für die Bevorzugung der Zigarette ist u. a. darin zu sehen, dass Nicotin innerhalb von einigen Sekunden nach der Inhalation weniger Züge das Gehirn erreicht. Der Zigarettenraucher verspürt so nach wenigen Zügen eine befriedigende Wirkung, die er auch wünscht. Jeder Raucher »titriert« seinen Nicotin-Plasmaspiegel mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, der Zahl der gerauchten Züge und der Inhalationstiefe selbst. Er umgeht damit weitgehend Intoxikationszeichen (Übelkeit, Schweißausbruch, Tachykardie, blasse Haut, Durchfall usw.). Nicotin-Präparate sind nicht in der Lage, diese »Befriedigung« zu erzeugen, weil die Anflutung aus allen Zubereitungen langsamer als aus der Zigarette erfolgt.

Genetische Aspekte sind bei der Ausbildung der Nicotin-Abhängigkeit für eine kleine Gruppe der Raucher bedeutsam. Die damit im Zusammenhang stehenden Befunde sind noch nicht eindeutig zu erklären:

1. Das Enzym Cytochrom P450 (Unterform CYP 2A6) metabolisiert Nicotin zu Cotinin. Träger einer defekten Variante von CYP 2A6 bauen Nicotin verzögert ab und weisen eine geringere Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung auf<sup>21</sup>.
2. Im ZNS sind Untergruppen von Dopamin-Rezeptoren (DA<sub>1</sub> und DA<sub>2</sub>) nachgewiesen worden, wobei die Abhängigkeit mit der Ausbildung eines genetisch veränderten DA<sub>2</sub>-Rezeptors oder mit einer veränderten DA<sub>2</sub>-Rezeptordichte einhergehen könnte<sup>22, 23</sup>.

## Diagnostik

Neben einer allgemeinen anamnestischen Erhebung sind gezielt **Begleiterkrankungen** zu erfragen, die als Folge eines jahr(zehnt)elangen Tabakkonsums bedeutsam sind. Für die Bestimmung der Nicotin-Abhängigkeit ist der Fagerström-Test (Tabelle 2) anzuwenden. Der **Grad der Abhängigkeit** ist u. a. von der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten, dem Zeitpunkt der morgendlich gerauchten Zigarette und dem Raucher-Tagesprofil abhängig. Jedoch spielen auch die Inhalationstiefe, die verwendete Zigarettenmarke usw. eine entscheidende Rolle. Im Einzelnen sollte abgeklärt werden<sup>24</sup>:

### Obligat

1. Fagerström-Test für die Nicotin-Abhängigkeit
2. Tageskonsum an Zigaretten (Zahl der Zigaretten, regelmäßiger oder unregelmäßiger Konsum)
3. Zigarettenmarke (kann anschließend klassifiziert werden in leicht – mittel – stark)
4. Befragung, ob dissonanter (entwöhnungsbereit; verabscheut das Rauchen, ist ohne ärztliche Hilfe nicht zu entwöhnen) oder konsonanter (entwöhnungsunwillig) Raucher
5. Kohlenhydrat-Abhängigkeit (im Sinne eines »cravings«, kann bei abhängigen Rauchern zusätzlich auftreten und wird erfragt)
6. Größe und Körpergewicht (Berechnung des Body Mass Index: nachfolgende Gewichtszunahme!)
7. Bisherige Erfahrungen des Rauchers mit Entwöhnungsversuchen (Anzahl der Erfolge/Misserfolge)
8. Auftreten nächtlicher Schlafstörungen (selten) und Rauchen während der Unterbrechung des Schlafs (Nocturnal Sleep Disturbing Nicotine Craving: NSDNC<sup>24</sup>)

9. Zusätzlich bestehende Herzkreislauf- oder Pulmonalerkrankungen (bereits durchgemachte Angina pectoris-Anfälle, Myokardinfarkte, Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit; chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Bronchialkarzinome etc.), gleichzeitig bestehende Suchterkrankungen, Psychosen oder Depressionen (können die Entwöhnungsbehandlung komplizieren)
10. Zusätzlich eingenommene Arzneimittel (Neuroleptika, Antidepressiva, Antihypertonika, Lipidhemmer usw.)
11. Messung des CO-Gehalts der Expirationsluft (Tageszeit notieren; Messung mit einem CO-Handgerät)

### Ergänzend:

12. Teer-Expositionswert (TEW; korreliert mit dem Risiko eines Bronchialkarzinoms); hängt ab von der Anzahl der Raucherjahre, der täglichen Zigarettenmenge und dem Teergehalt der Zigarettenmarke (< 15 mg, 15-24 mg oder > 24 mg), kann mit einer Formel errechnet werden<sup>24</sup>.

## Therapieziel

Grundsätzlich ist jede Raucherentwöhnung bei einem Patienten in allen Lebensabschnitten sinnvoll vor dem Hintergrund der zahlreichen bekannten Raucherschäden. Die Raucherentwöhnung hat vier wichtige Ziele:

1. Verhütung von Auftreten und Übersterblichkeit vieler mit dem Rauchen assoziierter Erkrankungen,
2. Behandlung und Besserung von Erkrankungen, die mit dem Rauchen assoziiert sind (chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], Ulcus ventriculi, Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), psychiatrische Erkrankungen, Hypercholesterinämien, Diabetes mellitus etc.),
3. Teil der Rehabilitation nach Erkrankungen, die mit dem Rauchen verknüpft sind (z. B. nach einem durchgemachten Myokardinfarkt, Schlaganfall, Amputation einer Extremität) und
4. Schutz der Nichtraucher.

**Das wichtigste Ziel besteht in der Senkung der tabakinduzierten Morbidität und Letalität.**

Die Behandlung des Rauchers sollte in einer **vollständigen Entwöhnung** bestehen, wobei der plötzliche Rauchstopp angezeigt ist. Dieses Ziel erreichen ohne jede ärztliche Intervention allein aus dem eigenen Willen heraus (ohne Hilfsmittel und ohne fremde Hilfe) 80 % nach der Repräsentativerhebung 1997 an 8000 Personen<sup>25</sup>. Dementgegen dürfte ein Versuch bei stark abhängigen Rauchern nach einer mehrjährigen Raucherkarriere trotz mehrmaliger Versuche sehr viel seltener zum Erfolg führen, wobei dabei die Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten nicht entscheidend ist. Diese (abrupte) Rauchstopp-Methode kann mit psychologischer Unterstützung, oft erfolgversprechender aber mit einer zusätzlichen medikamentösen Unterstützung, erreicht werden.

Die Aufgabe des Rauchens ist nach der Verhaltensforschung kein einstufiger Prozess<sup>26</sup>, sondern ist vielmehr ein in fünf Schritten ablaufender Prozess: (1) erstes Nachdenken ohne Konsequenzen für einen Rauchstopp, (2) Nachdenken

über einen Rauchstopp, (3) Handlung mit dem Versuch eines Rauchstopps, (4) »Beharren« auf einer Extraucher-Haltung sowie (5) fortwährende Extraucher-Haltung oder Rückfall<sup>26</sup>. Der Rückfall ist das häufigste Ereignis eines abhängigen Rauchers, weshalb die einzelnen Schritte vom Arzt begleitet werden sollten.

Zahlreiche Raucher sind auf Grund der starken Abhängigkeit und/oder einer erheblichen Gewohnheitsbildung nicht in der Lage (vgl. 27, 28), das Rauchen vollständig aufzugeben, sodass zumindest eine **»Reduktionsbehandlung«, partielle Entwöhnung bzw. »harm reduction«** erfolgen muss. Dabei muss erreicht werden, dass der Raucher, zugleich Risikopatient, u. U. mit medikamentöser Unterstützung seinen täglichen Konsum auf **< 10 Zigaretten** senkt. Der eine oder andere Raucher wird nach einer längeren Rauchperiode mit reduzierter Zigarettenzahl selbst zu der Einsicht einer vollständigen Aufgabe des Rauchens finden. Der verringerte Zigarettenkonsum ermöglicht oft einen leichteren Ausstieg. Der Übergang von der Zigarette zur Zigarre oder Tabakpfeife ist sicherlich keine günstige Lösung.

## Nichtmedikamentöse Therapie

Die nichtmedikamentöse Therapie beinhaltet neben eigentlichen psychologischen Methoden wie z. B. der Verhaltenstherapie auch eine Vielzahl weiterer Techniken und Verfahren zur Raucherentwöhnung.

### Reduziertes Rauchen

Die abgestufte Reduktion der über die Zigaretten zugeführten Nicotin-Menge als Möglichkeit der Selbst-Entwöhnung ist untersucht worden. Dabei wurden

1. unterschiedliche Filterstärken zur Minderung der aufgenommenen Nicotin-Menge,
2. Zigaretten mit einem unterschiedlichen Nicotin-Gehalt und
3. ein täglich allmählich verminderter Zigarettenkonsum erprobt<sup>29, 30, 31, 32</sup>. Das Ergebnis dieser Verfahren lag bei 5 %, ist jedoch statistisch **nicht gesichert**.

Eine Empfehlung zum reduzierten Rauchen als Methode zur Aufgabe des Rauchens sollte daher ärztlicherseits nicht ausgesprochen werden.

Davon nicht betroffen ist das reduzierte Rauchen unter Nicotin-Gaben (Pflaster, Kaugummi usw.) im Sinne der **»harm reduction«**, mit dem der Wunsch nach Zigaretten aus medizinischer Indikation (z. B. bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit) wirksam reduziert werden soll.

### Selbsthilfe-Intervention zur Aufgabe des Rauchens

Zahlreiche Raucher versuchen den Rauchstopp von sich aus und nutzen dabei gern wissenschaftliches Informationsmaterial. Inzwischen gibt es auch zu diesem Verfahren kontrollierte Studien, wobei der Raucher in der Verumgruppe durchaus von sich aus Kontakte zu einem Therapeuten suchen konnte. Werden die Ergebnisse von acht Studien, in denen professionelles Informationsmaterial eingesetzt wurde, gegen Placebo verglichen, ergibt sich ein deutlicher Effekt (Odds Ratio = 1,41; 1,14 – 1,75). Die telefonische Unterstützung dieser Bemühungen durch Berater steigert die Wirksamkeit (Odds Ratio = 1,62; 1,33 – 1,97). Insgesamt sind Selbsthilfe-Interventionen jedoch nur mit sachgerecht zubereitetem Informationsmaterial als wirksam zu betrachten<sup>28</sup>.

### Ärztlicher Rat zur Aufgabe des Rauchens

Auch der kompetente ärztliche Rat an den Patienten, das Rauchen aufzugeben, kann erfolgreich sein, vor allem dann, wenn der **Arzt selbst Nichtraucher** ist<sup>27</sup>. Gegenüber der Gruppentherapie gibt es keine Unterschiede bezüglich der Erfolgszahlen<sup>27</sup>. Zusätzlich ist eine **medikamentöse Intervention zur Aufgabe des Rauchens auch immer mit einem ärztlichen Gespräch zu verbinden**<sup>33</sup>. Hilfreich sind dabei die von der Bundesärztekammer vertriebenen Aufklärungsschriften zum Rauchen und zur Raucherentwöhnung<sup>7</sup> oder vergleichbare Publikationen. Bei der ärztlichen Beratung sollten die fünf »A« (ask, advice, assess, assist, arrange) zur Richtschnur gemacht werden (Nachfragen, Anraten zum Stopp, Einschätzung des



Abstinenzverhaltens, Hilfe anbieten, Nachbetreuen)<sup>34</sup>.

In 17 verschiedenen Studien wurde in Form von 5-Minuten-Interviews auf die Gefahren des Rauchens hingewiesen (standardisiert) und den Rauchern eine Informationsbroschüre ohne eine weitere Konsultation übergeben<sup>35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48</sup>. Nur drei dieser 17 Studien wurden im Krankenhaus durchgeführt<sup>49, 50, 51</sup>. Auf Grund dieser Intervention gaben nur 2 % der Probanden das Rauchen auf ( $p < 0,001$ ). Zwischen den Studien gab es keine sicheren Unterschiede bezüglich des Erfolgs, auch nicht, wenn ein biochemischer Marker (Nicotin-Plasmaspiegel- oder CO-Messung) einbezogen wurde<sup>35, 43, 45, 47, 49, 50</sup>.

Wurden die Studien mit **zusätzlichem ärztlichem Engagement** durchgeführt (ärztliche Beratung mündlich oder schriftlich, Spirometrie, CO-Messung, Unterstützung nach Aufgabe des Rauchens bzw. Kombination der Hilfeleistungen)<sup>37, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59</sup>, wurden unterschiedlich erfolgreiche Ergebnisse ( $p < 0,001$ ) erzielt<sup>56</sup>. Die Schwankungen waren u. a. auf nicht-standardisierte Verfahren und Unterschiede bezüglich des ärztlichen Engagements in den einzelnen Studien zurückzuführen.

Für die zur Beratung durch erfahrene Krankenschwestern durchgeführten 15 Studien ergab die Cochrane-Analyse zusammenfassend ein durchaus günstiges Resultat (OR 1,43; CI 1,24-1,66)<sup>60, 61, 62</sup>. Insgesamt werden damit die Erfolge der von Ärzten und medizinischem Fachpersonal durchgeführten Beratungen positiv eingeschätzt.

### Verhaltenstherapie

Die Anwendung verhaltenstherapeutischer Verfahren zur Raucherentwöhnung geht davon aus, dass durch das Rauchen Verhaltensweisen (Situationen, in denen zur Zigarette gegriffen wird; Akt des Anzündens und Rauchens, Automatisierung und Ritualisierung des Rauchens) erlernt und über Konditionierungsprozesse erhalten werden, die folglich im Rahmen dieser verhaltenstherapeutischen Intervention wieder »verlernt« werden müssen. Der Aufbau neuer Verhaltensweisen und die Festlegung von Belohnungen für erreichte Ziele ist wichtig.

Zur Behandlung werden **verhaltenstherapeutische Maßnahmen** (Sanktionen bzw. »Bestrafungen«, Einübung von Aversionshaltungen wie Übelkeit und Erbrechen, Auffinden von Alternativhandlungen, Unterstützungsmaßnahmen für die Aufgabe des Rauchens) genutzt, wobei eine **individuelle Behandlung** und eine solche in **Gruppen** unterschieden werden können.

Die Wirksamkeit von **verhaltenstherapeutischen Gruppensitzungen**, die von einer medizinischen Fachkraft (z. B. Arzt, klinischer Psychologe, Krankenschwester) geleitet sein können, ist gut belegt<sup>63</sup>. Sie zeigten sich deutlich wirksamer als die Durchführung von Selbsthilfeprogrammen (Odds Ratio 2,10; CI 1,64-2,70) oder auch im Vergleich zu fehlenden bzw. weniger intensiven Interventionen (OR 1,91; CI 1,20-3,04)<sup>63</sup>. Nachteil der Gruppenbehandlung ist der **bedeutende Personal-, Zeit- und Kostenaufwand**. Daraus leiten sich Bemühungen ab, verhaltenstherapeutische Instrumente zu finden, die kostengünstig und unter hausärztlichen Bedingungen eingesetzt werden können. Dabei konnte gezeigt werden, dass unter optimalen Bedingungen der Einsatz eines **durch Kurzkontakte unterstützten verhaltenstherapeutischen Selbsthilfemanuals** langfristig eine durchaus der Gruppenbehandlung vergleichbare Wirksamkeit erbringen kann, wobei in beiden Behandlungen eine Kombination mit einer Nicotinsubstitution erfolgte<sup>64, 65</sup>.

### Aversionsbehandlung

Die früher eingesetzten Aversionsbehandlungen bestanden darin, durch verschiedene Maßnahmen wie rasches und/oder Rauchen einer größeren Menge Zigaretten (rapid smoking, Sättigungsrauchen) als üblich (milde Nicotin-Überdosierung), aber auch durch Stromstöße oder geschmacksvergärende Substanzen wie Silberacetat eine Aversion gegen das Rauchen zu induzieren. Obwohl Studien zur Behandlung mit einer forcierten Tabakkonsumtion positive Ergebnisse zeigten, kommt das Review der Cochrane Collaboration<sup>66</sup> zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der Methode durch die zahlreichen methodischen Mängel der

Studien nicht hinreichend belegt ist. Daher und wegen der **Gefahren kardialer Komplikationen** insbesondere bei Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit sollte diese »Übersättigung« des Rauchers<sup>67</sup> als Methode zur Raucherentwöhnung unterbleiben<sup>66</sup>.

