

FORTBILDUNG

Dampfen statt rauchen: Unschädliches Genussmittel?

Elektronische Zigaretten und kardiovaskuläres Risiko

Elektronische Zigaretten (E-Zigaretten; E-Zig) sind Batteriebetriebene Verdampfer, welche inhalierbare Aerosole erzeugen. Die Flüssigkeitsgemische (Liquids) bestehen hauptsächlich aus Trägersubstanzen (Propylenglykol und Glycerin), zu einem kleineren Teil aus Aromastoffen, Wasser und meistens auch Nikotin. Der Aufbau der E-Zig ist in Abbildung 1 erläutert (1). E-Zig sind aufgrund des Designs, der zahlreichen Aromastoffe und des günstigen Preises für Jugendliche und junge Erwachsene besonders attraktiv (Abb. 2).



PD Dr. med.
Macé M. Schuurmans
Zürich

+ Les cigarettes électroniques (e-cigarettes, E-Cig) sont des vaporisateurs fonctionnants par pile qui produisent des aérosols inhalables. Les mélanges liquides (liquids) se composent essentiellement de substances de support (propylène glycol et le glycérol), dans une moindre mesure de l'eau et des arômes et pour la plupart de la nicotine. La structure de l'e-cigarette est illustrée dans la Figure 1 (1). En raison du style, des nombreuses saveurs et du prix, les e-cigarettes sont particulièrement attrayantes pour les adolescents et les jeunes adultes (Fig. 2).

Die Hauptkonsumenten sind Jugendliche und junge Erwachsene (15–24 Jahre). Ein Mindestalter für den Erwerb dieser Produkte gibt es zurzeit nicht. In der Schweiz sind nur Nikotin-freie Produkte zum Verkauf zugelassen. Nikotin-haltige Produkte können z.B. übers Internet im Ausland bestellt und legal für den Eigengebrauch eingeführt werden. Nachfüllflaschen bis 150ml können so eingeführt werden und sind aufgrund der hohen Nikotindosis für Kleinkinder potentiell letal. Kindersicherungen fehlen meistens bei E-Zig und Nachfüllflaschen. Bei einer grossen Produktvariabilität sowie Fehlen von Standardisierung und Qualitätsnormen ist die wissenschaftliche Aufarbeitung der gesundheitlichen Auswirkungen dieser Produkte erschwert. Das

kardiovaskuläre Gesundheitsrisiko wird von drei Faktoren bestimmt (1): der Gerätetechnik (2), den Chemikalien der Liquids und (3) dem Nutzverhalten (2).

Die E-Zigaretten der ersten Generation sind Tabakzigaretten-ähnlich („Cigalike“) und gelten als Einsteigermodelle mit geringer Batteriespannung (Abbildung 1). E-Zig der zweiten Generation sind grösser, mit mehr Patronenvolumen und leistungsfähigeren aufladbaren Batterien (3). Das Heizelement erreicht höhere Temperaturen, wodurch pro Atemzug mehr Liquid verdampft und mehr Nikotin inhaliert wird. E-Zigaretten der dritten Generation bieten eine Vielzahl von Modifikationsmöglichkeiten („mods“; Advanced Personal Vaporizers), oftmals mit verstellbarem Verdampferwiderstand und Batteriespannung (3 bis 6 Volt). Die Flüssigkeitspatrone fasst meist ein grösseres Volumen, weshalb sie auch „tanks“ genannt werden. Bei E-Zig mit ≥ 4 Volt werden sehr hohe Verdampfertemperaturen erreicht, womit das Risiko einer oxidativen Pyrolyse der Trägersubstanzen steigt: Ab 280°C entstehen dann krebserzeugende Karbonyle (z.B. Formaldehyd, Acetaldehyd). Diese E-Zig sind in der Lage, ähnlich hohe Plasma-Nikotinspiegel zu erreichen wie bei der Tabakzigarette. Grundsätzlich ist der erforderliche Sog für die Inhalation des Aerosols stärker als bei der Tabakzigarette, was auch zu tieferen Inhalationen führt. Das Nutzerverhalten umfasst die Inhalationsdauer- und tiefe, die Wahl des Gerätes und der Geräteeinstellung, was

