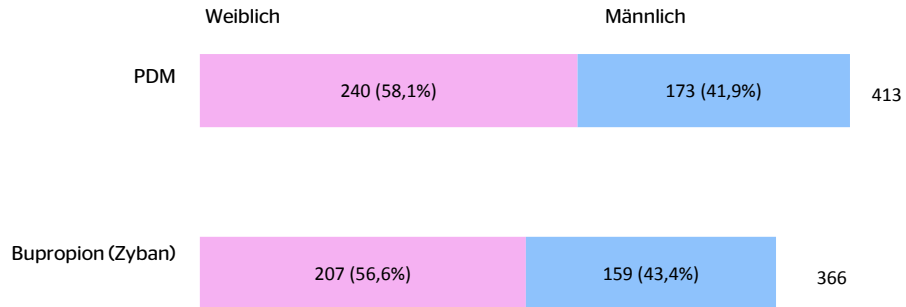


Übersichtliche Darstellung der wichtigsten Charakteristika der Teilnehmer an der randomisierten Studie an der Univerität Innsbruck

Anmerkung: Bupropion ist der Wirkstoff, der in handelsüblichen Nikotintabletten zur Anwendung kommt

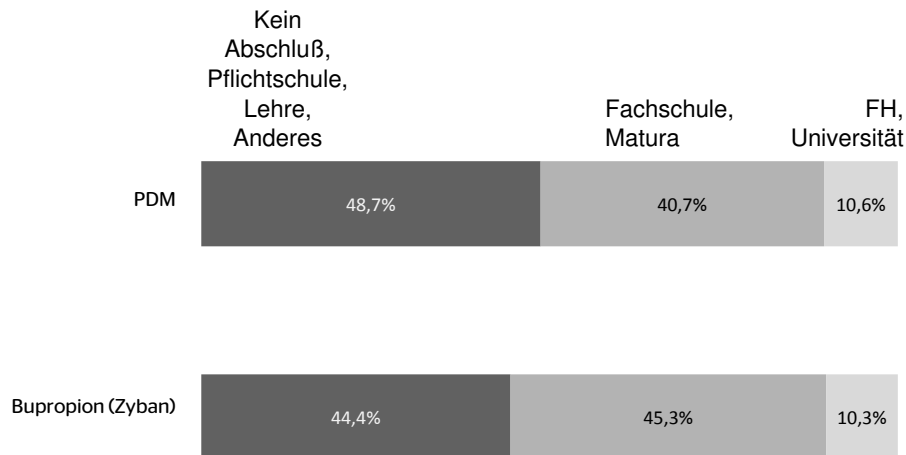
Die Studie beweist, dass eine Entwöhnung mit PDM um ein Vielfaches wirksamer ist als eine Behandlung mit Nikotintabletten

Fast gleichmäßige Geschlechterverteilung



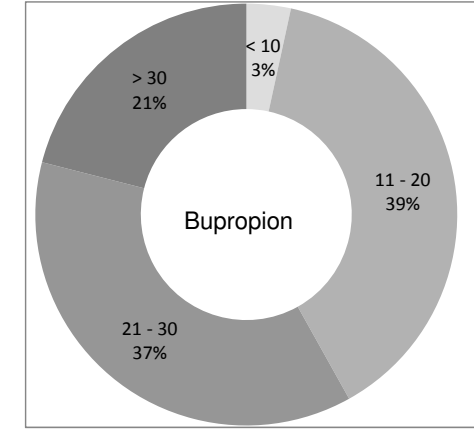
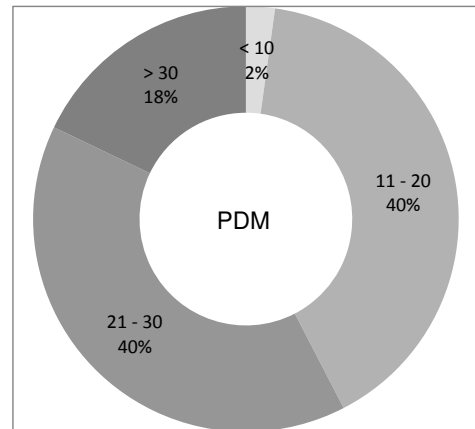
Nur 10 % der Teilnehmer hatten eine höhere Ausbildung