In wenigen Aversions-Studien wurde **Silberacetat** in Form von Kaugummi<sup>68, 69, 70</sup> oder Mundspray<sup>71</sup> im Vergleich zu Placebo eingesetzt, jedoch wurde kein signifikantes Ergebnis erzielt. Dabei musste eine Studie wegen der nur 3-monatigen Beobachtungsdauer aus der Beurteilung ausgeschlossen werden<sup>71</sup>. Auch diese Form der Aversionsbehandlung sollte vom Arzt verlassen werden, weil sie im Vergleich zu Placebo keinen Vorteil bringt (Odds Ratio = 1,05; CI 0,63-1,73)<sup>72</sup>.

Insgesamt sollten die verschiedenen Methoden der Aversionsbehandlung vom Arzt auch unter dem Aspekt des Zeitaufwandes bzw. der etablierten medikamentösen Verfahren verlassen werden, weil sie nach den Cochrane Analysen im Falle eines »aversiven« Rauchens gefährlich für den Patienten sein können<sup>66</sup> oder keine brauchbaren Ergebnisse bringen<sup>66, 72</sup>.

### Hypnose

Die Wirksamkeit der Hypnosebehandlung wurde in mehreren Studien überprüft, wobei die Schwierigkeit einer Kontrollgruppe besteht und zahlreiche Studien ohne diese durchgeführt wurden<sup>73, 74, 75, 76</sup>. Andere Studien verwendeten neben der Hypnotherapie als Vergleichsgruppen das exzessive Rauchen<sup>18</sup>, die Akupunktur<sup>73</sup>, Relaxationsübungen<sup>75</sup> oder eine Beratung des Rauchers<sup>77</sup>, oder es wurden nur einmalige Akupunktursitzungen<sup>78</sup> abgehalten. Bei den allermeisten Studien fehlte auch die Erfolgskontrolle mit einem biochemischen Marker (Nicotin/Cotinin, CO, etc.), sodass der vom ehemaligen Raucher **berichtete Erfolg** (mehrfach nur telefonisch abgefragt) als **unsicher** eingestuft werden muss<sup>79</sup>. Das entsprechende Cochrane Review<sup>79</sup> stellt zusammenfassend fest, dass die vorhandene Evidenz unzureichend ist, um die Hypnose als spezifische Behandlung zum Tabakentzug zu empfehlen.

## Akupunktur

Zur Wirksamkeit der Akupunktur gibt es mehrere Studien<sup>73, 80, 81, 82, 83, 84, 85</sup>, die im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Scheinakupunktur, andere nichtmedikamentöse Interventionen) keinen signifikanten Unterschied aufwiesen (Odds Ratio nach kurzfristiger Beurteilung = 1,22; CI 0,99-1,49 bzw. Effekt nach 6 Monaten: OR = 1,38; CI 0,90-2,11)<sup>86</sup>. Unterschiedliche Techniken (Akupunktur am Ohr oder an einer anderen Körperstelle) waren ohne Einfluss auf den Erfolg<sup>86</sup>. Zusammenfassende meta-analytische Bewertungen der Cochrane Collaboration<sup>86</sup>, aber auch der Guidelines des U.S. Department of Health and Human Services<sup>9</sup> kommen zu dem Schluss, dass die Belege aus klinischen Studien zur Akupunktur eine Empfehlung zur Raucherentwöhnung nicht stützen.

**Zusammenfassend** zeigt sich, dass es für einige nichtmedikamentöse Verfahren zur Raucherentwöhnung wie z. B. für die ärztliche Beratung, für Selbsthilfeinterventionen, aber insbesondere auch für verhaltenstherapeutische Methoden gute Belege gibt. Neben einer in klinischen Studien **gesicherten Wirksamkeit** spielen für die Auswahl der Methoden zur Raucherentwöhnung aber auch die **Praktikabilität** (Zeitbedarf, Aufwand) unter hausärztlichen Bedingungen sowie die daraus resultierenden **Kosten** eine bedeutende Rolle. Da aber zusätzlich die physische Abhängigkeit zu behandeln ist, bieten sich zusätzliche pharmakotherapeutische Maßnahmen an, die auch zu einer Minderung der Entzugserscheinungen führen. Insgesamt ist in Anbetracht der tabakinduzierten Spätschäden die Forderung zu stellen, dass die **Voraussetzungen in unserem Gesundheitssystem** und in der gesamten Gesellschaft so zu entwickeln sind, dass sie dieser therapeutischen Herausforderung besser gerecht werden.

## Pharmakotherapie

Wirkstoffe, die sich zur Raucherentwöhnung eignen

### Nicotin

Die Nicotin-Ersatztherapie wurde in den vergangenen 10 Jahren an nahezu 30 Millionen Rauchern eingesetzt und in mehr als 180 Studien und mehreren Metaanalysen bewertet<sup>87, 88, 89, 90</sup>. Wenn Studien ausgeschlossen werden, die weder den »Ex-Raucher«-Anteil angeben, noch über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten liefern, dann verbleiben 49 Studien zum Nicotin-Kaugummi, 32 zu Nicotin-Pflastern, 4 zum Nicotin-Nasalspray und 2 zu Nicotin-Sublingualtabletten. Diese Studien wurden unter Verwendung harter Kriterien (Messung der Nicotin-Plasmaspiegel, CO-Messungen etc.) durchgeführt (vgl. Tabelle 6).

Prüfungskriterium aller dieser Studien war die Erhöhung der Tabakabstinenz über einen Zeitraum von mindestens 6, besser aber 12 Monaten in der Hoffnung, dass ein Rückfall ausbleibt. Untersuchungen zur Beeinflussung der Morbidität und Letalität liegen bislang nicht vor. Dennoch geht aus einer kürzlich erschienenen Publikation<sup>15</sup> hervor, dass der Abbruch einer »Raucherkarriere« im mittleren Lebensalter deutlich zur Reduktion der Krankheitsrisiken beiträgt (s. o.).

Die verschiedenen Formen der Nicotin-Präparate (Pflaster, Kaugummi, Nasalspray, Sublingualtablette) waren über 6-12 Monate im Vergleich zu Placebo wirksam, wobei die Rückfallquoten nach 12 Monaten höher als nach 6 Monaten waren<sup>88</sup>.

Nur 7 der beurteilten Studien zeigten einen negativen Effekt<sup>91, 92, 93, 94, 95, 96, 97</sup>. Ein kleiner Teil der Studien verfügte nur über kleine Behandlungskollektive, jedoch ergab sich insgesamt nach 12 Monaten ein 18- bzw. 14%iger Erfolg für den Kaugummi bzw. das Pflaster<sup>88</sup>. Für den Nasalspray und die Tablette lagen die Effekte bei 24 bzw. 20 %<sup>88</sup>. Wegen der sich überlappenden Vertrauensintervalle der verschiedenen Nicotin-Präparate ergab sich keine signifikante Differenz in der Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Applikationsformen (vgl. Tabelle 6). Die Gabe von

4 mg-Kaugummi in einem festgelegten Schema war wirksamer als die Verordnung der 2 mg-Form oder einer ad libitum-Verordnung der 4 mg-Form<sup>88</sup>. Die verschiedenen 16 h-Pflaster waren genauso gut wirksam wie die 24 h-Form<sup>88, 98</sup>, wobei allerdings unter der 16 mg-Form erfahrungsgemäß sehr selten nächtliche Schlafstörungen auftreten<sup>99</sup>. Die Dauer der Behandlung mit Pflastern (8 vs. 12 oder 28 Wochen) ergab keinen Unterschied im Erfolg des Rauchstopps<sup>88</sup>, ebenso war ein abruptes Absetzen im Vergleich zu einer ausschleichenden Behandlung ohne Unterschied<sup>100</sup>. Die Gabe stärkerer Pflaster (> 15 mg/16 h) erwies sich bei sehr starken Rauchern von geringem Vorteil<sup>101, 102</sup>.

Auch die kombinierte Anwendung von zwei Nicotin-Präparaten (Pflaster plus Kaugummi oder Nasalspray) führt nach 3 kontrollierten Studien zu einer Verbesserung des Rauchstopps über 6 bzw. 12 Monate<sup>97, 103, 104</sup>. Die Abstinenzrate steigt im Vergleich zur Behandlung mit einem Nicotin-Präparat nach den Ausführungen der US-amerikanischen Guideline von 17,4 auf 28,6 % und die Entzugserscheinungen werden wirksamer unterdrückt<sup>9</sup>. Somit können auch kombinierte Nicotin-Gaben bei stärker abhängigen Rauchern durchaus indiziert sein.

Daher ist eine Empfehlung zur Behandlung des abhängigen Rauchers mit Nicotin-Produkten (Pflaster, Kaugummi, Nasalspray, Sublingualtabletten, in einigen Ländern auch Inhaler) gut begründet (Studien vgl. Tabelle 6). Raucher mit einer starken Nicotin-Abhängigkeit haben die größten Vorteile von einer Nicotin-Ersatztherapie. Zeichen hierfür sind (vgl. auch Tabelle 2):

- Täglicher Konsum > 20 Zigaretten,
- tiefe und häufige Inhalation,
- erster Zigarettenkonsum innerhalb von 30 Minuten nach dem morgendlichen Aufstehen,
- Empfinden des Rauchers, dass diese »Morgenzigarette« die wichtigste des Tages ist,
- gehäuftes Rauchen während der Vormittagsstunden,
- Schwierigkeit, das Rauchen an verbotenen Stellen zu unterlassen und

- Rauchen auch während einer Erkrankung mit Bettlägrigkeit.

Aus heutiger Sicht muss man allerdings darauf hinweisen, dass die vor etwa 10 Jahren durchgeführten Studien mit dem 2 mg Nicotin enthaltenden Kaugummi oder mit der alleinigen Gabe von Nicotin-Pflastern (stündliche Abgabe von 0,5-1,5 mg Nicotin aus dem transdermalen System) nicht ausreichen, um bei **stärker abhängigen Rauchern** zu einem vollständigen Entwöhnungseffekt zu kommen. Die Pflaster verschiedener Hersteller geben im Allgemeinen das Nicotin in Dosen von 1,5, 1,0 oder 0,5 mg pro Stunde über die Haut ab, wobei die Pflaster aufgrund unterschiedlicher Herstellungstechnologien über unterschiedliche Gesamtmengen verfügen (vgl. Tabelle 8). Die angebotenen drei Stärken sollen im Sinne einer »ausschleichenden« Behandlung angewandt wer-

den. Die Behandlung mit Pflastern in abnehmender Stärke wird häufig zu Recht ignoriert. Bei vielen dieser Raucher ist eine höhere Dosierung oder die **kombinierte Gabe** von 2 oder gar 3 Nicotin-Produkten erforderlich (Tabellen 3 und 4).

Es ist anzunehmen, dass bei der Entwöhnungsbehandlung eine zusätzliche individuelle Beratung des Patienten die Erfolgsquote fördert, auch wenn das aus den entsprechenden Studien nicht eindeutig hervorgeht<sup>63, 88</sup> (Tabelle 6). Die 8-wöchige Behandlung mit Nicotin-Ersatzprodukten erscheint gleich gut wirksam wie längere Behandlungszeiten, auch scheint der plötzliche Rauchstopp ebenso wirksam wie die allmähliche Reduktion.

Der Nicotin-Spiegel des Rauchers hängt von der Zahl der gerauchten Zigaretten und von der Intensität der Inhalation ab. Während der Inhalation

von Zigarettenrauch steigt der Nicotin-Plasmaspiegel sehr schnell an (»Spitzenpiegel«), um dann auf einen Talspiegel abzufallen. Im Allgemeinen bleiben die durch Nicotin-Präparate (Pflaster > Kaugummi > Nasalspray) erzeugten Plasmaspiegel weit unter denen nach dem wiederholten Zigarettenkonsum. Auch die Nicotin-Liberation aus Nicotin-Präparaten erfolgt verzögerter als aus der Zigarette<sup>105, 106, 107</sup>, am schnellsten noch aus dem Nasalspray. Damit wird verständlich, dass sich die täglich verabreichten Nicotin-Dosen nach dem Grad der Abhängigkeit und der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten richten müssen (vgl. Tabelle 6).

**Insgesamt ist die Nicotin-Ersatztherapie ein geeignetes Instrument für die Raucherentwöhnung. Die Effektivität der Entwöhnung wird auf das 2fache<sup>88</sup> bzw. 2,3fache<sup>9</sup> gesteigert, wenn die Raucher mit einem**

**Tabelle 3: Stufenweises Vorgehen für die Raucherentwöhnung mit Nicotin-Präparaten (Pflaster mit einer transdermalen Freisetzung von 1,5 mg/h, Kaugummis à 4 mg, Nasalspray zu 0,5 mg/Hub und Sublingualtabletten à 2 mg), FTND: Fagerström-Test, CO: Kohlenmonoxidkonzentration<sup>99</sup>. Das Ausmaß der Abhängigkeit wurde in 4 Stufen eingeteilt.**

Stufe	Diagnostische Kriterien	Therapeutisches Vorgehen (Tagesdosen)
1 gering	FTND 1-2, Zigaretten: 5-10/d; CO: 10-15 ppm	Ärztliches Gespräch mit Aufklärung des Rauchers über die gesundheitlichen Schäden des Rauchens und die eigene Situation aufgrund des individuellen Befundes <sup>***</sup> , bedarfsweise bei starkem Zigarettenwunsch 1 Kaugummi.
2 mäßig	FTND ≤ 3; Zigaretten: < 15/d; CO: 10-20 ppm	Anfangs bis zu 12 Nicotin-Kaugummis oder 1 Nicotin-Pflaster, nur in den ersten Behandlungstagen zusätzlich einige Nicotin-Kaugummis; Behandlung je nach Befinden des Ex-Rauchers über 2-3 Wochen fortsetzen, dann angepasste Dosisreduktion.
3 stark	FTND ≥ 5; Zigaretten: 15-25/d; CO: 15-35 ppm	1 Nicotin-Pflaster plus 6-12 Nicotin-Kaugummis je nach Rauchverlangen oder Nicotin-Nasalspray (1 Hub je Nasenloch bei jedem Rauchverlangen; maximal: zwei Applikationen stündlich); Behandlung über 3-6 Wochen fortführen, dann angepasste Dosisreduktion; Versorgung des ehemaligen Rauchers mit einem Präparat (Nicotin-Kaugummi oder Nasalspray) für »craving«-Effekte oder deutliches Rauchverlangen für die darauffolgenden Monate.
4 sehr stark	FTND <sup>#</sup> ≥ 7; Zigaretten: > 25-40/d; CO*: > 30-45 ppm	1 Nicotin-Pflaster plus 10-12 Nicotin-Kaugummis <sup>**</sup> plus Nicotin-Nasalspray (1 Hub je Nasenloch) bedarfsweise, bis »craving«-Effekte oder das Rauchverlangen nachlassen; Behandlung über 2-4 Wochen fortführen, dann Wegnahme eines Nicotin-Präparates (Kaugummi), später Halbierung der über das Pflaster verabreichten Dosis, Nasalspray für »craving«-Effekte bis zu einem halben Jahr belassen (wird an verschiedenen Tagen überhaupt nicht benötigt).

\* Die gemessenen CO-Werte werden durch den Zeitpunkt des Rauchens beeinflusst. Sicherlich ist ein zeitlicher Abstand von 30 Minuten nach der letzten Zigarette bis zur Messung einzuhalten.

# Eine innere Korrelation zwischen dem FTND und den CO-Werten ist nicht belegt. Vielmehr sind beide Werte nur grob miteinander verbunden.

\*\* Anstelle des Kaugummis à 4 mg kann auch die Sublingualtablette à 2 mg eingesetzt werden.

\*\*\* Diese Gespräche sind auch in den höheren Stufen obligat.

eigenen festen Willen zur Entwöhnung bereit sind (dissonante Raucher).

### Praktisches Vorgehen

**Darreichungsformen:** Die Behandlung bei Monotherapie kann mit **Pflastern** über 2-3 Monate geführt werden, die bis zu 1,5 mg Nicotin pro Stunde über die Haut abgeben. Der anschließende Übergang auf geringere Pflasterstärken ist möglich. **Kaugummis** zu 4 mg können in einer Zahl bis zu 16 Stück pro Tag eingesetzt werden. Der **Nasalspray** setzt pro Hub 0,5 mg Nicotin frei. Es werden je ein Hub pro Nasenloch (entspricht 1 mg) und 2, maximal 3 Dosen pro Stunde empfohlen. **Sublingualtabletten** zu 2 mg (z. Zt. in Deutschland nicht im Handel) sind wie der 4 mg-Kaugummi zu dosieren, jedoch werden sie vor allem von Zahnprothesenträgern und Rauchern mit einer Aversion gegen Kaugummi akzeptiert werden.

