

Rauchstopp und COPD

Gute Abstinenzraten durch Kombination aus Beratung und Pharmakotherapie

Am Clinical-Year-in-Review-Symposium anlässlich des Kongresses der European Respiratory Society (ERS) 2012 in Wien wurden diverse Studien diskutiert, die sich mit dem Rauchverzicht speziell von COPD-Patienten und unter Einsatz von First-Line-Medikamenten wie Nikotinersatzpräparaten, Vareniclin und Bupropion sowie begleitender Beratung befasst haben. Eine jetzt im «European Respiratory Review» erschienene Übersichtsarbeit hat die Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst und neben Daten zu einem neuen Nikotinersatzmunspray auch die Effekte von Vareniclin bei Langzeit-Nikotinersatz-Anwendern sowie mögliche ernste Nebenwirkungen dieser Substanz erörtert.

EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW

Unter Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) nimmt die Anzahl der Raucher über die Zeit zwar mit der Schwere der Erkrankung ab, sie liegt aber dennoch auf hohem Niveau (55–77% Raucher bei milder, 38–51% bei schwerer COPD). Viele der Patienten mit schweren COPD-Symptomen wollen mit dem Rauchen aufhören, benötigen dazu aber entsprechende Unterstützung. Zu den Möglichkeiten der therapeutischen Einflussnahme auf den Rauchverzicht sind mehrere qualitativ hochstehende Metaanalysen, unter anderem seitens der Cochrane Library und der Agency for Healthcare Policy and Research (AHCPR) oder auch die Leitlinien des National Institute for Clinical Excellence, ausgewertet und publiziert worden. Als Erstlinienmedikamente für den Rauchstopp mit nachgewiesener Wirksamkeit bei zwei- bis dreimonatiger Anwendung gelten neben Präparaten zur Nikotinersatztherapie (NRT) die Substanzen Vareniclin (Champix®) und Bupropion «sustained release» (SR, Zyban®) (Tabelle 1). In Kombination mit entsprechender Beratung konnten sich diese Pharmaka auch bei den sich häufig nur schwer vom Rauchen lossagenden COPD-Patienten als wirkungsvoll erweisen.

Rauchstoppberatung

Der Erfolg einer beratenden Unterstützung von aufhörwilligen Rauchern auf dem Weg zur Abstinenz ist abhängig von der Länge und der Anzahl der einzelnen Sitzungen. Optimal könnten vier (oder mehr) Termine à 10 bis 15 Minuten während der ersten drei Monate nach dem letzten Rauchtag sein (nach 1–2, 3–4, 6 und 10–12 Wochen). Eine schwedische Studie untersuchte den Effekt einer intensivierten Beratung (Hospitalisation für 11 Tage,

1-stündige tägliche Gespräche mit speziell ausgebildetem Pflegepersonal sowie Lernprogramme; danach wöchentliche telefonische Beratung) in Kombination mit NRT bei COPD-Patienten, die das Rauchen aufgeben wollten. Gegenüber der Kontrollgruppe, in der nach einem Jahr noch 7 Prozent beim Rauchverzicht geblieben waren, erreichten die hospitalisierten Patienten eine relativ hohe Abstinenzrate von 52 Prozent (durchschnittlich 25–35% über alle Raucher). Dies unterstreicht nach Ansicht des Autors die Notwendigkeit, das Mass an unterstützenden Interventionen für einen dauerhaft erfolgreichen Rauchverzicht bei COPD-Patienten zu überdenken.

Nikotinersatztherapie

Die bestdokumentierten und ältesten Medikamente für den Rauchstopp sind NRT-Präparate in verschiedenen Darreichungsformen wie Pflaster, Kaugummi, Inhalations-/Nasen-/Mundspray oder (Lutsch-)Tablette. Sie werden für 6 bis 12 Wochen in parallel zur Abnahme von Entzugssymptomen zunehmend geringerer Dosis eingesetzt und erzielen Einjahreserfolgsraten von durchschnittlich 27 Prozent (Anstieg der Abstinenzrate vs. Placebo ca. 50–70%). Der Effekt der NRT hat sich als von begleitender Beratung unabhängig erwiesen.

Neues Mundspray

Für ein neues Nikotinmunspray konnten in einer aktuelleren Studie Vorteile gegenüber anderen NRT-Darreichungsformen beobachtet werden, wie etwa eine schnellere Nikotinaufnahme und eine raschere Linderung des Verlangens sowie eine gegenüber Placebo (5,6%) höhere Einjahreserfolgsrate von 13,8 Prozent.