ABB. 1 Elektronische Zigaretten: Hauptbestandteile

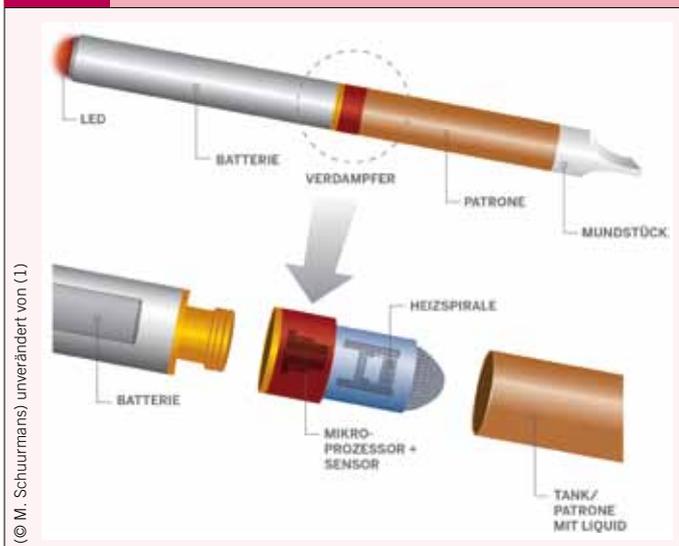


ABB. 2 E-Zigaretten und E-Zigarettenbestandteile in ansprechenden Farben und Designs



die Verdampfungstemperatur beeinflusst, die Anwendung von eigenen Gemischen etc. Mit E-Zig wird aus Neugier experimentiert, oft auch mit dem Ziel Rauchstopp oder Rauchreduktion. Häufig kommt es zur „Dual Consumption“ d.h. teils werden E-Zig, teils Tabakzigaretten konsumiert. Als Rauchstophhilfsmittel sind E-Zig aufgrund der bisherigen Datenlage (zwei randomisierte kontrollierte Studien) nicht erfolgreicher als Nikotineratzprodukte.

Das Rauchen von Tabakzigaretten hat multiple Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System, welches die Atherogenese fördert und kardiovaskuläre Ereignisse auslösen kann. Der Zigarettenrauch führt zum Endothelschaden, zur Bildung von Atheromen und hat einen prothrombotischen Effekt (4). Die negativen Auswirkungen des Tabakrauchens auf das kardiovaskuläre System werden mehrheitlich dem Nikotin und den Verbrennungsprodukten zugeschrieben, insbesondere Kohlenmonoxid und oxidativen Gasen. Die biochemischen und molekularen Mechanismen sind weitgehend bekannt, die übergeordneten kardiovaskulären Mechanismen sind vereinfacht in Abbildung 3 dargestellt (5).

Nikotin bindet an die nikotinischen cholinergen Rezeptoren im Gehirn und wirkt so sympathomimetisch. Nikotin stimuliert die Freisetzung von Katecholaminen und bewirkt eine Erhöhung von Herzfrequenz, Blutdruck und myokardialer Kontraktilität. Dies führt zur Erhöhung der myokardialen Arbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Nikotin bewirkt eine Vasokonstriktion durch die Wirkung auf alpha-adrenerge Rezeptoren und durch eine provozierte Endotheldysfunktion. Diese Effekte führen zu einer Verminderung der koronaren und zerebralen Durchblutung (4).