PDM wirkt bildungsunabhängig



Die Teilnehmer waren durchwegs starke Raucher

Zigarettenkonsum der Teilnehmer pro Tag und Anteil der Teilnehmer an der Testgruppe in Prozent



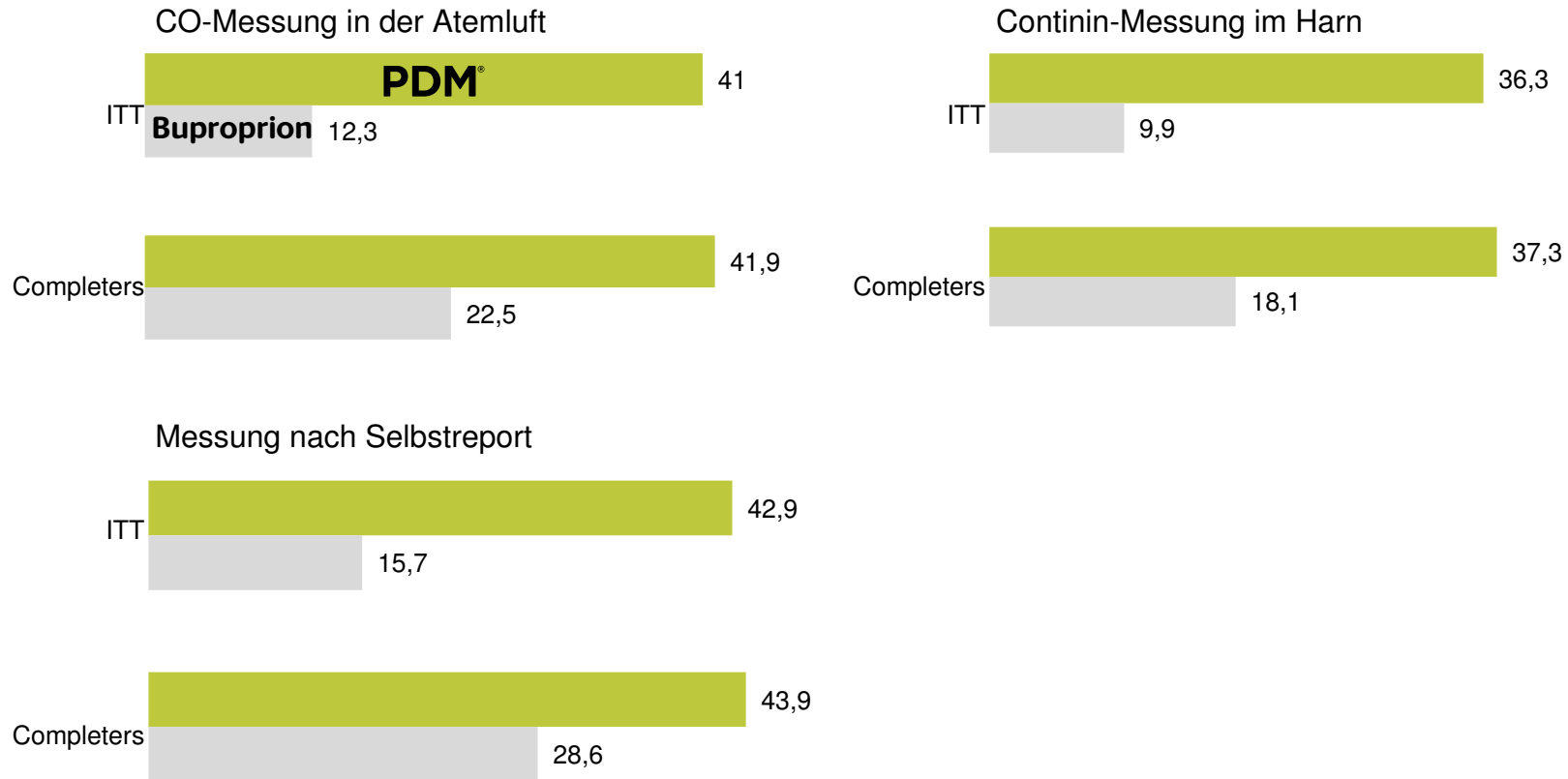
In der PDM-Gruppe hatten 88% der Teilnehmer bereits wenigstens einen erfolglosen Entwöhnungsversuch hinter sich