COPD und NRT

Die NRT konnte in einer doppelblinden Studie aus Dänemark an COPD-Patienten, bei denen sublinguales Nikotin in Kombination mit einer begleitenden Beratung unterschiedlicher Intensität zum Einsatz kam, ihre Langzeiteffektivität unter Beweis stellen (Tabelle 2). Die Abstinenzraten waren zu den untersuchten Zeitpunkten (nach 6 und 12 Monaten) höher als mit Placebo, und es zeigten sich keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Intensität

Merksätze

- ❖ Eine optimale Unterstützung beim Rauchverzicht sollte heutzutage aus einem adäquaten, entweder individuellen oder in der Gruppe angebotenen Betreuungsprogramm in Kombination mit einem Erstlinienmedikament für den Rauchstopp (NRT in 2 Darreichungsformen, Vareniclin oder Bupropion für 3 Monate) bestehen.
- ❖ Kommt es zum Rückfall, sollte eine neuerliche Therapie angeboten werden.
- ❖ COPD-Patienten benötigen mehr Hilfestellung als Raucher ohne Begleiterkrankungen.
- ❖ Als kosteneffektive Massnahmen, die das Nachlassen der Lungenfunktion sowie die Morbidität und Mortalität reduzieren, sollten Interventionen zum Rauchstopp höchste Priorität geniessen.

Tabelle 1:

Erstlinienmedikamente zur Unterstützung des Rauchverzehs (Einjahresabstinenzraten) gemäss amerikanischen Leitlinien

	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)	Abstinenzrate (%)
Plazebo	1.0	13.8
Monotherapie		
Vareniclin	3.1 (2.5–3.8)	33.2
hoch dosiertes Nikotinplaster	2.3 (1.7–3.0)	26.5
Nikotinkaugummi (< 14 Wochen)	2.2 (1.5–3.2)	26.1
Bupropion SR	2.0 (1.8–2.2)	24.2
Kombinationstherapie		
Pflaster plus ad lib. NRT	3.6 (2.5–5.2)	36.5
Pflaster plus Bupropion SR	2.5 (1.9–3.4)	28.9
Pflaster plus Inhaler	2.2 (1.3–3.6)	25.8

Tabelle 2:

Doppelblinde, plazebokontrollierte, randomisierte Rauchstoppstudien an COPD-Patienten

Medikation	Anzahl Patienten	FEV ₁ % pred	12-Monats-Abstinenzrate	
			aktiv	Plazebo
Vareniclin	505	70	18.6	5.6
Bupropion SR	404	72	10	8
NRT	370	56	14	5

FEV₁: forcierte Einsekundenkapazität; % pred: vorhergesagter Prozentwert.
NRT: Nikotinersatztherapie

der parallel erfolgten verhaltenstherapeutischen Beratung oder des vorausgegangenen täglichen Zigarettenkonsums. Die Erfolgsraten bewegten sich in der gleichen Grössenordnung wie bei gesunden Rauchern, und die Nikotinabstinenz verbesserte die Resultate des SGRQ-(St.-George’s-Respiratory-Questionnaire-)Scores.

Langzeit-NRT

Etwa 5 bis 10 Prozent der Rauchabstinentler verwenden Nikotinkaugummi für länger als ein Jahr und haben dann Schwierigkeiten, damit wieder aufzuhören. Der Autor dieses Reviews konnte in einer doppelblinden Studie zeigen, dass eine dreimonatige Gabe von Vareniclin als unterstützende Massnahme, kombiniert mit einer Rauchstoppberatung, Extra Rauchern die Beendigung eines Langzeit-NRT-Gebrauchs erleichtern kann (Abbildung).