**Behandlungsvorschlag:** Grundlage für alle Grade der Nicotin-Abhängigkeit ist ein ärztliches Gespräch über die gesundheitlichen Schäden des Rauchens im

Kontext mit der individuellen Befundkonstellation. Je nach individueller Situation können weitere nichtmedikamentöse Verfahren (s. o.) erwogen werden. Die Therapievorschlüsse sollten sich am **Schweregrad der Nicotinabhängigkeit** orientieren, wobei möglichst objektive Kriterien zur Klassifizierung des Schweregrades anzustreben sind (Fagerström-Test = FTDN, Kohlenmonoxid (CO)-konzentration). Bei starker und sehr starker Abhängigkeit ist eine **Kombinationsbehandlung** mit verschiedenen Nicotin-Darreichungsformen zu erwägen<sup>299</sup>. Bei dieser Kombinationstherapie wird mit der Darreichungsform der Nicotin-Pflaster versucht, ausreichend hohe »basale« Nicotin-Konzentrationen zu erzielen, um gleichzeitig einem dennoch akut auftretenden Rauchverlangen mit rascher anflutenden Nicotin-Präparaten (Kaugummi, Nasenspray) begegnen zu können. Die stärkere Wirksamkeit einer Zweierkombination ist weitgehend gesichert (s. o.), für eine Dreierkombination liegen bislang Erfahrungsberichte<sup>99</sup>, aber keine Belege aus klinischen Studien vor. In Tabelle 6 wird ein Behandlungs-

vorschlag auf der Grundlage einer zweijährigen Erprobung<sup>99</sup> vorgestellt, der allerdings bisher nicht in Studien evaluiert wurde. Ein drittes Nicotin-Präparat ist für sehr starke Raucher zu erwägen, die trotz der Zweierkombination hin und wieder den Wunsch nach einer Zigarette haben. Im Allgemeinen sollte dann mit der schnell einsetzenden Wirkung des Nasalsprays dieser »Rauchwunsch« ausgelöscht werden.

Bei der ärztlichen Führung des Ex-Rauchers muss abgeschätzt werden, wie weit das Rauchverlangen bzw. die »craving«-Effekte nach dem Rauchstopp zurückgehen, um die Ersatzbehandlung nicht zu zeitig abzusetzen oder die Nicotin-Zufuhr zu schnell zu reduzieren. Pflaster sind zwar leichter zu handhaben als Kaugummi oder Nasalspray, jedoch können sie »craving«-Effekte im Gegensatz zum Nasalspray und evtl. zum Kaugummi nicht unterdrücken. Zahlreiche Ex-Raucher empfinden, dass die Pflaster scheinbar »unwirksam« sind, weil der Anwender keine Reaktion verspürt. Eine 8-wöchige Anwendung von Pflastern ist im Allgemeinen ausreichend, wobei die 16-Stunden-Pflaster

Tabelle 4: Unerwünschte Wirkungen unter einer Nicotin-Ersatztherapie

Applikationsform	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit
Pflaster* 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117	<p><b>Lokale Reaktionen:</b> insbesondere Hautrötungen (7,3 %), allergische Reaktionen (6-mal), schwere Lokalreaktionen bzw. mögliche systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (9-mal), Kontaktekzeme**, Hautjucken, Brennen auf der Haut#</p> <p><b>ZNS:</b> Übelkeit (3,5 %), anormale Träume (3,2 %), Schlaflosigkeit (3,0 %), Schwindel (2,9 %), Kopfschmerz* (2,7 %); Schwindel* (7-mal), Verwirrung (6-mal), Erbrechen (6-mal), Krämpfe (5 Fälle)</p> <p><b>Kardiovaskuläre Reaktionen:</b> Myokardinfarkt (35-mal), Brustschmerzen (9-mal), Hirndurchblutungsstörungen (8-mal), Bluthochdruck (5-mal), Tachykardie (4-mal), Angina pectoris (3-mal), Herzstillstand (3-mal).</p> <p><b>Sonstige:</b> Suizid (einmal**)</p>	<p>** 2,3 % # oft initial</p> <p>* &gt; 1 %</p> <p>&lt; 0,01 %</p>
Kaugummi	<p><b>Lokale Reaktionen:</b> Entzündungen im Schleimhautbereich des Mundes, Gingivablutungen; Hautreaktionen*</p> <p><b>ZNS:</b> Kopfschmerz, Schwindel und Schlafstörungen</p> <p><b>Kardiovaskuläre Reaktionen:</b> Herzklopfen</p>	<p>* &gt; 0,1 %</p> <p>&gt; 1 %</p> <p>&gt; 0,1 %</p>
Nasalspray <sup>118, 119</sup>	<p><b>Lokale Reaktionen:</b> Niesreflex, Rhinitis, laufende Nase, Nasenbluten, tränende Augen, Kribbeln im Kopf und Kopfschmerzen (alles oft nur vorübergehend)</p>	> 1 %

\* Aus einer 3-Jahresstudie an über 3.800 Anwendern entnommen (nur teilweise von Ärzten berichtet; > 1 Bericht pro 1 Million verkaufter Pflaster)<sup>117</sup>.

\*\* Mit einem stark erhöhten Nicotin-Plasmaspiegel.

\*\*\* 111, 112, 113, 114, 120, 115, 116

genauso wirksam sind wie die 24-Stunden-Pflaster<sup>98</sup> (vgl. auch Tabelle 8).

Für den stark abhängigen Raucher sind 4 mg-Kaugummis geeigneter als die 2 mg-Form. Die erfolgreiche und für den Patienten weitgehend symptomlose Anwendung von Nicotin-Kaugummis hängt vom langsamen Gebrauch über 30 Minuten ab, indem der Anwender 1-2-mal im Backenzahnbereich darauf kaut, dann 30 Sekunden wartet und anschließend auf der anderen Wangenseite das Gleiche wiederholt. Beim schnellen Kauen wird soviel Nicotin binnen weniger Minuten freigesetzt, dass Speichelfluss, Würgreiz, Übelkeit und Sodbrennen auftreten können.

Zahlreiche entwöhnungswillige, starke Raucher mit einem eigenen festen Willen zur Aufgabe des Rauchens benötigen während der ersten Tage der Behandlung hohe Nicotin-Dosen, die sie sich »normalerweise« aus der Zigarette durch Inhalation »holen«. Die Aufgabe der Entwöhnungsbehandlung ist in erster Linie durch die starken Entzugserscheinungen begründet. Selbstverständlich müssen diese hohen Initialdosen so schnell wie möglich, aber so sicher wie erforderlich, gegen einen Rückfall reduziert werden<sup>99</sup>. Die Gefahr des Auftretens von **unerwünschten Wirkungen** bis hin zu einer Intoxikation besteht nur dann, wenn die Nicotin-Präparate bei unsachgemäß erhobener Anamnese überdosiert werden oder der Ex-Raucher während dieser Zeit entgegen der ärztlichen Warnung größere Mengen von Zigaretten raucht.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Unerwünschte Wirkungen treten bei Gabe von Nicotin-Präparaten relativ selten auf, wobei immer zu unterscheiden ist zwischen den unerwünschten Effekten durch die Aufgabe des Rauchens (Entzugserscheinungen) und denen, die durch die Nicotin-Produkte verursacht werden. Durch über die Haut und oral oder nasal verabreichtes Nicotin treten insbesondere lokale Reaktionen auf, die auch auf das Alkaloid selbst zurückzuführen sind und in Tabelle 4 zusammengestellt wurden. Schwere, lebensbedrohliche Reaktionen sind im Schrifttum nur vereinzelt beschrieben worden und betreffen

**Tabelle 5: Arzneimittel-Wechselwirkungen, die unter dem Rauchstopp auftreten können<sup>99</sup>**

<b>Erforderliche Dosisänderung*</b>	<b>Möglicher Wirkungsmechanismus</b>
Coffein, Theophyllin, Imipramin, Fluvoxamin, Dextropropoxyphen, Pentazocin, Benzodiazepine (Diazepam, Chlordiazepoxid), Phenylbutazon, Tacrin, Clomipramin ↓	Verminderte Enzyminduktion
Insulin ↓	Anstieg des subkutan resorbierten Insulins
Adrenerge Blocker (Prazosin, Propranolol) ↓	Abnahme zirkulierender Katecholamine
Adrenergika (Isoprenalin, Salbutamol) ↑	Abnahme zirkulierender Katecholamine
* ↑ : Dosissteigerung; ↓ : Dosisminderung	

immer eine unsachgemäße Anwendung insofern, als zusätzlich unvermindert geraucht oder die Nicotin-Kombination überdosiert wurde (Intoxikationen)<sup>108, 109</sup>. Die im Schrifttum angeführten 35 Fälle von Myokardinfarkt während einer Raucherentwöhnung sind kausal nicht eindeutig zuzuordnen: Folge des Rauchens oder Folge der Nicotin-Gaben. Der gleichzeitige Konsum von Zigaretten konnte zumeist nicht ausgeschlossen werden. Für letztere Annahme sprechen Ergebnisse, bei denen Angina pectoris-Patienten von einer Nicotin-Behandlung mit Pflastern profitierten, wenn sie gleichzeitig den Konsum auf etwa 10 Zigaretten täglich reduzierten<sup>110</sup>.

Sehr selten (< 0,01 %) kommt es im Rahmen einer Entwöhnungsbehandlung auch mit Nicotin-Präparaten zur Weiterführung der Abhängigkeit, wobei diese ehemaligen Raucher auf Nicotin-Präparate (zumeist Kaugummi oder Nasalspray) fixiert sind und diese dann oft über Monate verwenden.

#### **Wechselwirkungen nach dem Rauchstopp**

Es gibt keine systematischen Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Nicotin und anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln. Die metabolischen Prozesse werden durch die Abbrandprodukte des Tabaks und nicht durch Nicotin stimuliert. Diese Prozesse sind nur von Bedeutung, wenn es um

den Rauchstopp geht<sup>120</sup>, weil dann die hepatische Elimination von Arzneimitteln verzögert wird und so »Überdosierungen« auftreten können (vgl. Tabelle 5). Auch die Aufnahme von subkutan injiziertem Insulin wird durch das Rauchen vermindert, sodass beim Raucher höhere Dosen injiziert werden müssen. Nach dem Rauchstopp wird dieser Prozess ins Gegenteil verkehrt (Reduzierung der Insulindosis). Ebenso können wegen der vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen die bei Rauchern erforderlichen erhöhten Dosen von Betarezeptorenblockern nach dem Rauchstopp eine Dosisreduktion erforderlich machen.

#### **Kontraindikationen**

In den Fachinformationen werden zahlreiche Kontraindikationen angegeben und Warnhinweise ausgesprochen, die jedoch aufgrund neuerer Vorstellungen von den Nicotin-Wirkungen auf das Herzkreislauf-System<sup>121</sup> einer Revision bedürfen. Die vasokonstriktischen Wirkungen beim Rauchen sind mehr den inhalierten Produkten und dem CO als dem Nicotin zuzuschreiben<sup>121</sup>. Das trifft möglicherweise auch für die Nicotin-Anwendung während der Schwangerschaft zu<sup>122</sup>, was allerdings durch kontrollierte Studien kaum zu belegen ist.

Ansonsten werden in den Fachinformationen der verschiedenen Nicotin-Präparate als **Kontraindikationen**

genannt: Frischer Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, kürzlich erfolgter apoplektischer Insult, instabile Angina pectoris, chronisch-generalisierte Hauterkrankungen (Psoriasis, chronische Dermatitis, Urtikaria). Als **relative Kontraindikationen** gelten die stabile Angina pectoris, hochgradige Hypertonie, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Vasospasmen, schwere Herzinsuffizienz, Hyperthyreoidismus, insulinabhängiger Diabetes mellitus, akute Magen-Darmulzerationen sowie schwere Hautirritationen. Für den Kaugummi kommen hinzu: Entzündungen im Mund-Rachen-Ösophagusbereich, Nieren- und Leberschäden und Fructose-Intoleranz; für

den Nasalspray: Nasenbluten und chronische Nasenerkrankungen. Vorerst sind Nicotin-Präparate nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit anzuwenden, obwohl die Anwendung des Nasalsprays bei der Gefahr des Weiterrauchens während der Schwangerschaft erwogen wird.

## Bupropion

Bei dem seit 10 Jahren in den USA therapeutisch genutzten Antidepressivum Bupropion handelt es sich um einen relativ schwachen Aufnahmehemmer für Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin und Dopamin. Bupropion hemmt nicht die Monoaminoxidase. Der für den Rauch-

stopp verantwortliche Mechanismus ist noch unklar, könnte aber mit der Wiederaufnahmehemmung der Transmitter zusammenhängen. Der Abbau von Bupropion zu Hydroxybupropion erfolgt über das Cytochrom P450-Isoenzym 2B6.

Bisher sind einige placebokontrollierte Studien zu den Wirkungen von Bupropion bei der Raucherentwöhnung erschienen<sup>188, 189, 192, 221</sup>. In einer Dosisfindungsstudie<sup>221</sup> wurden 100, 150 und 300 mg Bupropion mit Placebo bei einer 7-wöchigen Studiendauer verglichen. Nach einer 4-wöchigen Behandlung war ein dosisabhängiger Effekt nachzuweisen, der allerdings nach einer

**Tabelle 6: Bewertung medikamentöser Therapieverfahren zur Raucherentwöhnung. Die Angaben zur Evidenz beziehen sich auf die Wirksamkeit der jeweiligen therapeutischen Maßnahme zur Verbesserung der Abstinenzrate. Interventionsstudien mit klinischen Endpunkten zur Morbidität oder Letalität liegen nicht vor.**

	Odds Ratio	Evidenz-Kategorie	Literatur
<b>Nicotin (gesamt)*</b>	1,73 (1,60-1,86)	↑↑	88
2 mg-Kaugummi	1,63 (1,48-1,78)	↑↑	37, 40, 88, 91, 92, 93, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145
4 mg-Kaugummi	2,67 (1,69-4,22)	↑↑	88, 146, 147, 148, 149, 150
Pflaster	1,84 (1,60-2,10)	↑↑	39, 40, 51, 87, 88, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 102, 103, 111, 116, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178
Nasalspray	2,27 (1,51-3,20)	↑↑	88, 118, 119, 179, 180, 181
Inhaler	2,08 (1,43-3,04)	↑↑	88, 182, 183, 184, 185
Sublingualtablette	1,73	↑↑	88, 186
<b>Bupropion</b>	2,73 (1,90-3,94)	↑↑	9, 187, 188, 189°, 190, 191, 192
mit Nicotin kombiniert	2,65 (1,58-4,45)	↑	187, 192
<b>Nortriptylin<sup>oo</sup></b>	2,83 (1,59-5,03)	↑↑	187, 193, 194
<b>Mecamylamin</b>	+	↔	195, 196, 197
<b>Lobelin</b>	+	↔	198, 199
<b>Clonidin</b>	1,89 (1,30-2,74)	↑	200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210
<b>Buspiron</b>	+	↔	211, 212, 213, 214, 215
<b>Anxiolytika und Antidepressiva (außer Bupropion, Nortriptylin)</b>	+	↓↓	187, 193, 194, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225

+ Keine brauchbaren oder statistisch nicht verwertbare Studien (z. B. wegen zu kleiner Gruppen).

\* Die zusätzliche Beratung kann die Wirksamkeit steigern.