Bei E-Zig finden keine Verbrennungsprozesse statt, sodass Kohlenmonoxid und oxidative Gase nicht im gleichen Ausmass entstehen. Man spricht daher auch nicht vom „Rauchen“ sondern von „Dampfen“, „Vapen“ oder „Vaping“ (abgeleitet von Vapor). Das Fehlen des Verbrennungsprozesses ist das Hauptargument für die vermutete reduzierte Schädlichkeit der E-Zig.

Bei der Nutzen/Risiko-Beurteilung von E-Zig sollten uns die absoluten Sicherheitsdaten des Produktes (intrinsische Toxizität) mehr interessieren als die relative Sicherheit, d.h. die Schadensreduktion im Vergleich zum Tabakrauchen (relative Toxizität). Dies insbesondere, weil es zu wenig Daten gibt zur Wirksamkeit der E-Zig

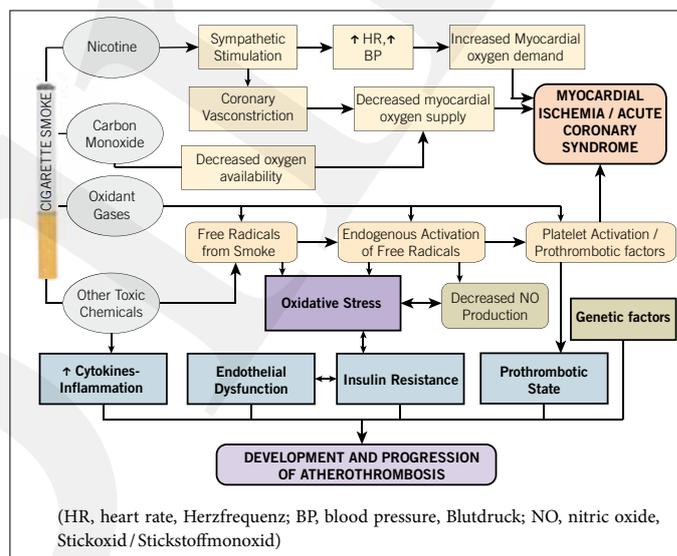


Abb. 3: Übersicht über die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen von Tabakzigarettenrauch und Nikotin bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen.

als Rauchstophhilfsmittel und zu dem häufigen Phänomen der Dual Consumption. Es ist bekannt, dass auch ein sehr geringer Tabakzigarettenkonsum (1–4 Zig/Tag) mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Auch gilt es, die absolute Sicherheit zu kennen, wenn Kinder und Jugendliche diese Produkte konsumieren. Bisher sind lediglich zwei randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der E-Zig als Rauchstophhilfsmittel publiziert (6,7): In beiden Studien war der biochemisch verifizierte Rauchstopp in <10% der Probanden nach 6–12 Monaten festzustellen und in einer der Studien nicht signifikant besser als Nikotinpflaster. Das sind bescheidene Erfolgsraten im Vergleich zu Erfolgsraten von registrierten Rauchstophmedikamenten (4).

Für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos von E-Zig sind das inhalierte Nikotin, die Karbonyle und die Partikel von Bedeutung. E-Zig der dritten Generation erreichen weniger rasch vergleichbar hohe Nikotinplasmaspiegel wie Tabakzigaretten. Viele der bisherigen Studien wurden mit E-Zig der ersten und zweiten Generationen

durchgeführt, welche niedrigere Nikotin- und Schadstoffkonzentrationen aufweisen.

Die grössten Bedenken, welche man im Zusammenhang mit dem Nikotin in der E-Zig-Anwendung hat, beziehen sich auf das Suchtpotential, d.h. die Fortführung und Unterhaltung der Nikotinabhängigkeit bei einem Tabakraucher, welcher zur E-Zig wechselt. Für den Nichtraucher könnte die E-Zig den Einstieg in die Nikotinabhängigkeit bedeuten.

