

Raucherentwöhnung mit Bupropion (Zyban®)

Praxis-Erfahrungsbericht bei niedergelassenen Ärzten in der Schweiz

DANIEL BERGER¹, JEAN-PIERRE ZELLWEGER², MEINRAD GOOD³, BEAT ALTHAUS¹

Unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle und unter strikter Beachtung der Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen ist das Raucherentwöhnungsmedikament Zyban® ein wichtiges, praxistaugliches Instrument zur Raucherentwöhnung bei Nikotinabhängigen. Das ist das Resultat eines Praxis-Erfahrungsberichts, der im Folgenden vorgestellt und diskutiert wird.

Einleitung

In der Schweiz wird die Zahl der Rauchenden auf rund zwei Millionen geschätzt (1), von denen über die Hälfte das Rauchen aufgeben möchte (2). Jedes Jahr versuchen etwa 550 000 Rauchende ernsthaft auszusteigen, aber nur 5 Prozent gelingt der Ausstieg auf Dauer (1). In der Schweiz werden auf Grund des Tabakkonsums die jährlich verursachten Invaliditätsfälle auf

16 100, die Zahl der Todesfälle auf etwa 8000 geschätzt (1, 3), was einem Sechstel der gesamten Todesfälle entspricht. Allein bei der Erwerbsbevölkerung gehen jährlich insgesamt vier Millionen Arbeitstage verloren (3). Für das Jahr 1995 wurden gemäss einer Studie der Universität Neuenburg die Gesamtkosten infolge des Tabakkonsums auf 10 Milliarden Franken beziffert (4). Davon entfallen auf direkte medizinische Behandlungskosten 1,2 Milliarden, auf indirekte Kosten 3,8 Milliarden (Produktivitätsverlust) und auf die immateriellen Kosten 5 Milliarden Franken (Einbusse der Lebensqualität). Mit einem Rauchstopp lassen sich die tabakbedingte Morbidität und Mortalität sowie auch die allgemeine Mortalität und die Kosten für die Gesellschaft reduzieren (5). Es erstaunt somit nicht, dass verschiedene Kampagnen zur Tabakprävention durch die Gesundheitsbehörden realisiert wurden. Eine grosse Bedeutung wird der Raucherentwöhnung beigemessen, zu der Therapieempfehlungen von medizinischen Fachpersonen ausgearbeitet wurden (5, 6). Nebst nichtmedikamentösen Therapien werden bei der Pharmakotherapie Nikotinersatzpräparate und Zyban® (Bupropion) mit Erfolg bei nikotinabhängigen Patienten zur Raucherentwöhnung eingesetzt (7). Der Wirkstoff Bupropion ist ein Wiederaufnahmehemmer für Dopamin und Noradrenalin. Er vermindert so beim Rauchstopp das Verlangen nach einer Zigarette und reduziert gleichzeitig die Entzugssymptome (8). Die in klinischen Doppelblindstudien bestimmten Abstinenzraten nach der siebenwöchigen Therapie liegen mit 49 Prozent statistisch signifikant höher als diejenigen, welche mit einem transdermalen Nikotinpräparat erzielt wurden (36% [9]). Bei gleichzeitiger Einnahme beider Medikamente erhöht

Zyban- PEB Essentials

- Am Zyban®-Praxis-Erfahrungsbericht, der von 59 niedergelassenen Ärzten durchgeführt wurde, nahmen 270 RaucherInnen (45% Frauen) teil. Im Durchschnitt waren die Patienten 47 Jahre alt, seit 27 Jahren Raucher und konsumierten im Mittel 31 Zigaretten pro Tag.
- Neben der Therapie mit Zyban® nahmen 18 Prozent der Patienten ein Nikotinersatzpräparat ein. 86 Prozent hatten bereits früher eine oder mehrere Entwöhnungstherapien durchgeführt, sowohl nichtmedikamentöse als auch medikamentöse.
- Für die Mehrheit der Patienten waren es gesundheitliche Bedenken, die sie zu einer Entwöhnungstherapie mit Hilfe von Zyban® motivierten.
- Die eruierte Abstinenzquote betrug bei Therapieabschluss insgesamt 66 Prozent (n = 270). Bei denjenigen Patienten, die die vorschriftsgemässe Therapiedauer von sieben Wochen einhielten oder überschritten, waren 78 Prozent abstinent (n = 146). Bei der Nachuntersuchung nach sechs Wochen waren es noch 67 Prozent. Im Vergleich zu klinisch kontrollierten Studien liegen damit die in der Praxis bestimmten Abstinenzraten etwas höher.
- Bei 9 Prozent der Patienten wurden insgesamt 49 Spontanmeldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verzeichnet, wobei Schlaflosigkeit mit 10 Fällen die häufigste war. 66 Prozent der Patienten beurteilten die Verträglichkeit von Zyban® als «gut», 18 Prozent als «mittel» und 10 Prozent als «schlecht».