Vareniclin

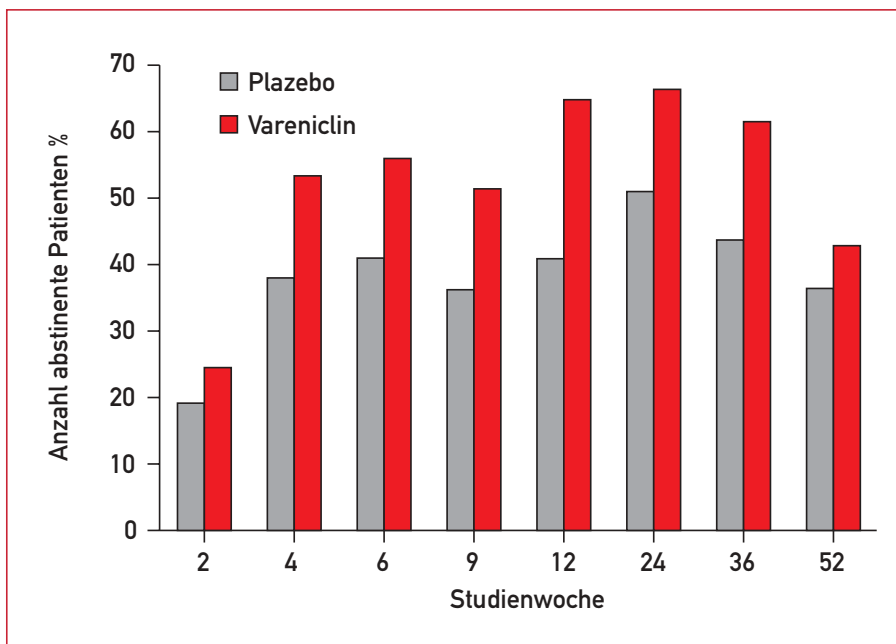
Vareniclin bindet an und wirkt direkt auf spezifische Nikotinrezeptoren im zentralen Nervensystem. Im Gegensatz zur NRT kann die Substanz als Tablette eingenommen werden. Unter Einsatz von Vareniclin und begleitender Beratung sind die Langzeitabstinenzraten bei Personen, die mit dem Rauchen aufhören, etwa 2- bis 3-mal höher, als wenn keinerlei Medikamente zu Hilfe genommen werden. Die in den meisten Studien ermittelte durchschnittliche Einjahreserfolgsrate liegt bei 33 Prozent, was einem relativen Anstieg der Abstinenzrate gegenüber Plazebo um 127 Prozent entspricht.

In einer doppelblinden, multinationalen Studie konnte auch an Patienten mit milder bis moderater COPD (n = 504) gezeigt werden, dass eine dreimonatige Vareniclinbehandlung, der sich ein 40-wöchiger Follow-up anschliesst, die

Abstinenzraten in einem Zeitraum von 9 bis 52 Wochen nach dem Rauchstopp gegenüber Plazebo signifikant erhöht (18,6 vs. 5,6%; Odds Ratio [OR]: 4,04; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 2,13–7,67; p < 0,0001) (Tabelle 2). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Vareniclin waren Übelkeit, Albträume, Infektionen der oberen Atemwege und Schlaflosigkeit. Ernste unerwünschte Wirkungen waren in dieser Studie in beiden Armen nur selten aufgetreten.

Ernste Nebenwirkungen

In der Vergangenheit ist in einigen Untersuchungen über ein Auftreten von Depressionen, suizidalem Verhalten und Herzinfarkten unter Vareniclin berichtet worden, und eine bestehende Depression ist eine relative Kontraindikation. Ob diese Nebenwirkungen tatsächlich im kausalen Zusammenhang mit der Einnahme dieser Substanz stehen, ist jedoch unklar. Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass als häufigste Nebenwirkung unter Vareniclin Übelkeit auftritt, die überwiegend nur leicht oder moderat ausgeprägt ist und sich mit zunehmender Einnahmedauer weiter abschwächt. Die Auswertung umfangreicher Daten von insgesamt 86 660 Patienten im Alter zwischen 18 und 95 Jahren, denen in Praxen der allgemeinen Grundversorgung in Grossbritannien im Zeitraum zwischen September 2006 und Mai 2008 zum Abgewöhnen des Rauchens entweder eine NRT (n = 63 265), Vareniclin (n = 10 973) oder Bupropion (n = 6422) verschrieben worden war, hat jedoch keine klaren Belege für einen Zusammenhang zwischen der Vareniclin-einnahme und einem erhöhten Risiko für Selbsttötung, suizidale Gedanken oder Depressionen geliefert, wenn auch eine mögliche Verdoppelung des Risikos für versuchten oder fatalen Suizid unter Vareniclin statistisch nicht auszuschliessen war. Eine neue Metaanalyse über sämtliche bis anhin veröffentlichte Studien hat speziell die unter Einnahme von Vareniclin aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisse unter die Lupe genommen; dabei ergab sich mit dem Medikament ebenfalls keine signifikante Zunahme der Häufigkeit. Eine detaillierte Zusammenstellung der Nebenwirkungen von Vareniclin kann auf der Website der amerikanischen Food