° Studie an Patienten mit einer Depression oder Alkoholabhängigkeit in der Anamnese.

oo Nortriptylin besitzt zwar eine gesicherte Wirkung für den Rauchstopp, dennoch sollte das Antidepressivum wegen seiner umfangreichen unerwünschten Wirkungen nur dann unter ärztlicher Kontrolle eingesetzt werden, wenn mit anderen Präparaten kein Rauchstopp zu erreichen ist [vgl. auch 9].

halbjährigen Beobachtung abnahm und nur in der 300 mg-Gruppe noch höher als in der Placebogruppe war (19 vs. 11 %). Fasst man wie im Review der Cochrane Collaboration einige Studien<sup>188, 189, 191, 192</sup> bezüglich der Raucherentwöhnung über 12 Monate zusammen, ergibt sich eine Odds Ratio = 2,73<sup>187</sup>. Bei Vergleich mit Nicotin wurde über eine stärkere Wirkung von Bupropion berichtet (OR = 2,03)<sup>192</sup>, wobei jedoch in die Studie Raucher eingeschlossen wurden, die bereits nachteilige Erfahrungen mit Nicotin-Präparaten gemacht hatten. Die Kombination Bupropion plus Nicotin war dem Nicotin-Pflaster überlegen (OR = 2,65), aber nicht wirksamer als Bupropion allein<sup>187</sup>. Bupropion wurde auch bei Rauchern mit einer Depression oder Alkoholkrankheit geprüft<sup>190</sup>, jedoch war dieses Klientel relativ klein (53 von 309 Patienten) im Vergleich zu den nicht-depressiven Patienten. Bupropion war auch bei diesen Patienten wirksam, allerdings werden Raucher bei zunehmender Depression sehr schnell rückfällig<sup>190</sup>. Offensichtlich senkt Bupropion die Entzugssymptome und die nach dem Rauchstopp auftretende Gewichtszu-

nahme<sup>191</sup>. Ein Drittel aller Teilnehmer hatte bereits mit zwei Nicotin-Ersatzpräparaten (Pflaster, Kaugummi) Erfahrungen gesammelt. Während der Studie schieden 311 Probanden (34,8 %) aus. Nach einer 6-monatigen Beobachtung lagen die Erfolge in den 4 Gruppen bei 21,3 (Nicotin-Pflaster), 34,8 (300 mg Bupropion) bzw. 38,8 % (Kombination) im Vergleich zu 18,8 % (Placebo)<sup>192</sup>. Nach der 12-monatigen Beobachtung gingen die Erfolgsquoten noch etwas zurück (16,4, 30,3 und 35,5 vs. 15,6 %), wobei die Gabe von Bupropion und kombinierte Anwendung die besten Ergebnisse zeigten. Die alleinige Gabe von Nicotin-Pflastern war bei Vergleich mit Placebo unwirksam (OR = 1,1), was möglicherweise auf die Anlage der Studie zurückzuführen war. Bei diesen Daten handelt es sich um Punktprävalenzen, wobei als Kriterium zum Zeitpunkt der Befragung ein CO-Wert von <10 ppm oder eine 7-tägige Rauchpause gefordert waren<sup>191</sup>. Die kontinuierlichen Abstinenzraten liegen nach 12 Monaten sehr viel niedriger: Placebo 5,6 %, Nicotin-Pflaster 9,8 %, Bupropion 18,4 %, Bupropion plus Nicotin 22,5 %<sup>191</sup>.

Bupropion wird während der ersten Wochen in Dosen von 150 mg/d und anschließend in verdoppelter Dosis eingenommen<sup>226</sup> (vgl. Tabelle 8). Dabei soll der Raucher nach mehreren Tagen der Einnahme von 150 mg/d einen Tag als Rauchstopp festsetzen, d. h. er kann an den ersten Behandlungstagen im Gegensatz zur Nicotin-Behandlung noch rauchen.

Die bisher ausschließlich im Ausland gesammelten Erfahrungen mit Bupropion bedürfen weiterer Studien, wenn seine Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Nicotin-Präparaten nachgewiesen werden soll. Möglicherweise ist die Anwendung von Bupropion dann gerechtfertigt, wenn eine Behandlung mit Nicotin-Präparaten nicht zum Erfolg geführt hat.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Schlafstörungen bis zur Schlaflosigkeit sind häufig zu beobachtende unerwünschte Wirkungen, die auch zum Absetzen des Präparates zwingen, jedoch müssen die in Tabelle 7 zusammengefassten unerwünschten Wirkungen berücksichtigt werden. Selten kommt es zu ischämischen Attacken<sup>230</sup>.

**Tabelle 7: Unerwünschte Wirkungen von Bupropion<sup>226, 227</sup>**

Organsystem	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit [%]
Zentralnervensystem und peripheres Nervensystem	Schlaflosigkeit, Zittern, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Depression, Ruhelosigkeit, Angst	> 1
	Verwirrtheit	> 0,1-1
	Krampfanfälle <sup>228</sup> , Depressionen <sup>229</sup>	> 0,01-0,1
Haut	Hautausschlag, Juckreiz, Schwitzen, Urtikaria	> 1
Allergische Reaktionen	Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angio-ödem, Dyspnoe/Bronchospasmus und anaphylaktischer Schock, Arthralgie, Myalgie und Fieber im Zusammenhang mit Hautausschlägen (evtl. Serumkrankheit), Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom	> 0,01-0,1
Herz-Kreislauf	Tachykardie, Blutdruckerhöhung (manchmal schwerwiegend), Gesichtsröte	> 0,1-1
	Vasodilatation, orthostatische Hypotonie, Synkope	0,01-0,1
Magen-Darm-Trakt	Trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Obstipation	> 1
Metabolische Störungen	Appetitlosigkeit	> 0,1-1
Allgemeinreaktionen	Fieber	> 1
	Brustschmerz, Asthenie	> 0,1-1
Sinnesorgane	Geschmacksstörungen	> 1
	Tinnitus, Sehstörungen	> 0,1-1

Verdachtsmeldungen insbesondere aus Kanada und Großbritannien zu schweren, z. T. tödlichen kardiovaskulären Ereignissen im Zusammenhang mit einer Bupropioneinnahme bedürfen dringlich einer Bewertung hinsichtlich der Kausalität<sup>227</sup>.

### Kontraindikationen

Bupropion sollte nicht bei Patienten mit einem Krampfleiden und bei Bulimie eingesetzt werden. Durch Überdosierung von Bupropion ( $\geq 450$  mg/Tag) treten gehäuft Krampfanfälle auf (bei 0,4 % der Patienten). Die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern ist nicht gestattet. Ebenso ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von Antipsychotika, Antidepressiva, Theophyllin und systemisch verabreichten Glukokortikosteroiden.

Während der Schwangerschaft sollte Bupropion nur unter sehr strenger Indikationsstellung verwendet werden. Da Bupropion und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen und damit die Gefahr der Auslösung von Krämpfen beim Säugling gegeben ist, sollte ein Absetzen der Medikation oder ein Abstillen erwogen werden.

Insgesamt gesehen ist Bupropion als wirksames Mittel zur Raucherentwöhnung anzusehen<sup>9, 187</sup>, jedoch liegen bisher nur 3 kontrollierte Studien mit unterschiedlichem Design vor. Aufgrund der begrenzten Erfahrungen und vor dem Hintergrund zahlreicher unerwünschter Wirkungen sollte Bupropion vorerst nur bei strenger Indikations-

stellung und unter besonderer Beachtung der Kontraindikationen bzw. Anwendungseinschränkungen verabreicht werden.

Wirkstoffe, die sich nur bedingt zur Raucherentwöhnung eignen

### Clonidin

Der antihypertensiv wirkende  $\alpha_2$ -Agonist Clonidin ist bekannt geworden für seine die Symptome der Opiatabhängigkeit reduzierenden Eigenschaften. Auch das Zigarettenrauchen steigert den Endorphin-Plasmaspiegel, was zusätzlich die suchterzeugenden Wirkungen des Nicotins unterstützt, andererseits aber auch die Clonidinwirkungen bei der Raucherentwöhnung interessant erscheinen lässt. Von den 10 bekannt gewordenen Studien wurden nur 2 über 6 Monate geführt. Die 4 Studien, in denen kein biochemischer Marker für den Entwöhnungserfolg genutzt wurde (19,9 %;  $p < 0,001$ ), zeigten einen höheren Erfolg<sup>204, 205, 206, 210</sup> als die 6 Studien mit einem solchen Kriterium (6,6 %;  $p = 0,11$ )<sup>201, 202, 203, 207, 208, 209</sup>.

Obwohl sich die Datenerhebung nicht frei von methodischen Problemen darstellt (wenige in die Auswertung einbeziehbare Studien, Differenzen zwischen den Studien, kurze Studiendauer), wird die Wirksamkeit von Clonidin in den Übersichten und Metaanalysen der Cochrane Collaboration<sup>200</sup> und der Guideline des U.S. Departments of Health and Human Services<sup>9</sup> als weitgehend gesichert angesehen. Die aus-

geprägten Nebenwirkungen (Sedierung, Mundtrockenheit, Hypotension, Impotenz, depressive Verstimmung) lassen Clonidin jedoch als ein nur bedingt geeignetes Mittel zur Raucherentwöhnung erscheinen<sup>200</sup>. In den USA wird es als Mittel der 2. Wahl genutzt<sup>9</sup>. Clonidin ist zudem in Deutschland nicht zur Raucherentwöhnung zugelassen.

### Nortriptylin

Nortriptylin zeigte in 2 Studien<sup>193, 194</sup> einen signifikanten Anstieg des Rauchstopps über 6 bzw. 12 Monate (Odds Ratio = 2,83), wobei eine vorausgegangene Depression das Ergebnis nicht veränderte. Nortriptylin sollte jedoch wegen seines ausgeprägten Profils unerwünschter Wirkungen nur als Mittel der 2. Wahl angesehen und nur dann angewandt werden<sup>187</sup>, wenn mit anderen Stoffen kein Rauchstopp zu erzielen ist (vgl. auch 9). Nortriptylin ist in Deutschland nicht zur Raucherentwöhnung zugelassen.

Wirkstoffe, die sich nicht zur Raucherentwöhnung eignen

### Lobelin

Das nicotinähnlich wirkende Alkaloid wurde für die Raucherentwöhnung genutzt<sup>199</sup>. Es existieren auch nach Aussagen eines Cochrane Reviews keine Studien ausreichender methodischer Qualität und Dauer, um eine Wirksamkeit bei der Tabakentwöhnung belegen zu können<sup>198, 231</sup>. Daher kann es nicht empfohlen werden. Lobelin ist in Deutschland nicht im Handel.

Tabelle 8: Wirkstoffe, die sich zur Behandlung der Raucherentwöhnung eignen (Auswahl), Dosierung, wichtige unerwünschte Wirkungen (UAW) und Arzneimittelinteraktionen (IA)

Wirkstoff	Applikationsform	Tagesdosierung	Wichtige UAW und IA
Nicotin	Pflaster	max. 21 mg (Freigabe 5, 10 bzw. 15 mg/16 h; 7, 14 bzw. 21 mg/24 h oder 23 mg/24 h) je nach Präparat	} s. Tab. 4 und 5
	Kaugummi 2 mg	max. 32 mg	
	Kaugummi 4 mg	max. 64 mg	
	Nasalspray (10 mg/ml)	1-2 mg/h, max. 30 mg	
Bupropion	Retard-Tabletten	2-mal 150 mg	s. Tab. 6 und Text



## Mecamylamin

Der Nicotin-Antagonist Mecamylamin blockiert die Nicotin-Wirkungen und damit das Belohnungssystem durch Hemmung der nicotininduzierten Dopaminfreisetzung, wobei der Rauchwunsch reduziert werden soll. In einer<sup>197</sup> von drei Studien<sup>194, 232</sup> wurde ein günstiges Ergebnis bezüglich des Rauchstopps nachgewiesen (37,5 % vs. 4,2 % bei Placebo), in einer zweiten Studie<sup>194</sup> wurde mit Mecamylamin kein gegenüber Placebo höherer Rauchstopp nachgewiesen, wobei die Kombination Nicotin plus Mecamylamin höhere Quoten als mit Mecamylamin zeigte, aber die Daten der Studie keine Signifikanz aufwiesen. In jedem Falle müssen die Daten in umfassenderen klinischen Studien belegt werden. In Übereinstimmung mit den Guidelines des U.S. Department of Health and Human Services<sup>9</sup> ist Mecamylamin für eine Monotherapie nicht geeignet<sup>195</sup>. Mecamylamin ist in Deutschland nicht im Handel.

## Weitere Tranquilizer und Antidepressiva

Angst ist ein Symptom des Nicotin-Entzugs, ebenso kommt es unter dem Rauchentzug häufiger zu Depressionen. Dennoch sollten Tranquilizer nicht zur Behandlung von Entzugserscheinungen eingesetzt werden. Neben Meprobamat und Diazepam wurden auch die Antidepressiva Imipramin, Doxepin,

Fluoxetin und Moclobemid zur Raucherentwöhnung erprobt<sup>3, 133, 216, 217, 218, 219, 220, 193, 194, 223, 224, 225</sup>. Unter dem Kriterium eines 6-monatigen Entzugs weisen die vorliegenden Studien (jeweils eine Studie) für die beiden Tranquilizer Meprobamat und Diazepam keine signifikanten Effekte auf. Das Gleiche gilt für die mit den antidepressiv wirkenden Stoffen Imipramin, Moclobemid und Fluoxetin durchgeführten Studien<sup>32, 194, 216, 217, 218, 219, 221, 224</sup>. Insgesamt können diese Stoffe zwar die Bemühungen um die Raucherentwöhnung unterstützen, ein eindeutig entwöhnender Effekt ist nicht nachgewiesen worden<sup>187</sup>. Die in Deutschland marktüblichen Tranquilizer und Antidepressiva sind nicht zur Raucherentwöhnung zugelassen.

## Buspiron

Die pharmakologischen Eigenschaften des atypisch wirkenden Anxiolytikums sind noch unklar. Diskutiert werden eine hohe Affinität zu den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im ZNS, eine D<sub>2</sub>-agonistische sowie eine den Noradrenalin-Metabolismus im Locus coeruleus steigernde Wirkung. Bezüglich der Anwendung für den Rauchstopp liegen widersprüchliche Ergebnisse mit Erfolgsquoten zwischen 36 und 88 % vor (Placebo: 16-89 %). Placebokontrollierte Studien mit 61<sup>215</sup> bzw. 54<sup>213</sup> Teilnehmern ergaben nach einer vierwöchigen Behandlung einen signifikanten (47 vs. 16 %, Verum

vs. Placebo) bzw. keinen sicheren Effekt (62 vs. 52 %, Verum vs. Placebo), wobei die Entzugserscheinungen des Nicotins nicht sicher reduziert wurden<sup>215</sup>. In einer weiteren Studie an einem noch kleineren Probandengut (37 Teilnehmer) wurden nach einer 7-tägigen Behandlung die »craving«-Effekte reduziert, ebenso die Angstsymptome, Ruhelosigkeit und Erregbarkeit<sup>212</sup>. Diese Studien sind nicht aussagekräftig, eine größere Studie über einen längeren Zeitraum ist für einen definitiven Wirksamkeitsnachweis erforderlich<sup>187</sup>. Buspiron ist in Deutschland nicht zur Raucherentwöhnung zugelassen.

## Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen

### Ischämische Herzkrankheit

Bei Hochrisiko-Patienten mit koronarer Herzkrankheit<sup>233</sup> nach einem überstandenen Herzinfarkt wurde mit Gruppensitzungen durch Krankenhaus-Ärzte bei 35 % der Raucher ein Rauchstopp erreicht. In einer allerdings nicht kontrollierten Studie<sup>234</sup> wurde über einen noch deutlicheren Erfolg berichtet. Bei weiteren 4 Studien wurden Raucher mit einem Hochrisiko ohne durchgemachten Infarkt beraten<sup>232, 235, 236, 237</sup>, wobei unterschiedliche Erfolge zum Rauchstopp erzielt wurden; sie reichten von 7

Tabelle 9: Empfehlungen für die Anwendung von Nicotin-Präparaten bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen<sup>241</sup>

Indikation/Behandlung	Vorschlag	Gesicherte Anwendung
Myokardinfarkt	Nicotin kann 2-3 Tage nach dem Infarkt genutzt werden	Nicotin wurde bis zu 2-3 Wochen nach dem Myokardinfarkt genutzt
Arrhythmien	Nicotin kann bei allen Patienten angewandt werden	Bisher keine Erfahrungen bei Patienten mit schweren ventrikulären Arrhythmien, AV-Block 2. und 3. Grades oder bei wegen Arrhythmien hospitalisierten Patienten (bis 2 Wochen danach)
<b>Behandlung</b>	<b>Bei ≥ 10 Zigaretten/d</b>	<b>Bei ≥ 15 Zigaretten/d</b>
Nicotin-Pflaster	15 mg/16 h (8-12 Wochen) <sup>°</sup>	21 mg/24 h*, <sup>°°</sup> bei Patienten mit KHK (über 5-10 Wochen gesichert)
Nicotin-Kaugummi	5-15 Stück à 2 mg/d (12-24 Wochen)	Bei KHK-Patienten nicht geprüft

\* Die Anwendung von Nicotin-Pflastern über Nacht wird wegen des Auftretens von Schlafstörungen etc. aufgrund eigener Erfahrungen nicht empfohlen.