In der Bupropion-Gruppe hatten 89% der Teilnehmer bereits wenigstens einen erfolglosen Entwöhnungsversuch hinter sich

Ergebnisse der Studie nach verschiedenen Messmethoden

Erfolgsquote in Prozent (nach einem Jahr Nikotin-Abstinenz)

Die Studie zeigt, dass PDM mindestens doppelt so wirksam ist als die Behandlung mit Nikotintabletten



Quelle:

Zernig et al., Eine randomisierte Studie über Kurzpsychotherapie versus verzögertfreigesetztem Bupropion zur Raucherentwöhnung, 2008

Eine randomisierte Studie über Kurzpsychotherapie versus verzögert freigesetztem Bupropion zur Raucherentwöhnung

Gerald Zernig¹, Reinhild Wallner¹, Ursula Grohs³, Norbert Kriechbaum³, Georg Kemmler² & Alois Saria¹

Abteilung für Experimentelle Psychiatrie¹, Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie², Department für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, und private psychiatrische Praxis, Graz, Österreich³

KURZZUSAMMENFASSUNG

Ziele Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer neuartigen psychologischen Intervention zur Raucherentwöhnung mit einer aktiven Kontrolle nämlich verzögert freigesetztem Bupropion. **Design** Randomisierte kontrollierte klinische Studie mit verdeckter Zuteilung. **Setting** Private psychiatrische Praxis. **Teilnehmer** Siebenhundertneunundsiebzig mittels Ankündigung angeworbene erwachsene Raucher. **Interventionen** PDM Training (n = 366 Teilnehmer) bestehend aus einer sehr kurzen (1,5-tägigen) Psychoedukation und einem supervidierten Training autosuggestiver Techniken (geleitete Fantasien, guided imagery), das darauf abzielt, Selbstmanagement, Entschlusskraft, Selbstbestätigung, Sicherheit und Beziehungskompetenz zu erhöhen. Bupropion SR (sustained release = verzögerte Freisetzung) (n = 413) wurde über 1 Woche auf zwei Mal 150 mg pro Tag erhöht und über weitere 8 Wochen verabreicht. **Messparameter** Zwölfmonatige und durch Kohlenmonoxidwerte (CO) in der Atemluft von 9 oder weniger parts per million (p.p.m.) bestätigte kontinuierliche Abstinenz bei allen Katamneseinterviews (follow-up interviews) nach 3, 6 und 12 Monaten. **Resultate** Die Analyse nach dem intention-to-treat-Prinzip (d.h. alle inkludierten TeilnehmerInnen wurden für die Beurteilung herangezogen) belegte Raten von 12-monatiger kontinuierlicher Abstinenz nach dem Russell Standard von 39,1% in der Psychotherapiegruppe versus 12,3% in der Bupropion SR Gruppe (P < 0,001) mit einem Relative Benefit (RB) von 3,16 (2,38 – 4,26). Die Analyse nach dem Behandlungsabschließer (completer)-Prinzip (d.h. nur die, die jeweilige Behandlung tatsächlich abgeschlossen habenden TeilnehmerInnen wurden für die Analyse herangezogen) ergab eine 12-monatige kontinuierliche Abstinenzrate von 39,9% der Psychotherapie-Gruppe versus 22,5% in der Bupropion-Gruppe [P < 0,001; RB 1,78 (1,35-2,34)]. Bemerkenswerterweise waren die Abstinenzraten unter Bupropion vergleichbar zu an anderen Orten durchgeführten klinischen Studien, in denen das Medikament nur gegen Placebo verglichen wurde. **Schlussfolgerungen** Die 1,5-tägige Psychotherapie übertraf die Wirksamkeit von Bupropion und stellt damit eine Alternative zu pharmakologischen Raucherentwöhnungsmitteln dar, besonders bei Rauchern, die Medikamente zur Behandlung ihrer Substanzabhängigkeit ablehnen und das zum selben Preis (EUR 350) wie die Bupropion-Behandlung (EUR 355).