Abgesehen von der Suchtproblematik hat Nikotin gesundheitliche Wirkungen, welche das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Dabei scheint die Applikationsform (orale, transkutane oder inhalative Anwendung) einen Einfluss auf die Stärke dieser organspezifischen Effekte zu haben. Von grosser Bedeutung ist die vermehrte Katecholamin-Ausschüttung durch Nikotin (Aktivierung des Sympathikus): Hämodynamische Effekte, Veränderungen des Lipidprofils, Endotheldysfunktion und Insulin-Resistenz (3). Nikotin zeigt in vitro und im Tierversuch eine Hemmung der Apoptose und eine Verstärkung der Angiogenese, welche die Arterioskleroseentstehung fördern könnten (8,9). Eine Erhöhung der Herzfrequenz wurde nach Anwendung von Nikotin-haltigen E-Zig bei Tabakrauchern nach einer rauchfreien Nacht beobachtet (6). Die kurzzeitige Anwendung von E-Zig ist mit einem geringen Anstieg des diastolischen Blutdrucks assoziiert, ohne Nachweis einer diastolischen Dysfunktion oder reduzierten koronaren Flussreserve (10).

Allerdings wurden diese Untersuchungen noch nicht mit E-Zig der dritten Generation durchgeführt. Die diastolische Blutdruckerhöhung wurde auch in anderen Studien dokumentiert (3). Die Folgen einer langfristigen Inhalation von Nikotin mittels E-Zig über Monate oder Jahre sind nicht bekannt. In einem noch unpublizierten Tierexperiment wurden kürzlich Mäuse E-Zig-Aerosol mit und ohne Nikotin über mehrere Wochen exponiert, wobei Emphysem-typische histologische Veränderungen ausschliesslich bei den Nikotin-exponierten Mäusen nachweisbar waren (Robert Foroniy, CHEST meeting, Montreal 2015). Für die möglichen Auswirkungen auf die Lungengesundheit sind auch die Aerosol-Bestandteile Formaldehyd und Acetaldehyd (beides karzinogen), Acrolein (irritative und oxidierende Wirkung im respiratorischen Epithel) sowie Diacyl, ein bekannter Auslöser der Popcorn-Lungenkrankheit, zu beachten. Die hohe Batteriespannung der E-Zig begünstigt die Entstehung dieser krebserregenden Substanzen durch pyrolytische Prozesse aus den Trägersubstanzen, weshalb manche Experten eine Begrenzung der Batteriespannung auf 3 Volt empfehlen.

Erfahrungen mit Langzeitanwendungen von Nikotinersatzprodukten über Monate und mehrere Jahre gibt es, ohne dass man relevante Nebenwirkungen bei oraler oder transkutaner Anwendung feststellte. Eine gute Verträglichkeit von Nikotinersatzprodukten ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bis zu 12 Wochen dokumentiert (11). Langzeiterfahrungen mit oraler Aufnahme von Nikotin gibt es mit „Snus“, einem Tabakprodukt in Pulverform zur oralen Anwendung, welches in Skandinavien sehr verbreitet ist. Die meisten Studien berichten von einem sehr kleinen kardiovaskulären Risiko, insbesondere wenn man es mit Tabakzigarettenrauchern vergleicht: Eine gepoolte Analyse zeigte kein signifikant erhöhtes Myokardinfarktisiko. Allerdings zeigte eine kürzliche Studie, dass die Einstellung der Snus-Anwendung bei einem Myokardinfarkt wesentlich die Mortalität nach dem Ereignis reduziert im Vergleich zu denjenigen, welche das Snus weiterverwendeten (12). Dies könnte auf einen schädlichen Einfluss von Snus bei Patienten mit koronarer

Herzkrankheit hinweisen. Obwohl die negativen kardiovaskulären Auswirkungen des Nikotins von E-Zig nach kurzer Anwendungszeit nicht ganz vernachlässigbar sind, erscheinen sie deutlich weniger ausgeprägt zu sein als diejenigen, welche beim Tabakzigarettenrauchen feststellbar sind (12).