Raucherentwöhnung mit Bupropion (Zyban®)

sich die Abstinenzrate auf 58 Prozent. Die Abstinenzraten nach einem Jahr liegen bei 30 Prozent in der Zyban®-Gruppe und bei 16 Prozent in der Gruppe, welche mit einem transdermalen Nikotinpräparat behandelt wurde (9). Rauchen ist die Hauptursache für das Auftreten und die Progredienz der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD). Daher ist ein Rauchstopp in dieser Population besonders wichtig. Auch bei diesen Patienten konnte die gute Wirksamkeit von Zyban® gezeigt werden (10).

Auf Grund verschiedener Berichte in den Laienmedien über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Zyban® wird die Anwendung von Zyban® derzeit engmaschig überwacht. Die europäischen Behörden (European Medicines Evaluation Agency [EMA]) haben in diesem Jahr die Sicherheit von Zyban® eingehend überprüft und kamen kürzlich zum Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis für Zyban® weiterhin positiv ist (11). Auch das britische National Institute for Clinical Excellence (NICE) empfiehlt in seinen im April dieses Jahres publizierten Richtlinien zur Raucherentwöhnung Zyban® und Nikotinpräparate an erster Stelle (12). Zyban® kann die Krampfschwelle erniedrigen – deshalb müssen, wie bei allen Medikamenten, die in der Fachinformation aufgeführten Kontraindikationen, Vorsichtsmassnahmen und Interaktionen genau beachtet werden. In der Schweiz findet momentan ebenfalls eine Neubeurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses von Zyban® durch die Swissmedic statt. Seit der Markteinführung von Zyban® im April 2000 sind in der Schweiz neun Spontanmeldungen über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingegangen, wobei keine davon im Zusammenhang mit einem Todesfall stand. Da Zyban® bei Personen angewandt wird, die durch das Rauchen selbst einem erhöhten Risiko ausgesetzt ist, sind Meldungen von unerwünschten Ereignissen während der Anwendung von Zyban® zu erwarten.

Mit dem vorliegenden Praxiserfahrungsbericht wurden der Therapieerfolg und die Sicherheit von Zyban® in der Schweiz bei einer Gruppe niedergelassener Ärzte sys-

Tabelle 1: **Demografie und Motive, mit dem Rauchen aufzuhören (n = 270)**

Geschlecht (% Patienten)	
weiblich	45,1%
männlich	54,9%
Alter (Jahre)	
Mean ± SD	46,9 ± 10,3
Min – Max	17–71
Raucher seit (Jahre)	
Mean ± SD	26,9 ± 10,2
Min – Max	4–51
Rauchfrequenz (Anzahl Zigaretten pro Tag)	
Mean ± SD	31,3 ± 14,4
Min – Max	10–100
Motivation für Entwöhnungsversuch (% Patienten, Mehrfachnennungen möglich)	
Gesundheitliche Bedenken	59,6%
Gesundheitliche Probleme	50,4%
Partner/Familie	33,7%
Abhängigkeitsgefühl	33,0%
Unannehmlichkeiten (Geruch)	21,1%
Kosten	19,3%
Leistungsfähigkeit	16,3%
Rücksichtnahme auf Mitmenschen	11,5%
Andere persönliche Gründe	9,3%

Tabelle 2: **Frühere Rauchstopp-Versuche**
(% Patienten, n = 270)

Total		Anzahl Entwöhnungsversuche		
		ein	zwei	> zwei
Willensstärke	61,1%	23,3%	11,1%	26,7%
Nikotinpflaster	39,3%	26,3%	9,6%	3,3%
Nikotinkaugummi	32,6%	21,5%	5,6%	5,6%
Akupunktur	17,8%	14,4%	2,2%	1,1%
Raucherentwöhnungsprogramm im Selbststudium	9,6%	4,8%	2,6%	2,2%
Anderes	8,5%	7,4%	0,4%	0,7%
Hypnose	3,7%	2,6%	0,4%	0,7%
Nikotininhaler	2,6%	2,6%	0%	0,0%
Nikotinspray	2,2%	1,9%	0%	0,4%

tematisch untersucht. Erwachsene Rauchernde (im Folgenden als «Patienten» bezeichnet) konnten an der Untersuchung teilnehmen, wenn sie gewillt waren, das

Rauchen aufzugeben und der Arzt eine Therapie mit Zyban® für angemessen hielt. Die Methode zur Erfassung des Raucherstatus war dem Arzt überlassen.