Schlüsselwörter Nikotinabhängigkeit, Psychodynamisches Modell Training, Psychotherapie, randomisierte kontrollierte Studie, Raucherentwöhnung, Bupropion SR

EINLEITUNG

Jedes Jahr versuchen 46% der Raucher ernsthaft mit dem Rauchen aufzuhören [1]. Von denjenigen, die es auf eigene Faust versuchen (90%), bleiben nur 3-5% nach einem Jahr kontinuierlich abstinent [2]. Sowohl Medikamente als auch strukturierte Beratung oder Psychotherapie können Rauchern helfen aufzuhören (siehe [3] als kürzlich erschienen umfassenden Überblick), mit odds ratios (ORs) bei mindestens 6-monatiger Katamnese von 1,56 für individuelle Beratung versus Minimalintervention [4], 1,74 für Nikotinersatzbehandlungen (nicotine replacement therapies, NRTs) versus Placebo (n= 43040) [5],

1,94 für Bupropion SR versus Placebo [6], 2,04 für Gruppenpsychotherapie versus Minimalintervention [7] und 3,22 für Vareniclin versus Placebo [8]. Psychodynamisches Modell Training (PDM) ist ein neuartiger manual-basierter Gruppenkurzpsychotherapie-Ansatz [9], der Aspekte psychodynamischer Theorie verwendet, aber in einem Gruppen-Setting angewandt wird und wie eine kognitiv-behaviorale Intervention strukturiert ist. Wir führten eine groß angelegte (n=779) randomisierte klinische Studie durch, um diese neuartige Gruppenpsychotherapie (PDM) mit einer aktiven Kontrollintervention, d.h. Bupropion SR, das zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie wirksamste Medikament zur Raucherentwöhnung [10, 11], zu vergleichen.

METHODEN

Rekrutierung und Einschlusskriterien

Weibliche und männliche Raucher wurden zwischen Juli 2005 und Dezember 2005 über Ankündigungen in den lokalen Medien (Presse, lokale Radiostationen) und im Mitteilungsblatt (<http://www.stgkk.at/mediaDB/104832.PDF>) des staatlichen regionalen Gesundheitsversorgungssystems (Steiermärkische Gebietskrankenkasse, STGKK), dem Sponsor dieser Studie, rekrutiert. Interessierte Raucher wurden zuerst in einem Telefoninterview überprüft und dann zum Aufnahmeinterview eingeladen.

Einschlusskriterien waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, ein Zigarettenkonsum von mindestens 15 Zigaretten pro Tag über die letzten 3 Monate, die Absicht mit dem Rauchen aufzuhören und die Bereitschaft, unabhängig von der Behandlungsmodalität EUR 70 Behandlungskosten beizutragen. Die Ausschlusskriterien, die von den StudienärztInnen geprüft wurden, waren jegliche psychiatrische Diagnose außer Nikotin- oder Koffeinabhängigkeit, jegliche laufende psychopharmakologische Behandlung, eine bekannte Überempfindlichkeit für Bupropion, Epilepsie, Leberzirrhose, Hirntumor, Schwangerschaft (die beim Aufnahmeinterview und 3 Wochen nach der ersten Regel während der Behandlung mittels eines immunologischen Tests überprüft wurde), Stillen, jegliche ernsthafte oder instabile kardielle, renale, hypertensive, pulmonologische, endokrine oder neurologische Erkrankung, Magengeschwür, Hauterkrankungen, gegenwärtiger Gebrauch anderer

Raucherentwöhnungsmittel oder regelmäßiger Gebrauch jeglichen nicht-Zigaretten-Tabakprodukts.