<sup>°</sup> In Deutschland kann die Pflasterstärke 16,6 mg für 16 Stunden empfohlen werden.

<sup>°°</sup> In Deutschland kann die Pflasterstärke von 24,9 mg für 16 Stunden genutzt werden.

bis 31,3 %. Wurde nur der Rat zur Aufgabe des Rauchens erteilt<sup>232</sup>, war der Erfolg im Vergleich zu den anderen 3 Studien mit zusätzlichen Maßnahmen wie der mehrmaligen Darstellung des Infarkttrisikos, Unterstützung der erfolgreichen Aufgabe des Rauchens usw.<sup>235, 236, 237</sup> nicht schlechter (21 % Erfolg;  $p < 0,001$ ). In einer Studie kam es zum Wechsel der Rauchgewohnheiten (Zigarre, Pfeife)<sup>236</sup>.

**Bisher gibt es zwei kontrollierte Studien an Patienten mit stabiler Angina pectoris unter Nicotin-Behandlung, die auf einen günstigen Einfluss hinsichtlich der Progression bzw. des Verlaufs der Erkrankung hinweisen.** Bei Rauchern (> 20 Zigaretten täglich) mit einer koronaren Herzkrankheit wird die Durchblutung verschiedener Myokardareale als Zeichen der »Rauchreduktion« verbessert, wenn der Zigarettenkonsum partiell durch Nicotin-Pflaster (14- und 21 mg-Formen) ersetzt wird<sup>110</sup>. Die minderdurchbluteten Myokardareale wurden bei abnehmendem CO-Gehalt der Expirationsluft reduziert, und die Belastungsfähigkeit der Patienten stieg trotz der gegenüber den Kontrollen erhöhten Nicotin-Spiegel bei abnehmendem Zigarettenkonsum! Ergebnisse aus einem Teil der Framingham-Studie belegen ebenfalls die geringe »Schädlichkeit« von reinem Nicotin auf den Kreislauf<sup>238</sup>. Jahrelanger Gebrauch von Prim- und Kautabak erhöhte weder die Risikofaktoren für die Ausbildung einer koronaren Herzkrankheit, noch erhöhte er den atherogenen Index<sup>238</sup>.

Wurde bei Patienten mit stabiler Angina pectoris der Zigarettenkonsum durch Nicotin-Pflaster (14 bzw. 21 mg) schrittweise von > 20 auf < 7 Zigaretten täglich reduziert, mussten nur 3 von 77 Rauchern der Verumgruppe, aber 8 von 79 Rauchern der Placebogruppe die Behandlung wegen kardiovaskulärer Ereignisse abbrechen<sup>239</sup>. Transdermal verabreichtes Nicotin erhöhte weder die Angina-pectoris-Anfallshäufigkeit noch das Auftreten nächtlicher Attacken von Arrhythmien oder Episoden mit elektrokardiographisch nachweisbaren ST-Strecken-Senkungen. Ein Abbruch des Rauchens wurde bei 36 bzw. 22 % der Patienten (Verum vs. Placebo)

erreicht<sup>239</sup>. Damit ist eindeutig der Nutzen der Nicotin-Ersatzbehandlung bei Rauchern mit stabiler Angina pectoris belegt<sup>240</sup>, sodass Nicotin-Präparate in den USA für die Behandlung der Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen inzwischen empfohlen werden (vgl. Tabelle 9)<sup>9, 241</sup>. Auch in Deutschland sollte diese Empfehlung durch erfahrene Kardiologen und Intensivmediziner übernommen werden.

### Depressionen

Die Komorbidität von psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Depressionen, zusammen mit dem Gebrauch illegaler Drogen ist häufiger als bisher angenommen<sup>242, 243</sup>. Das trifft auch für die Nicotin-Abhängigkeit in Form des Zigarettenrauchens zu<sup>244</sup>. Diese Patienten hatten zusätzlich einen vermehrten Alkoholverbrauch, nahmen vermehrt illegale Drogen und klagten über Angstsyndrome<sup>245</sup>, wenn mit Nichtrauchern verglichen wurde. Zwillingstudien bestätigen, dass es sich um genetisch beeinflusste psychiatrische Erkrankungen (Depressionen, Angststörungen, Drogenabhängigkeit) bei diesem Zusammentreffen handelt<sup>246</sup>. Insbesondere eine schwere Depression war mit Angstsyndromen und der Nicotin-Abhängigkeit verknüpft. In einer Studie an 1.200 Jugendlichen mit psychiatrischen Erkrankungen erreichte die Risikozunahme für verschiedene Stoffe (Alkohol, Cannabis, Cocain) bei den abhängigen Rauchern sehr viel höhere Odds Ratios als bei nicht-abhängigen Rauchern<sup>245</sup>. Die Raucher-Entwöhnungserfolge erreichen bei depressiven geringere Werte als bei psychiatrisch unauffälligen Patienten<sup>244, 247</sup>. Die Komorbidität trat bei den nicotin-abhängigen Rauchern bei gleichzeitig vorliegender Depression in einem Alter von 16 Jahren auf<sup>248</sup>. Insgesamt sind auf diesem Felde prospektive Studien erforderlich, weil alle bisherigen Erhebungen aus retrospektiven Studien stammen<sup>248, 249</sup>.

In dem gleichen Sinne ist der Befund zu werten, dass mit Antidepressiva und Neuroleptika behandelte Patienten einen größeren Zigarettenkonsum haben als nicht mit diesen Stoffen behandelte Patienten. Offensichtlich

wird einerseits zusätzlich der anticholinerge Effekt dieser Arzneistoffe durch eine erhöhte Nicotin-Zufuhr gemildert und andererseits der Abbau verabreichter Psychopharmaka über die Enzyminduktion durch das Rauchen beschleunigt.

Die Antidepressiva Bupropion mehr noch als Nortriptylin (2. Wahl) sollten insbesondere bei dieser Patientenklientel zur Raucherentwöhnung eingesetzt werden, wenn die monotherapeutische Gabe eines dieser beiden Antidepressiva ohnedies indiziert ist<sup>9</sup>.

### Schwangerschaft

Frauen, die während der Schwangerschaft rauchen, müssen mit embryonalen und fetotoxischen Reaktionen beim Neugeborenen rechnen (Übersicht bei 122). Da Arzneimittel während der Schwangerschaft und in der Stillperiode zu Recht restriktiv verordnet werden, wird die Nicotin-Ersatztherapie kontrovers diskutiert, weil sich die Schäden durch die Abbrandprodukte der Zigaretten nicht sauber von den Wirkungen des Nicotins abtrennen lassen. Die Anreicherung von Nicotin in der Muttermilch ist bekannt, jedoch treten auch Schwermetalle (z. B. Cadmium), CO und zahlreiche Kanzerogene in die Muttermilch über. Dennoch wird die Ansicht vertreten, dass rauchende Mütter ihre Kinder besser stillen als sie ausschließlich dem Passivrauchen zu überlassen<sup>250</sup>.

Bei schwangeren Frauen, die an drei Gruppensitzungen ohne medikamentöse Intervention teilnahmen, kam es in 9 voneinander unabhängigen Studien zu einem Erfolg, wenn biochemische Marker genutzt wurden<sup>251, 252, 253, 254, 255</sup>. Der Effekt war größer als bei nicht schwangeren Frauen, die dem gleichen Procedere unterworfen wurden. In 7 Studien<sup>251, 252, 253, 254, 255, 256, 257</sup> mit Selbsthilfe-Anleitung wurden größere Erfolge (9 %;  $p = 0,01$ ) erzielt als in 11 Studien an nicht schwangeren Frauen<sup>29, 31, 46, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265</sup> (zur Effektivität vgl. Tabelle 6).

Nach einer Analyse des Schrifttums unter Einschluss der Ergebnisse aus Tierversuchen verursacht Nicotin keine teratogenen bzw. embryotoxischen

Effekte. Die im Urin von Neugeborenen nachgewiesenen Kanzerogene stammen aus dem Tabak und stellen keine Abbauprodukte des Nicotins dar<sup>266</sup>.

Da die rauchende, schwangere Frau oft stark abhängig ist, inkorporiert sie neben den Abbrandprodukten (Cadmium schädigt die Placenta!) auch größere Mengen Nicotin, die in das fetale Gehirn übergehen<sup>267, 268</sup>, wobei die Bindungskapazität für das Alkaloid in den kindlichen Gehirnstrukturen zwischen der 12. und 19. Woche ansteigt. In der Schwangerschaftsmittlere erreicht die Nicotin-Bindung im Hirnstamm ein Maximum mit einem anschließenden Abfall zum Geburtstermin hin, sodass in dieser Zeit mit unerwünschten Nicotin-Wirkungen zu rechnen ist<sup>268</sup>. Da die Gefahr der Missbildungen und Geburtskomplikationen bei Raucherinnen nachweisbar größer ist als die einer Entwöhnung mit Nicotin-Präparaten, sollten die betroffenen Frauen nach einer fehlgeschlagenen nichtmedikamentösen Entwöhnungsbehandlung einer Nicotin-Substitution zustimmen. Es ist allemal besser, einer Nicotin-Behandlung zuzustimmen als während der Schwangerschaft weiter zu rauchen<sup>9, 122</sup>. In den USA wird Nicotin zur Entwöhnung der Schwangeren empfohlen, wenn die Beratung allein nicht zum Ziel führt<sup>9</sup>.

Neben zahlreichen anderen Schäden der neugeborenen Kinder<sup>122</sup> ist das Risiko von kindlichen Verhaltensstörungen (insbesondere bei Jungen) erhöht, wenn deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben<sup>269</sup>. In den kommenden Jahren sind prospektive Studien zur Wirksamkeit von Nicotin bei schwangeren Raucherinnen vorzulegen<sup>122, 270</sup>.

### Gewichtszunahme

Zahlreiche Raucher verlieren während des jahrelangen Rauchens aus verschiedenen Ursachen an Körpergewicht (Abnahme des Appetits, erhöhte Fettsäureoxidation, Zunahme der Insulinresistenz, erhöhte Insulin-Plasmaspiegel), wobei die Zigarette nicht als Anorektikum angesehen werden kann<sup>271</sup>. Umgekehrt kommt es durch den Rauchstopp bei gleichzeitiger Nicotin-Behandlung zur Abnahme der Insulin-

resistenz und gleichzeitiger Gewichtszunahme. Letztere wird offensichtlich nicht durch Nicotin, sondern durch Komponenten der inhalierten Produkte ausgelöst<sup>272</sup>. Weiterhin ist als Folge der Nicotin-Anwesenheit ein erhöhter Leptinspiegel nachzuweisen<sup>273</sup>, der offensichtlich das Körpergewicht reduzierend beeinflusst<sup>274</sup>. Eine große Sorge zahlreicher Raucher sind die Veränderungen des Körpergewichts nach dem Rauchstopp, jedoch gleichen sich die vorübergehenden Gewichtsveränderungen innerhalb von wenigen Jahren oft wieder aus<sup>275</sup>.

Insbesondere Frauen (häufig der Grund für das Rauchen), die unter Stress-Situationen vermehrt essen<sup>276, 277</sup> oder die sich in der Perimenopause befinden<sup>278</sup>, sind für eine Gewichtszunahme prädestiniert. Zu Beginn der Entwöhnungsbehandlung sollten diätetische Hinweise (Obst und Gemüse) gegeben und darüber hinaus eine erhöhte physische Aktivität (Sport, Wandern, Schwimmen, Joggen) angestrebt werden, welche die Gewichtszunahme im mittleren Lebensalter nachweislich auf ein Minimum reduziert<sup>279, 280</sup>.

### Alkoholkonsum

Zwischen Alkohol- und Nicotin-Abhängigkeit besteht ein enger Zusammenhang. Der überwiegende Anteil von Alkoholikern raucht auch, während bei 1,5 Mio Alkoholabhängigen und 2,4 Mio missbräuchlichen Anwendern nur geschätzte 5-10 % der Raucher alkoholabhängig sind<sup>281</sup>. Bei der kombinierten Abhängigkeit kommt es zum gehäuftem Auftreten von Tumoren im Kopf- und Halsbereich<sup>282</sup>. Es wird vermutet, dass es nach einem Alkoholentzug zur Zunahme der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten kommt<sup>283</sup>. Zudem ist der Tabak die häufigere Todesursache bei ehemaligen Patienten von Entziehungsheimen<sup>284</sup>. Wie aus zwei kontrollierten Studien hervorgeht<sup>283, 285</sup>, soll der Rauchstopp mit/oder ohne Nicotin-Präparaten keine nachteiligen Folgen auf das Trinkverhalten des ehemaligen Alkoholikers haben. In diesem Zusammenhang gibt es auch Hinweise, dass Nicotin-Präparate keine nachteiligen Auswirkungen auf einen gleichzeitig durchgeführten Alkoholentzug haben<sup>286</sup>.

- 1 Wald NJ, Hackshaw AK: Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Br Med Bull* 1996; 52: 3-11.
- 2 Giovino GA, Schooley MW, Zhu BP et al.: Surveillance for selected tobacco-use behaviours – United States, 1900-1994. *MMWR CDC Surveill Summ* 1994; 43: 1-43.
- 3 Haustein KO: Rauchen: Gesundheitswesen und Politik im Wechselspiel. *Z ärztl Fortb Qualsich* 1999; 93: 355-361.
- 4 Mackay JL: The fight against tobacco in developing countries. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 8-24.
- 5 Hoffmann D, Wynder EL: Aktives und passives Rauchen. In: Marquardt H, Schäfer SG: *Lehrbuch der Toxikologie*, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Wissenschaftsverlag, 1994; 589-605.
- 6 Anonym: Entschließung des 99. Deutschen Ärztetages 1996. *Dt Arztebl* 1997; 94: A-1664.
- 7 Anonym: Frei von Tabak. Ein Stufenprogramm zur Raucherberatung und Rauchertherapie in der Arztpraxis. Bundesärztekammer in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. 2. Aufl., Köln 1997.
- 8 Raw M, McNeill A, West R: Smoking Cessation Guidelines for Health Professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 5,1): S1-S19.
- 9 U. S. Department of Health and Human Services: Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Public Health Service 2000.
- 10 Peto R, Lopez AD, Boreham, Thun M, Heath jr C, Doll R: Mortality from smoking worldwide. *Br med Bull* 1996; 52: 12-21.
- 11 Drings P: Tumorerkrankungen als Folge des Rauchens. *Z ärztl Fortbild* 1995; 89: 447-458.
- 12 Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E: Comparison of cancer mortality trends in major European areas, 1960-89. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3: 145-206.
- 13 Statistisches Bundesamt: Voraussichtliche Straßenverkehrsunfallentwicklung 2000: 3 % weniger Getötete und 4 % weniger Verletzte. Mitteilung für die Presse. 21. Dezember 2000.
- 14 Welte R, König HH, Leidl R: The costs of health damage and productivity losses attributable to cigarette smoking in Germany. *Eur J Public Health* 2000; 10: 31-38.
- 15 Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R: Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321: 323-329.
- 16 American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. 4 (DSM-IV). Washington, American Psychiatric Association, 1994.
- 17 Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R et al.: Nicotine dependence versus smoking prevalence among countries and categories of smokers. *Tobacco Control* 1996; 5: 52-56.
- 18 Batra A, Fagerström KO: Neue Aspekte der Nikotinabhängigkeit und Raucherentwöhnung. *Sucht* 1997; 43: 277-282.
- 19 Fagerström KO, Schneider NG: Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159-182.
- 20 Baker F, Ainsworth SR, Dye JT et al.: Health risks associated with cigar smoking. *JAMA* 2000; 284: 735-740.
- 21 Pianezza ML, Sellers EM, Tyndal RF: Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998; 393: 750.
- 22 Clarke PBS: Tobacco smoking, genes and dopamine. *Lancet* 1998; 352: 84-85.
- 23 Spitz MR, Shi H, Yang F et al.: Case control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 35-63.
- 24 Schoberberger R, Kunze M: *Nikotinabhängigkeit: Diagnostik und Therapie*. Wien, New York: Springer Verlag, 1999.
- 25 Kraus L, Bauernfeind R: Repräsentativerhebung zum Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Deutschland 1997. *Sucht* 1998; 44 (Sonderheft): S3-S82.
- 26 Prochaska JO, DiClemente CC: Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51: 390-395.
- 27 Lancaster T, Stead LF: Individual behavioural counselling for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 28 Lancaster T, Stead LF: Self-help interventions for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- 29 Curry SJ, Wagner EH, Grothaus LC: Evaluation of intrinsic and extrinsic motivation interventions with a self-help smoking cessation program. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 318-324.
- 30 Flaxman J: Quitting smoking now or later: gradual, abrupt, immediate or delayed quitting. *Behav Ther* 1978; 9: 260-270.
- 31 Glasgow RE, Schaler L, O'Neill HK: Self-help books and amount of therapist contact in smoking cessation programs. *J Consult Clin Psychol* 1981; 49: 659-667.
- 32 Günther V, Gritsch S, Meise U: Smoking cessation – gradual or sudden stopping? *Drug Alcohol Depend* 1992; 29: 231-236.
- 33 Silagy C, Ketteridge S: Physician advice for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 34 Glynn TJ, Manley MW: How to help your patients to stop smoking. *A National Cancer Institute Manual for Physicians*. Washington: US Department of Health and Human Services, 1989.
- 35 Cummings SR, Coates TJ, Richard RJ et al.: Training physicians in counseling about smoking cessation. *Ann Intern Med* 1989; 110: 640-647.
- 36 Demers RY, Neale AV, Adams R, Trembath C, Herman SC: The impact of physicians' brief smoking cessation counseling. *J Fam Pract* 1990; 31: 625-629.
- 37 Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, van Vunakis H: Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *BMJ* 1984; 288: 1499-1503.
- 38 Mothersill KJ, McDowell I, Rosser W: Subject characteristics and long-term post-program smoking cessation. *Addict Behav* 1988; 13: 29-36.
- 39 Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R et al.: Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 1-8.
- 40 Page AR, Walters DJ, Schlegel RP, Best JA: Smoking cessation in family practice: the effects of advice and nicotine chewing gum prescription. *Addict Behav* 1986; 11: 443-446.
- 41 Porter AMW, McCullough DM: Counselling against cigarette smoking. *Practitioner* 1972; 209: 686-689.
- 42 Russell MAH, Wilson C, Taylor C, Baker CD: Effect of general practitioners' advice against smoking. *BMJ* 1979; 2: 231-235.
- 43 Slama K, Redman S, Perkins J, Reid ALA, Sanson-Fisher RW: The effectiveness of two smoking cessation programmes for use in general practice: a randomised clinical trial. *BMJ* 1990; 300: 1707-1709.
- 44 Stewart PJ, Rosser WW: The impact of routine advice on smoking cessation from family physicians. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 1051-1054.
- 45 Strecher VJ, O'Malley MS, Villagra VG et al.: Can residents be trained to counsel patients about quitting smoking? *J Gen Intern Med* 1991; 6: 9-17.
- 46 Thompson RS, Michnich ME, Friedlander L, Gilson B, Grothaus LC, Storer B: Effectiveness of smoking cessation interventions integrated into primary care practice. *Med Care* 1988; 26: 62-76.
- 47 Vetter NJ, Ford D: Smoking prevention among people aged 60 and over: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 1990; 19: 164-168.
- 48 Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NMH: 'Sick of smoking': evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust* 1990; 152: 518-521.
- 49 Cohen SJ, Stookey GK, Katz BP, Drook CA, Smith DM: Encouraging primary care physicians to help smokers quit. *Ann Intern Med* 1989; 110: 648-652.
- 50 Cummings SR, Richard RJ, Duncan CL et al.: Training physicians about smoking cessation: a controlled trial in private practice. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 482-489.
- 51 Imperial Cancer Research Fund General Practice Research Group: Randomised trial of nicotine patches in general practice: results at one year. *BMJ* 1994; 308: 1476-1477.