Die Erforschung der kardiovaskulären Effekte von E-Zig ist noch sehr unvollständig und grössere qualitativ gute Studien fehlen gänzlich. Aufgrund kleinerer hier nicht speziell erwähnter Studien erscheint es möglich, dass in ein paar Jahren ähnliche pathogenetische Mechanismen wie bei Tabakzigaretten beschrieben sind und hoffentlich auch erste Langzeituntersuchungen bekannt sein werden. Als erschwerend bei der Erforschung dieser Aspekte könnte sich dabei erweisen, dass es aufgrund bisheriger Erfahrungen nur einem relativ geringen Anteil der Rauchenden gelingt, längerfristig nur E-Zigaretten zu konsumieren, d.h. rauchfrei zu bleiben! Mit zunehmenden Erkenntnissen über die Auswirkungen der E-Zig ist es auch möglich, dass die Produkte qualitativ verbessert und auch die Zusammensetzung der Liquids verbessert wird, sodass das Sicherheitsprofil des Produktes besser ausfällt als hier beschrieben. Das wäre ein wünschbarer Trend, weil man davon ausgehen muss, dass die globale Verbreitung von E-Zig sich in den kommenden Jahren fortsetzen wird. Die American Heart Association schlägt den Klinikern vor, den Patienten E-Zig nicht als erste Wahl für einen Rauchstopp zu empfehlen (12).

PD Dr. med. Macé M. Schuurmans

Oberarzt, Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich
Mace.schuurmans@usz.ch

Verdankungen: Dr. Aju Pazhenkottil und Dr. Rainer Kaelin möchte ich für die Durchsicht des Manuskripts und die Anregungen danken.

+ Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ E-Zigaretten sind nicht wirksamer als Nikotinersatz-Medikamente für den Rauchstopp
- ◆ Gesundheitliche Auswirkungen sind nur bei Kurzzeit-Anwendung bekannt
- ◆ Förderung der Nikotinabhängigkeit und diastolische Blutdruckerhöhung sind beschriebene Folgen; Progression von Arteriosklerose ist wahrscheinlich aufgrund des Nikotingehalts

Messages à retenir

- ◆ Les e-cigarettes ne sont pas plus efficaces pour le sevrage tabagique que les médicaments de remplacement de la nicotine
- ◆ Les effets sur la santé ne sont connus que pour une utilisation à court terme
- ◆ La promotion de la dépendance à la nicotine ainsi que l'augmentation de la pression sanguine diastolique sont des conséquences décrites; la progression de l'athérosclérose est probable due à la teneur en nicotine

Literatur:

1. Schuurmans MM. Elektronische Zigaretten: Lifestyle Gadget oder Hilfsmittel zum Rauchstopp? Praxis (Bern 1994). 2015 Jul 1;104(14):733-7.
2. Schober W, Fromme E. E-Zigaretten und E-Shishas: Welche Faktoren gefährden die Gesundheit? Deutsches Krebsforschungszentrum. http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/AdWfP/AdWfP_Risikofaktoren_E-Zig_web.pdf
3. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes. J Am Coll Cardiol. 2015 Sep 22;66(12):1378-91.
4. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. Eur Heart J. 2013 Nov;34(42):3259-67.
5. Salahuddin S, Prabhakaran D, Roy A. Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. Glob Heart. 2012 Jul;7(2):113-20.
6. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. PLoS One. 2013 Jun 24;8(6):e66317
7. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1629-37
8. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, et al. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. Nat Med. 2001 Jul;7(7):833-9
9. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2011 Apr;215(2):281-3
10. Przyklenk K. Nicotine exacerbates postischemic contractile dysfunction of 'stunned' myocardium in the canine model. Possible role of free radicals. Circulation. 1994 Mar;89(3):1272-8111
11. Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. Tob Control. 2005 Dec;14(6):416-21
12. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl et al.; Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2014 Oct 14;130(16):1418-36