Raucherentwöhnung mit Bupropion (Zyban®)

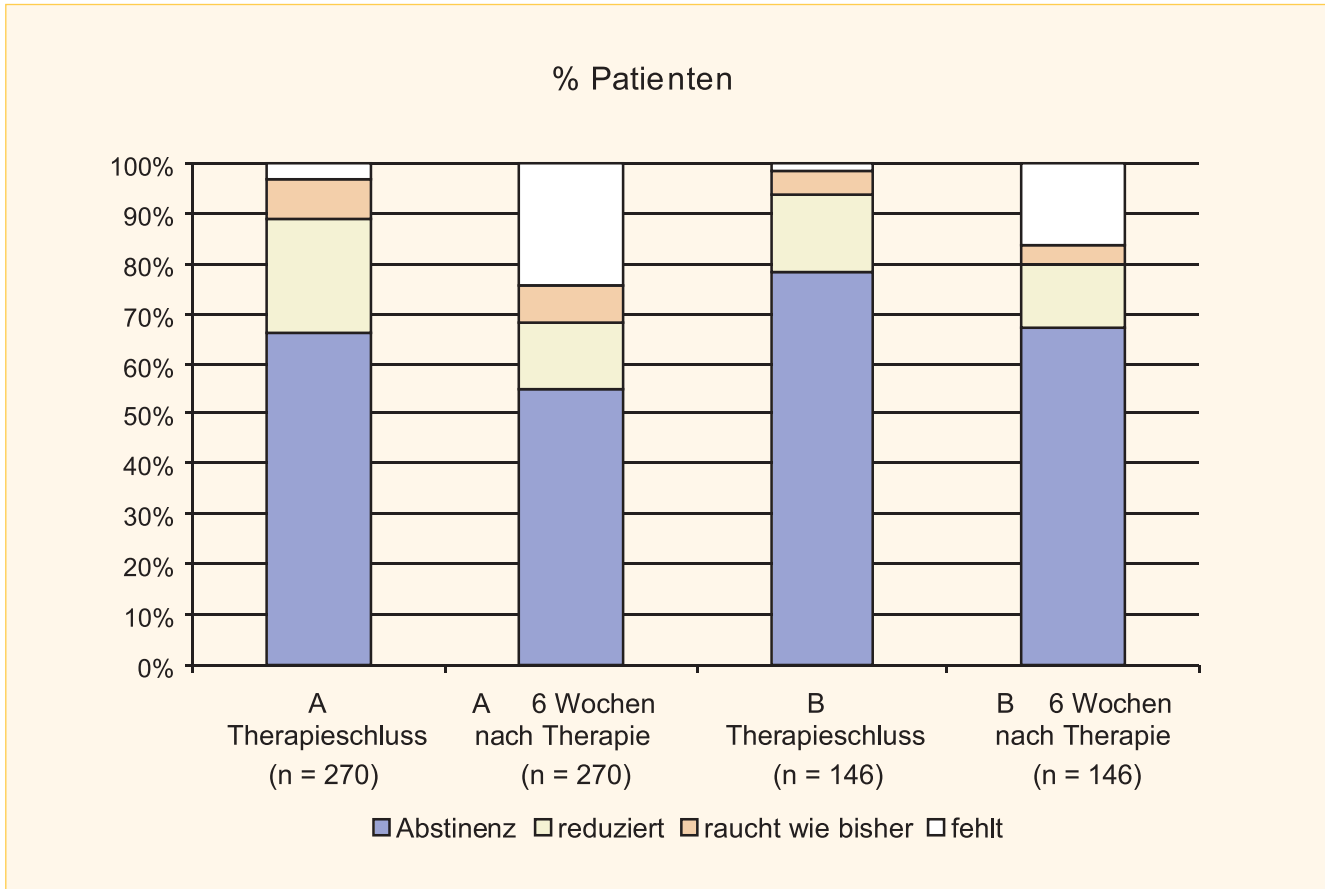


Abbildung 1: Status der Patienten beim Abschluss und sechs Wochen nach der Therapie (A: alle Patienten, B: Patienten mit einer Therapiedauer von mindestens sieben Wochen)