Studienplan und Verlauf der Teilnehmer

Die Studie wurde als randomisierte kontrollierte klinische Studie geplant inklusive eines Katamnesezeitraumes von 1 Jahr nach Ende der Behandlung. In dieser Studie sollten die Wirksamkeit und Sicherheit von Bupropion SR (slow-release Bupropion, Zyban®), das im Setting einer psychiatrischen Privatpraxis verabreicht wurde, mit denen einer Manualbasierten kurzen psychotherapeutischen Intervention, PDM®, verglichen werden.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Teilnehmer. Der erste Teilnehmer wurde im Juli 2005 eingeschlossen und die Katamnesen wurden im Jänner 2007 abgeschlossen. Von insgesamt 951 auf Einschließbarkeit überprüften Individuen erfüllten 790 die Einschlusskriterien, wurden in die Studie eingeschlossen und nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Behandlungen zugeteilt. Die Verdeckung der Zuteilung wurde auf folgende Weise erreicht: Eine medizinisch-technische Angestellte (K.Z.) in der Abteilung für Experimentelle Psychiatrie der Medizinischen Universität Innsbruck verwendete eine vom Studienstatistiker (G.K.) zur Verfügung gestellte Randomisierungsliste, um Randomisierungszuteilungszettel zu erstellen, steckte die Zettel in undurchsichtige sequentiell nummerierte Kuverts und verklebte die Kuverts. Die verschlossenen Kuverts wurden an das Interviewzentrum in Graz geschickt, streng nach ihrer Laufnummer verwendet und wurden vom Interviewer erst geöffnet, nachdem die/der Teilnehme-

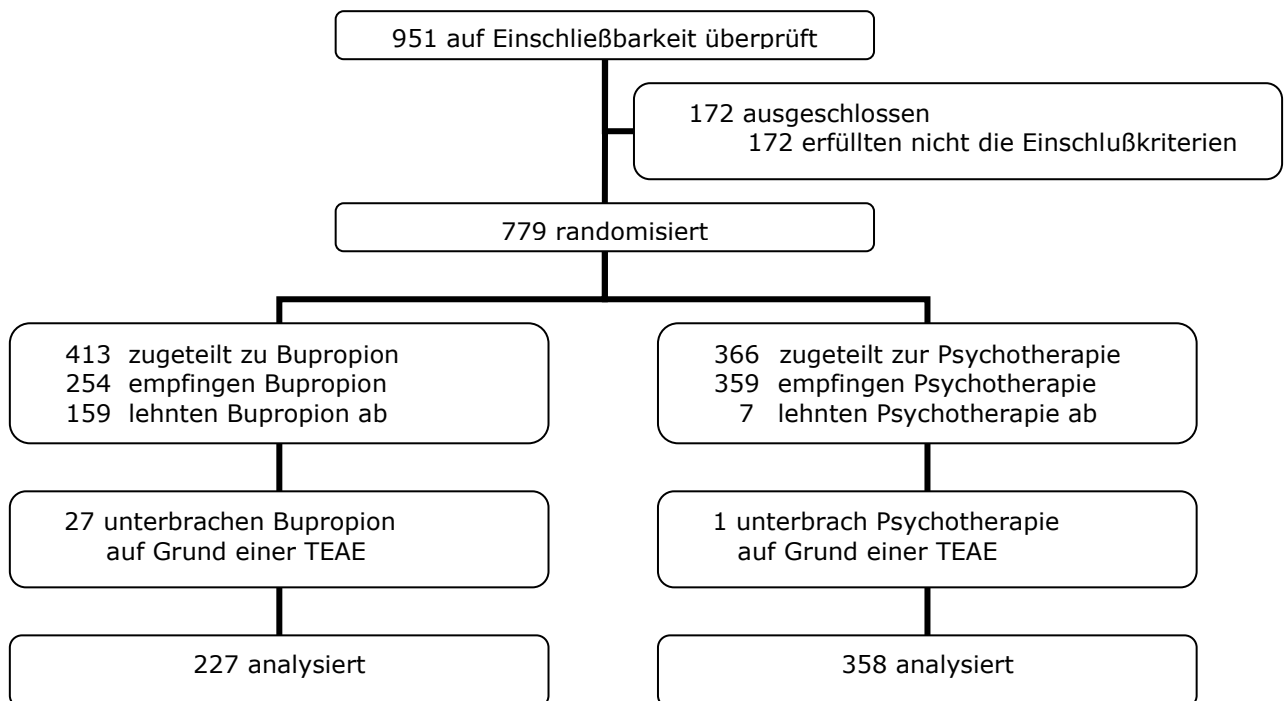


Abbildung 1 Teilnehmerdispositionsflußdiagramm; TEAE, treatment emergent adverse event (d.h. während der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis).