- 52 Gilbert JR, Wilson DMC, Singer J et al.: A family physician smoking cessation program: an evaluation of the role of follow-up visits. *Am J Prev Med* 1992; 8: 91-95.
- 53 Hamilton SB, Bornstein PH: Broad-spectrum behavioral approach to smoking cessation: effects of social support and paraprofessional training on the maintenance of treatment effects. *J Consult Clin Psychol* 1979; 47: 598-600.
- 54 Powell DR, McCann BS: The effects of a multiple treatment program and maintenance procedures on smoking cessation. *Prev Med* 1981; 10: 94-104.
- 55 Research Committee of the British Thoracic Society: Smoking cessation in patients: Two further studies by the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45: 835-840.
- 56 Richmond RL, Webster IW: A smoking cessation program for use in general practice. *Med J Aust* 1985; 142: 190-194.
- 57 Risser NL, Belcher DW: Adding spirometry, carbon monoxide, and pulmonary symptom results to smoking cessation counseling: a randomized trial. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 16-22.
- 58 Segnan N, Ponti A, Battista RN, Senore C, Rosso S, Shapiro SH, Aimar D: A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 239-246.
- 59 Wilson D, Wood G, Johnston N, Sicurella J: Randomized clinical trial of supportive follow-up for cigarette smokers in a family practice. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 127-129.
- 60 Rice VH, Stead LF: Nursing interventions for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- 61 Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD, DeBusk RF: Smoking cessation after acute myocardial infarction: Effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med* 1990; 113: 118-123.
- 62 Rice VH, Fox DH, Lepczyk M et al.: A comparison of nursing interventions for smoking cessation in adults with cardiovascular health problems. *Heart Lung* 1994; 23: 473-486.
- 63 Stead LF, Lancaster T: Group behaviour therapy programmes for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 64 Ginsberg D, Hall SM, Rosinski M: Partner support, psychological treatment, and nicotine gum in smoking treatment: an incremental study. *Int J Addict* 1992; 27: 503-514.
- 65 Batra A: Tabakabhängigkeit, Biologische und psychosoziale Entstehungsbedingungen und Therapiemöglichkeiten. Darmstadt: Steinkopff, 2000.
- 66 Hajek P, Stead LF: Aversive smoking for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 67 Miller LC, Schilling AF, Logan DL, Johnson RL: Potential hazards of rapid smoking as a technic for the modification of smoking behavior. *N Engl J Med* 1977; 297: 590-592.
- 68 Hymowitz N, Feuerman M, Hollander M, Frances RI: Smoking deterrence using silver acetate. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44: 113-114, 118.
- 69 Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, Dahl H: Effect of nicotine, silver acetate, and ordinary chewing gum in combination with group counselling on smoking cessation. *Thorax* 1990; 45: 831-834.
- 70 Malcolm R, Currey HS, Mitchell MA, Keil JE: Silver acetate gum as a deterrent to smoking. *Chest* 1986; 90: 107-111.
- 71 Morrow R, Nepps P, McIntosh M: Silver acetate mouth spray as an aid in smoking cessation: results of a double-blind trial. *J Am Board Fam Pract* 1993; 6: 353-357.
- 72 Lancaster T, Stead LF: Silver acetate for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- 73 MacHovec FJ, Man SC: Acupuncture and hypnosis compared: fifty-eight cases. *Am J Clin Hypn* 1978; 21: 45-47.
- 74 Pederson LL, Scrimgeour WG, Lefcoe NM: Variables of hypnosis which are related to success in a smoking withdrawal program. *Int J Clin Exp Hypn* 1979; 27: 14-20.
- 75 Schubert DK: Comparison of hypnotherapy with systematic relaxation in the treatment of cigarette habituation. *J Clin Psychol* 1983; 39: 198-202.
- 76 von Dedenroth TE: The use of hypnosis in 1000 cases of tobaccomaniacs. *Am J Clin Hypn* 1968; 10: 194-197.
- 77 Pederson LL, Scrimgeour WG, Lefcoe NM: Comparison of hypnosis plus counseling, counseling alone, and hypnosis alone in a community service smoking withdrawal program. *J Consult Clin Psychol* 1975; 43: 920.
- 78 Williams JM, Hall DW: Use of single session hypnosis for smoking cessation. *Addict Behav* 1988; 13: 205-208.
- 79 Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J, Ernst E: Hypnotherapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 80 Clavel F, Benhamou S, Company-Huertas A, Flamant R: Helping people to stop smoking: randomised comparison of groups being treated with acupuncture and nicotine gum with control group. *BMJ* 1985; 291: 1538-1539.
- 81 Cottraux JA, Harf R, Boissel J-P, Schbath J, Bouvard M, Gillet J: Smoking cessation with behaviour therapy or acupuncture: a controlled study. *Behav Res Ther* 1983; 21: 417-424.
- 82 Gillams J, Lewith GT, Machin D: Acupuncture and group therapy in stopping smoking. *Practitioner* 1984; 228: 341-344.
- 83 Labadie J-CI, Dones J-P, Gachie J-P, Fraeour P, Perchoc S, Huynh-Van-Thao J-P: Desintoxication tabagique: acupuncture et traitement medical: resultats compares à 1 an sur 130 cas. *Gaz Med France* 1983; 90: 2141-2147.
- 84 Lamontagne Y, Annable L, Gagnon MA: Acupuncture for smokers: lack of long-term therapeutic effect in a controlled study. *Can Med Assoc J* 1980; 122: 787-790.
- 85 Vandevenne A, Rempp M, Burghard G, Kuntzmann Y, Jung F: Etude de l'action spécifique de l'acupuncture dans la cure de sevrage tabagique. *Semin Hop Paris* 1985; 29: 2155-2160.
- 86 White AR, Rampes H, Ernst E: Acupuncture for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 87 Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB: The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. *JAMA* 1994; 271: 1940-1947.
- 88 Silagy C, Mant D, Fowler G, Lancaster T: Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- 89 Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M: Metaanalysis on efficacy of nicotine replacement therapy in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
- 90 Tang JL, Law M, Wald N: The effectiveness of nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking. *BMJ* 1994; 308: 21-26.
- 91 Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Barton SM: Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respir Med* 1991; 85: 155-157.
- 92 Hall SM, Munoz RF, Reus VI et al.: Mood management and nicotine gum in smoking treatment – a therapeutic contact and placebo-controlled study. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 1003-1009.
- 93 Harackiewicz JM, Blau LW, Sansone C, Epstein JA, Stuchell RN: Nicotine gum and self-help manuals in smoking cessation: an evaluation in a medical context. *Addict Behav* 1988; 13: 319-330.
- 94 Hughes JR, Gust SW, Keenan RM, Fenwick JW: Effect of dose on nicotine's reinforcing withdrawal-suppression and self reported effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252: 1175-1183.
- 95 Joseph AM, Norman SM, Ferry LH et al.: The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792-1798.
- 96 Killen ID, Fortmann SP, Davis L, Varady A: Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 663-672.
- 97 Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G: Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med* 1995; 24: 41-47.

- 98 Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ et al.: Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 749-752.
- 99 Hausteil KO: Pharmacotherapy of nicotine dependence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 273-290.
- 100 Stapleton JA, Russell MAH, Feyerabend C et al.: Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction* 1995; 90: 31-42.
- 101 Paoletti P, Fornai E, Maggiorelli F et al.: Importance of baseline cotinine plasma value in smoking cessation: results from a double blind study with nicotine patch. *Eur Respir J* 1996; 9: 643-651.
- 102 Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G et al.: Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1999; 13: 238-246.
- 103 Puska P, Korhonen HJ, Vartiainen E, Urjanheimo EL, Gustavsson G, Westin A: Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tobacco Control* 1995; 4: 231-235.
- 104 Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A: Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation. Randomized trial with six year follow up. *BMJ* 1999; 318: 285-288.
- 105 Benowitz NL, Kuyt F, Jacob III P: Circadian blood nicotine concentrations during cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 758-764.
- 106 Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L et al.: Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 23-28.
- 107 Gupta SK, Hwang SS, Causey D, Rolf CN, Gorsline J: Comparison of the nicotine pharmacokinetics of nicoderm (nicotine transdermal system) and half-hourly cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 985-989.
- 108 Ottervanger JP, Stricker BHC, Klomps HC: Transdermal nicotine. *JAMA* 1993; 269: 1939-1941.
- 109 Steinecker S: Biometrischer Bericht: NiKon-Studie, BZT – internal report, 1999.
- 110 Mahmarian JJ, Moyé LA, Nasser GA et al.: Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 125-130.
- 111 Allen SS, Hatsukami D, Gorsline J and the Transdermal Nicotine Study Group: Cholesterol changes in smoking cessation using the transdermal nicotine system. *Preventive Med* 1994; 23: 190-196.
- 112 Beiswanger BB, Fortmann S, Hughes J, Lichenstein E: A placebo controlled study assessing the safety and relative efficacy of two delivery rates of a new transdermal nicotine system. Protocol C-89-011-01. Report dated Jan 1991.
- 113 Fortmann S, Petty TL, Rennard S, Reysler L: A placebo-controlled study assessing the safety and efficacy of TTS (nicotine) in patients with coronary artery disease. Protocol C-90-005-00. Final report dated March 1991.
- 114 Glover ED, Hatsukami D, Heatley SH et al.: A placebo controlled study assessing the safety and relative efficacy of three delivery rates of a new transdermal nicotine system. Protocol C-89-010-01. Report dated Nov 1990.
- 115 Swan GE, Jack LM, Ward MM: Subgroups of smokers with different success rates after use of transdermal nicotine. *Addiction* 1997; 92: 207-218.
- 116 Transdermal Nicotine Study Group: Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 3133-3138.
- 117 WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring zu Nicotin (transdermale Pflaster) und Nicotinresinat (Kaugummi), 24. März 1998.
- 118 Batra A, Schupp PE, Buchkremer G: Die Behandlung von schwerabhängigen Rauchern mit Nikotinpflaster und Nikotinasenspray. In: Hausteil KO (Hrsg.): *Rauchen und Nikotin – Aktuelle Beiträge zur Raucherentwöhnung*. 1. Dt Nikotinkonferenz, Erfurt, 16. 5. 1998. Nürnberg: Verlag Perfusion GmbH, 1998: 49-58.
- 119 Blondal T, Franzon M, Westin A: A double-blind randomized trial of nicotine nasal spray as an aid in smoking cessation. *Eur Respir J* 1997a; 10: 1585-1590.
- 120 Miller LG: Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 90-108.
- 121 Hausteil KO: State of the Art – Smoking tobacco, microcirculatory changes and the role of nicotine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 76-85.
- 122 Hausteil KO: Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1999; 37: 417-427.
- 123 Areechon W, Punnotok I: Smoking cessation through the use of nicotine chewing gum: a double-blind trial in Thailand. *Clip Ther* 1988; 10: 183-186.
- 124 Campbell IA, Lyons E, Prescott R: Stopping smoking: Do nicotine chewing-gum and postal encouragement add to doctors' advice? *Practitioner* 1987; 231: 114-117.
- 125 Delahunt J, Curran JP: Effectiveness of negative practice and self-control techniques in the reduction of smoking behavior. *J Consult Clin Psychol* 1976; 44: 1002-1007.
- 126 Fagerström KO: A comparison of psychological and pharmacological treatment in smoking cessation. *J Behav Med* 1982; 5: 343-351.
- 127 Fagerström KO: Effects of nicotine chewing gum and follow-up appointments in physician-based smoking cessation. *Prev Med* 1984; 13: 517-527.
- 128 Fee WM, Stewart MJ: A controlled trial of nicotine chewing gum in a smoking withdrawal clinic. *Practitioner* 1982; 226: 148-151.
- 129 Fortmann SP, Killen JD: Nicotine gum and self help behavioral treatment for smoking relapse prevention results from a trial using population-based recruitment. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 460-468.
- 130 Gilbert JR, Wilson DM, Best JA et al.: Smoking cessation in primary care. A randomized controlled trial of nicotine-bearing chewing gum. *J Fam Pract* 1989; 28: 49-55.
- 131 Hall SM, Tunstall C, Rugg D, Jones R, Benowitz N: Nicotine gum and behavioral treatment in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 256-258.
- 132 Hall SM, Tunstall CD, Ginsberg D, Benowitz NL, Jones RT: Nicotine gum and behavioral treatment: a placebo controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 603-605.
- 133 Herrera N, Franco R, Herrera L, Partidas A, Rolando R, Fagerström KO: Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence. A double-blind placebo-controlled trial within a behavior modification support program. *Chest* 1995; 108: 447-451.
- 134 Hjalmarsen AI: Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *JAMA* 1984; 252: 2835-2838.
- 135 Hughes JR, Gust SW, Keenan RM, Fenwick JW, Healey ML: Nicotine vs placebo gum in general medical practice. *JAMA* 1989; 261: 1300-1305.
- 136 Killen ID, Fortmann SP, Newman B, Varady A: Evaluation of a treatment approach combining nicotine gum with self guided behavioral treatments for smoking relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58: 85-92.
- 137 Killen JD, Maccoby N, Taylor CB: Nicotine gum and self regulation training in smoking relapse prevention. *Behav Ther* 1984; 15: 234-248.
- 138 Marshall A, Raw M: Nicotine chewing gum in general practice: effect of follow up appointments. *BMJ* 1985; 290: 1397-1398.
- 139 McGovern PG, Lando HA: An assessment of nicotine gum as an adjunct to freedom from smoking cessation clinics. *Addict Behav* 1992; 17: 137-147.
- 140 Mori T, Shimao T, Yulchiro G, Namiki M, Hyachi T: A clinical trial of nicotine chewing gum for smoking cessation. Abstracts from the 8th World Conference on Tobacco and Health, 1992 Mar 30-Apr 3; Buenos Aires, Argentina, 428.
- 141 Schneider NG, Jarvik ME: Nicotine gum vs. placebo gum: comparisons of withdrawal symptoms and success rates. *NIDA Res Monogr* 1985; 53: 83-101.