Resultate

Patienten

271 Patienten bei 59 niedergelassenen Ärzten nahmen an der Untersuchung teil. 270 Patienten davon rauchten mindestens 10 Zigaretten pro Tag. Diese Patientenzahl wurde für die statistische Auswertung berücksichtigt. Die im Durchschnitt 47-jährigen Patienten waren seit 27 Jahren Raucher, konsumierten im Mittel 31 Zigaretten pro Tag, wovon 64 Prozent (172/270) die erste Zigarette innerhalb der ersten 30 Minuten nach dem Aufwachen rauchten (Tabelle 1). Einen oder mehrere Entwöhnungsversuche haben bereits 86 Prozent (232/270) der Patienten mit verschiedenen Methoden durchgeführt, insbesondere mit Willensstärke oder Nikotinpflaster beziehungsweise Nikotinkaugummi (Tabelle 2). Bei 60 Prozent

(161/270) der Patienten führten gesundheitliche Bedenken und bei 50 Prozent (136/270) gesundheitliche Probleme zum Versuch der Entwöhnung. Bei einem Drittel waren der Partner oder die Familie sowie die Angst vor der Nikotinabhängigkeit weitere wichtige Beweggründe. Die dafür aufzuwendenden Kosten waren hingegen eher von sekundärer Bedeutung für die Motivation zur Raucherentwöhnung (Tabelle 1). Auf Grund der vorliegenden anamnestischen Daten darf das untersuchte Patientenkollektiv als relativ stark nikotinabhängig bezeichnet werden.

Therapie mit Zyban®

Die teilnehmenden Ärzte waren angewiesen, ihre Patienten gemäss den Empfehlungen der Fachinformation und mittels persönlicher Anleitung mit Zyban® zu therapieren.

Bei 44 Prozent (120/270) der Patienten wurde die empfohlene Therapiedauer von sieben Wochen eingehalten, 8 Prozent (23/270) wurden zwischen acht und zwölf und 3 Prozent mehr als zwölf Wochen behandelt. 37 Prozent (101/270) wurden während weniger als der empfohlenen sieben Wochen behandelt. Bei 23 Patienten lagen keine Angaben zur Therapiedauer vor. Die wichtigsten Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch waren (Mehrfachnennungen möglich): schlechte Verträglichkeit (31), mangelnde Wirkung (12), schlechte Compliance (13) sowie vorzeitiger Rauchstopp (9). Als begleitende Massnahmen haben 18 Prozent (49/270) ein Nikotinersatzpräparat eingenommen.

Wirksamkeit der Therapie

Nach Abschluss der Therapie hatten 66 Prozent (178/270) aller befragten Patienten

Raucherentwöhnung mit Bupropion (Zyban®)