Raten (7-Tage-Punktprävalenz) der Beendigung des Nikotinersatztherapie-Langzeitgebrauchs bei Patienten in der Placebo- und der Vareniclingruppe in den Wochen 2 bis 22, verifiziert durch ausgeatmetes Kohlenmonoxid (mit Ausnahme von Woche 36, in der eine Telefonvisite stattfand) (modifiziert nach Hajek P et al., JAMA 1988; 260: 1593–1596)

and Drug Administration (FDA, www.fda.gov) abgerufen werden.

Kontroll- und Sekundäranalysen von Studiendaten zu Vareniclin weisen zwar gewisse Widersprüche auf, jedoch lässt sich insgesamt eine mögliche Verbindung zwischen Vareniclin und dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen inklusive ernster psychiatrischer oder kardiovaskulärer Ereignisse nicht gänzlich ausschliessen. Alles in allem gilt Vareniclin jedoch als effektivstes Medikament zur Unterstützung des Rauchstopps und wird in mehreren Leitlinien als Mittel der ersten Wahl für COPD-Patienten empfohlen, die mit dem Rauchen aufhören wollen.

Bupropion

Bupropion SR ist ein älteres Antidepressivum, das seinen Effekt auf die Rauchabstinenz unabhängig von seiner antidepressiven Wirkung entfaltet. Die Kombination von Bupropion SR und NRT ist effektiver als die jeweilige Alleinbehandlung. Die durchschnittliche Einjahreserfolgsrate unter Bupropion SR liegt in den meisten Studien bei 24 Prozent, entsprechend einem relativen Anstieg der Abstinenzrate um etwa 69 Prozent. Insbesondere bei COPD-Patienten hat die Substanz ihre Wirksamkeit nachgewiesen (Tabelle 2).

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit, als ernste Nebenwirkungen kommen Krampfanfälle (0,1%) und allergische Reaktionen (1–2%) vor. Bupropion gilt als gleichermaßen effektiv wie NRT, verglichen mit Vareniclin und NRT bestehen allerdings mehr ernste Nebenwirkungen und mehr Kontraindikationen.

Lung Health Study

Als ein Modellbeispiel einer Rauchstoppstudie gilt die Lung Health Study (LHS) I, eine randomisierte Multizenterstudie, in der an insgesamt 5887 an milder COPD leidenden Patienten Rauchstopppinterventionen (12 Sitzungen in den ersten 3 Monaten, Nikotinersatzkaugummi sowie Rückfallprävention alle 4 Monate für 5 Jahre) mit gewöhnlicher Therapie verglichen und gleichzeitig ein inhalativer Bronchodilatator getestet wurden. Nicht nur waren die langfristigen Abstinenzraten in der Interventionsgruppe gegenüber der Standardbetreuung erhöht, sondern bei den Abstinenzlern war der altersabhängige Rückgang der Einsekundenkapazität (FEV₁) signifikant vermindert (-72 ml pro 5 Jahre für bleibende Nichtraucher, -301 ml für Raucher). Die Nachbeobachtung nach 11

Jahren ergab, dass 22 Prozent der Patienten aus der Interventionsgruppe nach wie vor nicht mehr rauchten, während von den standardmässig betreuten Patienten lediglich 6 Prozent nicht wieder rückfällig geworden waren. Diese grosse, qualitativ hochstehende Studie zeigt klar, dass aggressive und intensive Rauchstoppprogramme bei Rauchern mit leichten Atemwegsobstruktionen hohe langfristige Abstinenzraten erzielen. Zudem unterstützt der Befund des geringeren FEV₁-Rückgangs die These, dass der Rauchverzicht die erste und wichtigste Massnahme bei Rauchern mit subklinischer COPD darstellt. ❖

Ralf Behrens

Tønnesen P: Clinical year in review: smoking cessation and COPD. Eur Respir Rev 2013; 22 (127): 37–43.

Interessenkonflikte: P. Tønnesen hat Honorare für Vorträge zum Thema Rauchstopp von Johnson & Johnson und McNeil sowie für die Teilnahme an Advisory Boards von Pfizer und GSK erhalten und war an von Pfizer und McNeil gesponserten Studien zum Rauchverzicht beteiligt.