- 142 Sutton S, Hallett R: Randomized trial of brief individual treatment for smoking using nicotine chewing gum in a workplace setting. *Am J Public Health* 1987; 77: 1210-1211.
- 143 Sutton S, Hallett R: Smoking intervention in the workplace using videotapes and nicotine chewing gum. *Prev Med* 1988; 17: 48-59.
- 144 Tonnesen P, Fryd V, Hansen M, Helsted J, Gunnarsen AR, Forchammer H, Stockner M: Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling in the cessation of smoking. *N Engl J Med* 1988; 318: 15-18.
- 145 Zelman DC, Brandon TH, Jorenby DE, Baker TB: Measures of affect and nicotine dependence predict differential response to smoking cessation treatments. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 943-952.
- 146 Blondal T: Controlled trial of nicotine polacrilex gum with supportive measures. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1818-1821.
- 147 Kornitzer M, Kittel F, Dramaix M, Bourdoux P: A double blind study of 2 mg versus 4 mg nicotine-gum in an industrial setting. *J Psychosom Res* 1987; 31: 171-176.
- 148 Puska P, Bjorkqvist S, Koskela K: Nicotine-containing chewing gum in smoking cessation: a double blind trial with half year follow-up. *Addict Behav* 1979; 4: 141-146.
- 149 Richmond R, Heather N: General Practitioner interventions for smoking cessation: past results and future prospects. *Behav Change* 1990; 7: 110-119.
- 150 Russell MAH, Metriman R, Stapleton J, Taylor W: Effect of nicotine chewing gum as an adjunct to general practitioner's advice against smoking. *BMJ* 1983; 287: 1782-1785.
- 151 Abelin T, Buehler A, Mullen P, Vesanen K, Irrhof PR: Controlled trial of transdermal nicotine patch in tobacco withdrawal. *Lancet* 1989; (1): 7-10.
- 152 Abelin T, Ehram R, Buhlen-Reichert A et al.: Effectiveness of a transdermal nicotine system in smoking cessation studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11: 205-214.
- 153 Ahluwalia CS, McNagny SE, Clark WS: Smoking cessation among inner-city African-Americans using the nicotine transdermal patch. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 1-8.
- 154 Buchkremer G, Bents H, Horstmann M, Opitz K, Tolle R: Combination of behavioral smoking cessation with transdermal nicotine substitution. *Addict Behav* 1989; 14: 229-238.
- 155 Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM: Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. *Respir Med* 1996; 90: 47-51.
- 156 Dale LC, Hurt RD, Offord KP, Lawson GM, Croghan IT, Schroeder DR: High-dose nicotine patch therapy - percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995; 274: 1353-1358.
- 157 Ehram RE, Buhlen A, Müller P, Mauli D, Schumacher PM, Howald H, Irrhof PR: Entwöhnung junger Raucher mit Hilfe eines transdermalen Nikotinpflasters. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1991; 80: 145-150.
- 158 Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE, Wetter DW, Smith SS, Baken TB: Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments. *Chest* 1994a; 105: 524-533.
- 159 Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, Pethica D, McNeill J: Double blind trial of a repeated transdermal treatment nicotine for relapsed smokers. *BMJ* 1995; 311: 363-366.
- 160 Huber D: Combined and separate treatment effects of nicotine chewing gum and self control method. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 461-462.
- 161 Hurt RD, Dale LC, Fredrickson PA et al.: Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up: one-year outcome and percentage of nicotine replacement. *JAMA* 1994; 271: 595-600.
- 162 Hurt RD, Lauger GG, Offord KP, Kottke TE, Dale LC: Nicotine-replacement therapy with use of a transdermal nicotine patch - a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1529-1537.
- 163 Jamrozik K, Fowler G, Vessey M, Wald N: Placebo controlled trial of nicotine chewing gum in general practice. *BMJ* 1984; 289: 794-797.
- 164 Jarvik ME, Schneider NG: Degree of addiction and effectiveness of nicotine gum therapy for smoking. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 790-791.
- 165 Jarvis MJ, Raw M, Russell MAH, Feyerabend C: Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. *BMJ* 1982; 285: 537-540.
- 166 Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, Dahl R: The effect of nicotine, silver acetate, and placebo chewing gum on the cessation of smoking. The influence of smoking type and nicotine dependence. *Int J Addict* 1991; 26: 1223-1231.
- 167 Jorenby DE, Smith SS, Fiore MC et al.: Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA* 1995; 274: 1347-1352.
- 168 Kenford SL, Fiore MC, Jorenby UE, Smith SS, Wetter D, Baker TB: Predicting smoking cessation: who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA* 1994; 271: 589-594.
- 169 Llivina ST, Marin Tuya D, Gonzalez Quintana J et al.: Treatment of smoking: a comparison between supportive therapy and therapy using support, nicotine chewing gum and behavior reinforcement. *Med Clin Barc* 1986; 87: 403-406.
- 170 Malcolm RE, Sillett RW, Turner JA, Ball KP: The use of nicotine chewing gum as an aid to stopping smoking. *Psychopharmacol Ser* 1980; 70: 295-296.
- 171 Nakamura M, Saito J, Oshima A, Miyamoto M, Matushita A, Endo S: Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation classes. *Proc. from the 7th World Conference on Tobacco and Health; 1990 Apr 1-5; Perth, Western Australia: 665.*
- 172 Nebot M, Cabezas C: Does nurse counseling or offer of nicotine gum improve the effectiveness of physician smoking-cessation advice? *Fam Pract Res J* 1992; 12: 263-270.
- 173 Richmond RL, Harris K, de Almeida Neto A: The transdermal nicotine patch: results of a randomised placebo-controlled trial. *Med J Aust* 1994; 161: 130-135.
- 174 Richmond RL, Kehoe L, Neto ACD, de Almeida Neto A: Effectiveness of a 24-hour transdermal nicotine patch in conjunction with a cognitive behavioral program: One year outcome. *Addiction* 1997; 92: 27-31.
- 175 Sachs DPL, Säwe U, Leischow SJ: Effectiveness of a 16-hour transdermal nicotine patch in a medical practice setting, without intensive group counselling. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1881-1890.
- 176 Sonderskov J, Olsen J, Sabroe S, Meillier L, Overvad K: Nicotine patches in smoking cessation: A randomized trial among over-the-counter customers in Denmark. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 309-318.
- 177 Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K, Säwe U: A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *N Engl J Med* 1991; 325: 311-315.
- 178 Westman EC, Levin ED, Rose JE: The nicotine patch in smoking cessation. A randomised trial with telephone-counseling. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1917-1923.
- 179 Hjalmarson AI, Franzen M, Westin A, Wiklund O: Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2567-2572.
- 180 Schneider NG, Olmstead R, Vaghaiwall Mody F, Doan K, Franzon M, Jarvik ME, Steinberg C: Efficacy of a nicotine nasal spray in smoking cessation: a placebo-controlled, double-blind trial. *Addiction* 1995; 90: 1671-1682.
- 181 Sutherland G, Stapleton JA, Russen MAH et al.: Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet* 1992; 340: 324-329.
- 182 Hjalmarson A, Nilsson F, Sjostrom L, Wiklund O: The nicotine inhaler in smoking cessation. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1721-1728.
- 183 Leischow SJ, Nilsson F, Franzon M, Hill A, Otte P, Merikle EP: Efficacy of the nicotine inhaler as an adjunct to smoking cessation. *Am J Health Behav* 1996; 20: 364-371.
- 184 Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F, Mody FV, Franzon M, Doan K: Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo controlled mal. *Addiction* 1996; 91: 1293-1306.
- 185 Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K, Jorgensen S, Nilsson F: A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993; 269: 1268-1271.
- 186 Wallström M, Sand L, Nilsson F, Hirsch JM: The long-term effect of nicotine on the oral mucosa. *Addiction* 1999; 94: 417-423.

- 187 Hughes JR, Stead LF, Lancaster T: Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 188 Ferry LH, Burchette RI: Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers [Abstract]. *J Addict Dis* 1994; 13: 249.
- 189 Ferry LH, Robbins AS, Scariati PD et al.: Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride [Abstract 2670]. *Circulation* 1992; 86 (Suppl 1): I-671.
- 190 Hayford KE, Patten CA, Rummans TA et al.: Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 173-178.
- 191 Hurt RD, Sachs DP, Glover ED et al.: A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
- 192 Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al.: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
- 193 Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, Frederick S, Triffleman E: Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 683-690.
- 194 Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D: A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035-2039.
- 195 Lancaster T, Stead LF: Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 196 Rose JE, Behm FM, Westman EC, Levin ED, Stein RM, Ripka GV: Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 86-99.
- 197 Rose JE, Behm FM, Westman EC: Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998; 6: 331-343.
- 198 Stead LF, Hughes JR: Lobeline for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 199 Farago I: Ergebnisse der Entwöhnung von 1125 Rauchern. Ein Beitrag zum Abhängigkeitsproblem von Nicotin. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1968; 102: 167-189.
- 200 Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL: Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 1999. Oxford: Update Software.
- 201 Appel D: Clonidine helps cigarette smokers stop smoking. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135 (Suppl): 354. Abstract.
- 202 Davison R, Kaplan K, Fintel D, Parker M, Anderson L, Haring O: The effect of clonidine on the cessation of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 265-267.
- 203 Franks P, Harp J, Bell B: Randomized, controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting. *JAMA* 1989; 262: 3011-3013.
- 204 Glassman AH, Stetner F, Walsh T, et al: Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine. *JAMA* 1988; 259: 2883-2886.
- 205 Grimaldi B, Demaria C, Loufrani E, Bang F, Geslin P, Lagrue G: Results of a controlled study of clonidine vs placebo for cessation of smoking. *Semin Hop Paris* 1987; 63: 3369-3370.
- 206 Hilleman DE, Mohiuddin SM, Malesker MA, Delcore MG, Sketch MH: Double-blind, placebo-controlled evaluation of transdermal clonidine in smoking cessation. *Chest* 1989; 96 (Suppl): 208.
- 207 Murray KM, Cappello C, Baez SA: Lack of efficacy of transdermal clonidine in a smoking cessation class. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139 (Suppl): 338. Abstract.
- 208 Prochazka AV, Petty TL, Nett L et al.: Transdermal clonidine reduced some withdrawal symptoms but did not increase smoking cessation. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2065-2069.
- 209 Villagra VG: Transdermal clonidine for smoking cessation: a randomized trial. *Clin Res* 1991; 39: 640. Abstract.
- 210 Wei H, Young D: Effect of clonidine on cigarette cessation and in the alleviation of withdrawal symptoms. *Br J Addict* 1988; 83: 1221-1226.
- 211 Cinciripini PM, Lapitsky L, Seay S, Wallfisch A, Meyer WJ 3rd, van Vunakis H: A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 182-191.
- 212 Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG: Comparison of fixed-dose transdermal nicotine, tapered-dose transdermal nicotine, and buspirone in smoking cessation. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 222-224.
- 213 Robinson MD, Pettice YL, Smith WA, Cederstrom EA, Sutherland DE, Davis H: Buspirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5: 1-9.
- 214 Schneider NG, Olmstead RE, Steinberg C, Sloan K, Daims RM, Brown HV: Efficacy of buspirone in smoking cessation: a placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 568-575.
- 215 West R, Hajek P, McNeill A: Effect of buspirone on cigarette withdrawal symptoms and short-term abstinence rates in a smokers clinic. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104: 91-96.
- 216 Borrelli B, Niaura R, Keuthen NJ et al.: Development of major depressive disorder during smoking-cessation treatment. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 534-538.
- 217 Borrelli B, Spring B, Niaura R, Kristeller J, Ockene JK, Keuthen NJ: Weight suppression and weight rebound in ex-smokers treated with fluoxetine. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 124-131.
- 218 Cornelius JR, Perkins KA, Salloum IM, Thase ME, Moss HB: Fluoxetine versus placebo to decrease the smoking of depressed alcoholic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 183-184.
- 219 Dalack GW, Glassman AH, Rivelli S, Covey L, Stetner F: Mood, major depression, and fluoxetine response in cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 398-403.
- 220 Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL: Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 373-376.
- 221 Heiligenstein JH, Beasley CM Jr, Potvin JH: Fluoxetine not associated with increased aggression in controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 277-280.
- 222 Hitsman B, Pingitore R, Spring B et al.: Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 547-554.
- 223 Murphy JK, Edwards NB, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL: Effects of doxepin on withdrawal symptoms in smoking cessation. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1353-1357.
- 224 Pomerleau OF, Pomerleau CS, Morrell EM, Lowenbergh JM: Effects of fluoxetine on weight gain and food intake in smokers who reduce nicotine intake. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16: 433-440.
- 225 Whelan AM, Davis SK: Doxepin in smoking cessation. *DICP* 1990; 24: 598-599.
- 226 Anonym: Fachinformation zu Zyban®: Darstellung der Eigenschaften von Bupropion (Glaxo-Wellcome), Stand Juni 2000. 5 S. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., Aulendorf.
- 227 Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter: Bupropion (Zyban®, sustained-release tablets): update. 2000; 10: 3-7.
- 228 Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston A, Ascher JA: A prospective safety surveillance study for Bupropion sustained-release in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 366-373.
- 229 Patten CA, Rummans TA, Croghan IT, Hurt RD, Hays JT: Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 436-441.
- 230 Humma LM, Swims MP: Bupropion mimics a transient ischemic attack. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 305-307.
- 231 Nunn-Thompson CL, Simon PA: Pharmacotherapy for smoking cessation. *Clin Pharm* 1989; 8: 710-720.
- 232 Rose G, Hamilton PJS: A randomised controlled trial of the effect on middle-aged men of advice to stop smoking. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32: 275-281.