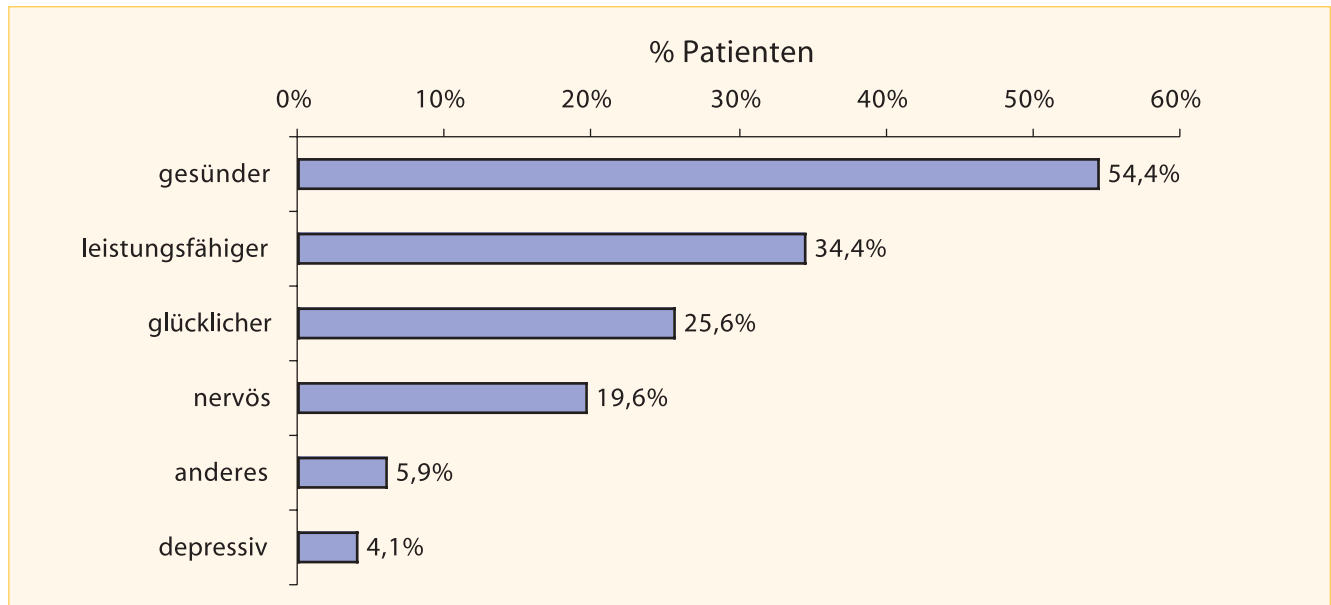


Abbildung 2: Subjektives Befinden der Patienten seit der Therapie (Mehrfachnennungen möglich, n = 270)

ten mit dem Rauchen aufgehört, 23 Prozent (62/270) hatten die tägliche Anzahl Zigaretten reduziert, und 8 Prozent (21/270) rauchten wie bisher (Abbildung 1). Die Kontrolle sechs Wochen nach Abschluss der Therapie ergab eine Abstinenzquote von 55 Prozent (148/270); 13 Prozent (36/270) hatten das Rauchen reduziert, und von rund einem Viertel der Patienten konnte der Status nicht eruiert werden. Bezeichnenderweise war der Therapieerfolg bei denjenigen Patienten besser, welche eine Therapiedauer von mindestens sieben Wochen durchgeführt hatten (n = 146): Beim Abschluss der Therapie waren in dieser Gruppe 78 Prozent (114/146) Nichtraucher, 16 Prozent (23/146) hatten das Rauchen reduziert, und 5 Prozent (7/146) rauchten wie bisher. Sechs Wochen nach Abschluss der Beobachtung gehörten noch 67 Prozent (98/146) zur Kategorie der Nichtraucher (Abbildung 1). Die Patienten wurden auch über die Schwierigkeit des Rauchstopps befragt. 40 Prozent (108/270) waren der Ansicht, dass für sie das Abgewöhnen einfach war, für 31 Prozent (83/270) war die Abstinenz schwierig. In Bezug auf das subjektive Befinden fühlten sich nach der Therapie 54 Prozent (147/270) der Patienten

gesünder und 34 Prozent (93/270) leistungsfähiger (Abbildung 2).

Verträglichkeit/UAW

66 Prozent (177/270) der Patienten beurteilten die Verträglichkeit von Zyban® bei der direkten Befragung durch den Arzt als «gut», 18 Prozent (48/270) als «mittel» und 10 Prozent (27/270) als «schlecht» – bei 6 Prozent fehlten die Angaben zur Verträglichkeit. Das Gewicht der Patienten lag bei Therapieabschluss um durchschnittlich $1,7 \pm 2,4$ kg höher. Dieser Wert ist vergleichbar mit denjenigen aus kontrollierten klinischen Prüfungen (10), wobei in der Studienpopulation unter Placebo eine höhere Gewichtszunahme gezeigt wurde als unter Zyban® (8). Die Ärzte waren aufgefordert, die während der Beobachtungsperioden aufgetretenen UAW spontan zu melden. Bei 9 Prozent (25/270) der Patienten wurden insgesamt 49 Spontanmeldungen zu unerwünschten Wirkungen (UAW) registriert (Tabelle 3). Am häufigsten waren Schlaflosigkeit (10 Fälle) sowie Übelkeit, Exanthem und Schwindel mit je 3 Fällen (Tabelle 3). Bauchschmerzen oder abdominales Unwohlsein wurde bei 1 der Patienten als schwerwiegende UAW eingestuft. Es

wurde in dieser Patientengruppe über keinen epileptischen Anfall berichtet.

Diskussion

In Praxiserfahrungsberichten werden Daten gesammelt, die im Rahmen der täglichen Praxis bei der therapeutisch üblichen Anwendung eines Medikaments anfallen. Sie unterscheiden sich von klinischen Studien insbesondere dadurch, dass die routinemässige Anwendung eines Medikaments nicht durch einen Versuchsplan bestimmt wird, sondern den in der Fachinformation beschriebenen Empfehlungen folgt. Praxiserfahrungsberichte können dazu dienen, die Alltagstauglichkeit der in kontrollierten klinischen Studien erhobenen Resultate zu überprüfen, indem sie die im Praxisalltag gemachten Erfahrungen einer Therapie widerspiegeln. Die vorliegenden Ergebnisse einer bei Schweizer Allgemeinärzten und Internisten durchgeführten Erhebung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des oralen Raucherentwöhnungsmedikaments Zyban® sind deshalb wertvoll, weil sie die in placebokontrollierten Studien erhobenen Resultate im Praxisalltag bestätigen. Zyban® erweist sich als wirksames Medikament

Raucherentwöhnung mit Bupropion (Zyban®)

Tabelle 3:
Anzahl der UAW

UAW	Anzahl
Schlaflosigkeit	10
Exanthem	3
Schwindel	3
Übelkeit	3
Abdominale Probleme	2
Aggressivität	2
Kopfschmerzen	2
Mundtrockenheit	2
Schwitzen	2
Tachykardie	2
Affektlabilität	1
Asthenie	1
Atemnot	1
Bauchschmerzen	1
Beruhigung	1
Diarrhö	1
Epigastralgie	1
Husten	1
Kontrollverlust	1
Konzentrationsstörungen	1
Nervosität	1
Obstipation	1
Psychische Instabilität	1
Reizbarkeit	1
Tremor	1
Unruhe	1
Verstimmung	1
Zungenbrennen	1
Total	49

bei Nikotinabusus. Die Erfolgsrate von 66 Prozent beziehungsweise 78 Prozent bei einer Therapiedauer von mindestens sieben Wochen liegt im untersuchten Kollektiv von starken Rauchern (im Mittel über 30 Zigaretten pro Tag) sogar deutlich

über dem aus klinischen Studien erwarteten Wert. Die Rauchabstinenz wurde nur während ungefähr 3 Monaten überprüft. Daten aus klinischen Studien (9) lassen den Schluss zu, dass die zu erwartende Langzeitabstinenz auch in dieser Patienten-Population über 30 Prozent betragen dürfte. Obschon gewisse unerwünschte Wirkungen (v.a. Schlafstörungen und Mundtrockenheit) gemäss Fachinformation häufig auftreten, wird Zyban® in diesem Praxiserfahrungsbericht von zwei Dritteln der Raucherpatienten gut vertragen. Unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle und unter strikter Beachtung der Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen ist Zyban® demnach ein wichtiges, praxistaugliches Instrument zur Raucherentwöhnung bei Nikotinabhängigen.

1. Nationales Programm 2001–2005 zur Tabakprävention. BAG, Bundesamt für Gesundheit, Juni 2001, 1–39 (Daten aus : Schweizerische Gesundheitsbefragung, BFS Bundesamt für Statistik, 1998).
2. Junker C et al.: Kenntnisse über die Raucherentwöhnung in der Schweiz. ISPM, Universität Bern, 1999.
3. Frei A: Kostenanalyse des Tabakkonsums in der Schweiz: Epidemiologie, direkte Kosten. HealthEcon, Basel, 1998.
4. Vitale S et al.: Le coût social de la consommation de tabac en Suisse. IRER, Universität Neuenburg, 1998.
5. Cornuz J: Tabakentwöhnung in der Schweiz, Empfehlung einer Experten-Gruppe. Schweiz. Ärztezeitung 2002, 83 (13) 616–620.
6. Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit (1. Auflage 2001) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, D-50861 Köln.

7. Holm KJ and Spencer M: Bupropion, a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59, (4): 1007–1024.

8. Benowitz NL, Peng MW: Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation: Mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000; 13: 265–285.

9. 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.

10. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet* 2001, 357, 1571–1575.

11. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Press Release. Committee for Proprietary Medicinal Products. Meeting of 23 to 25 July 2002.

12. National Institute for Clinical Excellence: Technology Appraisal Guidance No 39 – Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. National Institute for Clinical Excellence, March 2002. ●

Autorenadressen:

- 1) GSK GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3–5
3053 Münchenbuchsee
- 2) FMH Pneumologie
1700 Fribourg
- 3) Target BioScience AG (vormals BPB)
8803 Rüschiikon

Interessenlage: Der Praxis-Erfahrungsbericht wurde von der Firma GlaxoSmithKline AG finanziert.