- 233 Burt A, Thornley P, Illingworth D, White P, Shaw TRD, Turner R: Stopping smoking after myocardial infarction. *Lancet* 1974; 1: 304-306.
- 234 Manley MW, Epps RP, Glynn TJ: The clinician's role in promoting smoking cessation among clinic patients. *Med Clin North Am* 1992; 76: 477-494.
- 235 Hjermann I, Byre KV, Holme I, Leren P: Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981; 2: 1303-1310.
- 236 Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
- 237 World Health Organization, European Collaborative Group: Multifactorial trial in the prevention of coronary heart disease. II: Risk factor changes at two and four years. *Eur Heart J* 1982; 3: 184-190.
- 238 Bolinder G, Noren A, de Faire U, Waren U: Smokeless tobacco use and atherosclerosis: an ultrasonographic investigation of carotid intima media thickness in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1997; 132: 95-103.
- 239 Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients With Coronary Artery Disease: Nicotine Replacement Therapy for Patients with Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 989-995.
- 240 Tzivoni D, Keren A, Meyler S, Khoury Z, Lerer T, Brunel P: Cardiovascular safety of transdermal nicotine patches in patients with coronary artery disease who try to quit smoking. *Cardiovasc Drug Ther* 1998; 12: 239-244.
- 241 Anonym: Don't forget nicotine replacement therapy in smokers with cardiovascular disease. *Drugs Therap Perspect* 2000; 16: 4-6.
- 242 Breslau N, Fenn N, Peterson EL: Early smoking initiation and nicotine dependence in a cohort of young adults. *Drug Alcohol Depend* 1993; 33: 129-137.
- 243 Glassman AH: Cigarette smoking: Implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 546-553.
- 244 Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH: Smoking and Mental Illness. A Population-Based Prevalence Study. *JAMA* 2000; 284: 2606-2610.
- 245 Breslau N: Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics* 1995; 25: 95-101.
- 246 Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath AC, Eaves LJ, Kessler RC: Smoking and major depression: A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 36-43.
- 247 Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL: Depression and dynamics of smoking. *JAMA* 1990; 264: 1541-1545.
- 248 Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ: Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-year-olds. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1043-1047.
- 249 Lerman C, Audrain J, Orleans CT et al.: Investigation of mechanisms linking depressed mood to nicotine dependence. *Addict Behaviour* 1996; 21: 9-19.
- 250 McConnochie KM, Roghmann KJ: Breast feeding and maternal smoking as predictors of wheezing in children age 6 to 10 years. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 260-268.
- 251 Ershoff DH, Mullen PD, Quinn VP: A randomized trial of a serialized self-help smoking cessation program for pregnant women in an HMO. *Am J Public Health* 1989; 79: 182-187.
- 252 Hjalmarson AIM, Hahn L, Svanberg B: Stopping smoking in pregnancy: effect of a self-help manual in controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 260-264.
- 253 Sexton M, Hebel JR: A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA* 1984; 251: 911-915.
- 254 Windsor RA, Cutter G, Morris J et al.: The effectiveness of smoking cessation methods for smokers in public health maternity clinics: a randomized trial. *Am J Public Health* 1985; 75: 1389-1392.
- 255 Windsor RA, Lowe JB, Perkins LL et al.: Health education for pregnant smokers: its behavioral impact and cost benefit. *Am J Public Health* 1993; 83: 201-206.
- 256 Mayer JP, Hawkins B, Todd R: A randomized evaluation of smoking cessation interventions for pregnant women at a WIC clinic. *Am J Public Health* 1990; 80: 76-78.
- 257 Messimer SR, Hickner JM, Henry RC: A comparison of two antismoking interventions among pregnant women in eleven private primary care practices. *J Fam Pract* 1989; 28: 283-288.
- 258 Davis AL, Faust R, Ordentlich M: Self-help smoking cessation and maintenance programs: a comparative study with 12-month follow-up by the American Lung Association. *Am J Public Health* 1984; 74: 1212-1217.
- 259 Gritz ER, Berman BA, Bastani R, Wu M: A randomized trial of a self-help smoking cessation intervention in a nonvolunteer female population: testing the limits of the public health model. *Health Psychol* 1992; 11: 280-289.
- 260 Harackiewicz JM, Sansone C, Blair LW, Epstein JA, Manderlink G: Attributional processes in behavior change and maintenance: Smoking cessation and continued abstinence. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 372-378.
- 261 Hollis JF, Lichtenstein E, Vogt TM, Stevens VJ, Biglan A: Nurse-assisted counseling for smokers in primary care. *Ann Intern Med* 1993; 118: 521-525.
- 262 Janz NK, Becker MH, Kirscht JP, Eraker SA, Billi JE, Woolliscroft JO: Evaluation of a minimal-contact smoking cessation intervention in an outpatient setting. *Am J Public Health* 1987; 77: 805-809.
- 263 Pederson LL, Baldwin N, Lefcoe NM: Utility of behavioral self-help manuals in a minimal-contact smoking cessation program. *Int J Addict* 1981; 16: 1233-1239.
- 264 Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM: The effects of counseling on smoking cessation among patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Addict* 1991; 26: 107-119.
- 265 Rosser WW: The role of the family physician in smoking cessation. *Can Fam Physician* 1984; 30: 160-167.
- 266 Lackmann GM, Salzburger U, Tollner U, Chem M, Carmella SG, Hecht SS: Metabolites of a tobacco-specific carcinogen in urine of new-borns. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 459-465.
- 267 Cairns NJ, Wonnacott S: [3H](-)nicotine binding sites in fetal human brain. *Brain Res* 1988; 475: 1-7.
- 268 Kinney HC, O'Donnell TJ, Kriger P, White WF: Early developmental changes in [3H]nicotine binding in the human brainstem. *Neuroscience* 1993; 55: 1127-1138.
- 269 Wakschlag LS, Lahey BB, Loeber R, Green SM, Gordon RA, Leventhal BL: Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Arch Gen Psychiatr* 1997; 54: 670-676.
- 270 Oncken C: Nicotine replacement therapy during pregnancy. *Am J Health Behav* 1996; 20: 300-303.
- 271 Perkins KA: Weight gain following smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 1993; 61: 768-777.
- 272 Assali AR, Beigel Y, Schreiber R, Shafer Z, Fainaru M: Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. *Clin Cardiol* 1999; 22: 357-360.
- 273 Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP: Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism* 1999; 48: 804-808.
- 274 Eliasson B, Smith U: Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 145-152.
- 275 Froom P, Kristal-Boneh E, Melamed S, Gofer D, Benbassat J, Ribak J: Smoking cessation and body mass index of occupationally active men: the Israeli CORDIS Study. *Am J Public Health* 1999; 89: 718-722.
- 276 Mitchell SL, Perkins KA: Interaction of stress, smoking, and dietary restraint in women. *Physiol Behav* 1998; 64: 103-109.
- 277 Pirie PL, McBride CM, Hellerstedt WL et al.: Smoking cessation in women concerned about weight. *Am J Public Health* 1992; 82: 1238-1243.
- 278 Burnette MM, Meilahn E, Wing RR, Kuller LH: Smoking cessation, weight gain, and changes in cardiovascular risk factors during menopause: the Healthy Women Study. *Am J Public Health* 1998; 88: 93-96.

- 279 Danielsson T, Rossner S, Westin A: Open randomised trial of intermittent very low energy diet together with nicotine gum for stopping smoking in women who gained weight in previous attempts to quit. *BMJ* 1999; 319: 490-493; discussion 494.
- 280 Kawachi I, Troisi RJ, Rotnitzky AG, Coakley EH, Colditz GA: Can physical activity minimize weight gain in women after smoking cessation? *Am J Public Health* 1996; 86: 999-1004.
- 281 Alkoholkonsum in Deutschland 1998: Zahlen und Fakten. [www.SuchtReport.de/html/konsum/alkohol.htm](http://www.SuchtReport.de/html/konsum/alkohol.htm).
- 282 Miller NS, Gold MS: Comorbid cigarette and alcohol addiction: epidemiology and treatment. *J Addict Dis* 1998; 17: 55-66.
- 283 Bobo JK, McIlvain HE, Lando HA, Walker RD, Leed-Kelly A: Effect of smoking cessation counseling on recovery from alcoholism: findings from a randomized community intervention trial. *Addiction* 1998; 93: 877-887.
- 284 Hurt RD, Offord KP, Croghan IT: Mortality following inpatient addictions treatment: the role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA* 1996; 275: 1097-1103.
- 285 Hurt RD, Eberman KM, Croghan IT et al.: Nicotine dependence treatment during inpatient treatment for other addictions: a prospective intervention trial. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 867-872.
- 286 Saxon AJ, McGuffin R, Welker RD: An open trial of transdermal nicotine replacement therapy for smoking cessation among alcohol- and drug dependent inpatients. *J Subst Abuse Treat* 1997; 14: 333-337.

## Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen s. (1).

Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der »Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997« (2).

### 1. Gründe

Formaler Anlass und Grundlage für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind die Arzneimittel-Richtlinien, in deren Nr. 14 es heißt: »Es wird empfohlen, insbesondere die von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft erstellten und in »Arzneiverordnung in der Praxis« veröffentlichten Therapieempfehlungen in der jeweils aktuellen Fassung zu berücksichtigen.« Inhaltlich entspricht es zugleich der Grund- und Gründungsin-tention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

### 2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich, Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen »Endpunkte« (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbststän-

diges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

### 3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

### 4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Mitglieder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unterzeichnen eine Erklärung zur Unabhängigkeit von Interessenbindungen.

### 5. Träger/Finanzierung

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

### 6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützt sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (3), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren the-

rapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung einer Therapieempfehlung wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

### 7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Procedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein vom federführenden Autor erstelltes Erstmanuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, z. T. auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf dem seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten »Therapie-Symposium« der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Begutachtung und Abstimmung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.

### 8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für eine Therapieempfehlung steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt

eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden mit Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der AHCPR, der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie in den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemein-

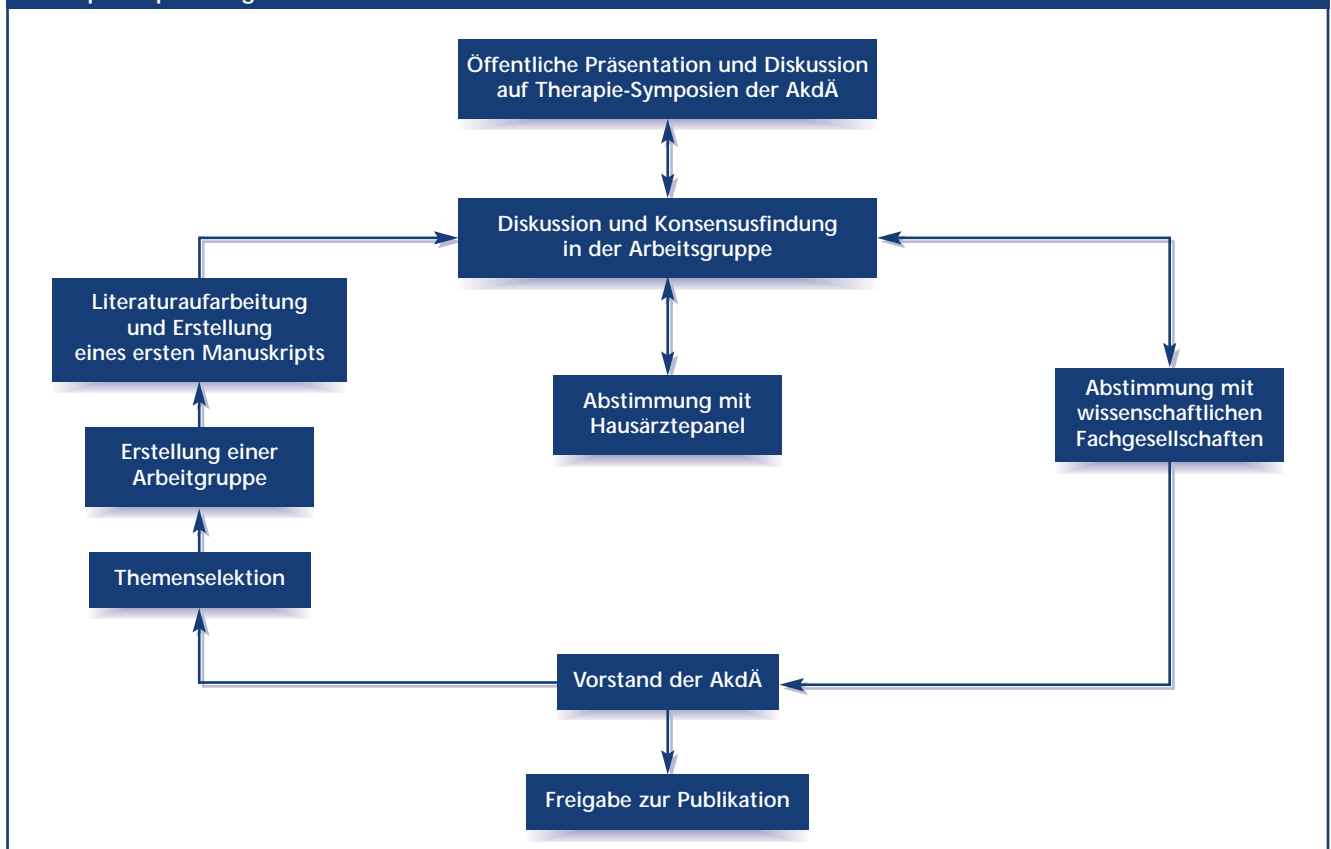
gültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen, Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (s. z. B. Empfehlungen der CPMP-Guidelines für die Demenz). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (s. Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (s. a. Punkt 2. und Seite 2 »Evidenz in der Medizin«). Die Limitie-

rung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, z. T. weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

## 9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotentiale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Hinsichtlich der Implementierung von Kosten-Nutzen-Analysen muss jedoch betont

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



werden, dass es für die meisten therapeutischen Interventionen bislang nur eine unzureichende Datenlage gibt, die eine sichere Abschätzung ökonomischer Konsequenzen kaum gestattet (4). Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass »mit Kosten-Nutzen-Analysen ... soziale und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt« werden, »die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind« (5).

### 10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

### 11. Aktualisierung

Eine zweijährliche Überarbeitung und Herausgabe der Empfehlungen wird angestrebt.

### 12. Abstimmungsprozess mit wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden inhaltlich abgestimmt mit der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, der Deutschen Gesellschaft für Nikotinforschung, der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde sowie dem WHO-Partnerschaftsprojekt Tabakabhängigkeit.

### 13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der **ausführlichen Evidenz-gestützten Therapieempfehlung** werden eine **Kurzfassung (Handlungsleitlinie)** »für den Praxisschreibetisch« und eine **Patienteninformation** erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) als

Overheadfolien für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Diese Intention wird unterstützt durch den bereits zitierten Hinweis in Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen gegen eine Gebühr erhalten (s. letzte Umschlagseite).

Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahezubringen.

### 14. Evaluation

Die Evaluierung von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 1997; 91 (4): 375-383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Arzteblatt 1997; 94: A-2154-2155.
3. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1989.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: SIGN Guidelines – An introduction to SIGN methodology for the development of evidence-based clinical guidelines, SIGN Publication Number 39, 1999.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart: F. Enke, 1993.

**Herausgeber**

Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft

**Redaktion**

Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft vertreten durch den Vorstand;

Prof. Dr. med. D. Höfler (v.i.S.d.P.),  
Prof. Dr. med. R. Lasek,  
J. D. Tiaden, Arzt und Apotheker

**Anschrift der Redaktion**

Geschäftsstelle der Arzneimittel-  
kommission der deutschen Ärzteschaft  
Postfach 41 01 25  
50861 Köln  
Telefon: 02 21 / 40 04 -517  
Telefax: 02 21 / 40 04 -539  
E-Mail: akdae@t-online.de  
www.akdae.de  
ISSN 0939-2017

**Realisation und Vertrieb**

nexus GmbH  
Krahkampweg 105  
40223 Düsseldorf  
Telefon: 02 11 / 905 35 86  
Telefax: 02 11 / 905 36 36

**Layout & Satz**

www.jentzschdesign.com  
Bergstraße 51  
53359 Rheinbach  
Telefon: 0 22 26 / 91 32 30  
Telefax: 0 22 26 / 91 32 32

© Arzneimittelkommission der deutschen  
Ärzteschaft, Köln 2001  
Die Therapieempfehlungen einschließlich  
Handlungsleitlinie sind urheberrechtlich  
geschützt. Jede Verwertung in anderen  
als in den gesetzlich zugelassenen Fällen  
bedarf der vorherigen Genehmigung  
der AkdÄ.

**Hinweis**

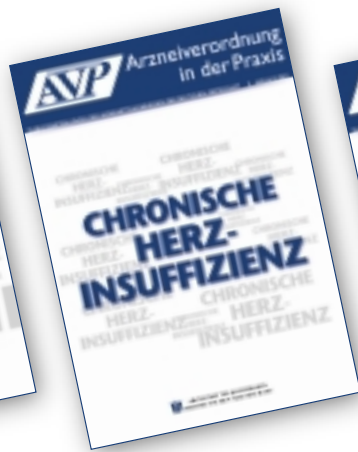
Die in den TE enthaltenen Dosie-  
rungsangaben sind Empfehlungen.  
Sie müssen dem einzelnen Patienten  
und seinem Zustand angepasst  
werden. Die angegebenen Dosie-  
rungen wurden sorgfältig überprüft.  
Da wir jedoch für die Richtigkeit  
dieser Angaben keine Gewähr über-  
nehmen, bitten wir Sie dringend,  
die Dosierungsempfehlungen der  
Hersteller zu beachten.



# AUS DER LEITLINIENARBEIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT



**EB**



**EB**



**EB**

## AKTUELL

Empfehlungen zur Therapie der Demenz, 2. Auflage

Empfehlungen zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, 2. Auflage

Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit

**EB** = Evidenzbasiert



Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie von Kreuzschmerzen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie von Angst- und Zwangsstörungen **EB**



Empfehlungen zur Therapie von akuten Atemwegsinfektionen **EB**



Empfehlungen zur Therapie von chronischen Kopf- und Gesichtsschmerzen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, 2. Auflage **EB**



Empfehlungen zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Insults **EB**



Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie **EB**



Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit **EB**



Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen **EB**



Empfehlungen zur Therapie der Depression **EB**

Die Therapieempfehlungen können zusammen mit dem Arzneimittelbulletin Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) gegen eine jährliche Schutzgebühr von derzeit DM 68,- (AiP/Studenten: DM 35,-) bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft abonniert werden. (Korrespondenzadresse siehe Impressum)