rIn ihre/seine schriftliche Zustimmung zur Teilnahme erteilt hatte. Das Studienprotokoll wurde bei der European Medicines Agency (emea.europa.eu; EudraCT-Nr.2005-006189-32) registriert und von der lokalen regierungsbehördlichen Ethikkommission für unbedenklich erklärt. Die Studie wurde unter Befolgung der ethischen Prinzipien der Declaration of Helsinki (<http://www.wma.net/e/policy/b3.html>; Zugreifbarkeit geprüft am 27. Mai 2008) und gemäß den Standards für Gute Klinische Praxis (standards on good clinical practice) der International Conference on Harmonization (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>; Zugreifbarkeit geprüft am 27. Mai 2008) durchgeführt. Wenn ein/e TeilnehmerIn die Behandlung ablehnte, zu der sie/er nach dem Zufallsprinzip zugeteilt wurde, war sie/er bis zum Abschluss aller anderen Katamnesen nicht berechtigt, die alternative Behandlung zu empfangen. Keine/r der TeilnehmerInnen, die die Behandlung ablehnten, unterzogen sich der Katamnese. Nach Einschluss der ersten 620 TeilnehmerInnen wurde offensichtlich, dass mehr TeilnehmerInnen ausschieden, der nach dem Zufallsprinzip der Bupropion-Behandlung zugeteilt worden waren, und zwar unmittelbar nach dem Zeitpunkt, an dem sie erfuhren, welcher Behandlung sie zugeteilt wurden. Um diese höhere Zurückweiserrate (rejecter rate) in der Bupropion-Gruppe zu kompensieren, wurden die restlichen 170 TeilnehmerInnen der Bupropion-versus-Psychotherapie nach dem Zufallsprinzip in einem

Verhältnis von 2 : 1 zugeteilt. Bei sieben der 420 zufällig der Bupropion-Gruppe und vier der 370 der Psychotherapie-Gruppe zugeteilten TeilnehmerInnen befanden die StudienärztInnen erst nach der Randomisierung, dass sie Ausschlusskriterien erfüllten (Bupropion: Bulimie, drei Fälle von major depression, zwei Fälle von antidepressiver Behandlung, Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten; Psychotherapie: vier Fälle mit vorher nicht enthaltener psychiatrischer Diagnose) und mussten deshalb vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden. Damit umfasste die endgültige intention-to-treat (ITT) Studienpopulation 413 TeilnehmerInnen in der Bupropion-Gruppe und 366 TeilnehmerInnen in der Psychotherapie-Gruppe. Die TeilnehmerInnen lehnten die zufällig zugeteilte Behandlung entweder unmittelbar nach der Randomisierung ab oder brauchten die Behandlung wegen treatment-emergent adverse events (TEAEs; d.h. während der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse) während der 9-wöchigen Bupropion-Behandlung oder während des 1,5-tägigen PDM Trainings ab. Damit erfolgten alle Randomisierungszurückweisungen und Behandlungsabbrüche wegen TEAEs vor dem ersten Katamneseinterview zum Zeitpunkt 3 Monate nach Behandlungsende. Deshalb blieben die Behandlungsabschließer- (completer-) Raten über alle übrigen Katamnese-Zeitpunkte, d.h. 3, 6 und 12 Monate ($n=227$ für Bupropion und $n=358$ für PDM), gleich.

Tabelle 1 Ausgangscharakteristika der TeilnehmerInnen

Characteristic	Psychotherapy (PDM) $n = 366$	Sustained-release bupropion (Zyban) $n = 413$
Alter (Jahre)	43.3 ± 11.4	43.6 ± 11.2
Weibliches Geschlecht (%)	56.6	58.1
Gewicht (kg)	73.8 ± 15.4	73.7 ± 16.8
Ausbildung (%)		
Kein Abschluss, Pflichtschule, Lehre, Andere	44.4	48.7
Fachschule, Matura (AHS/BHS)	45.3	40.7
Fachhochschule, Universitätsstudium	10.3	10.6
Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag		
≤10	2.2	3.4
11-20	40.2	38.5
21-30	39.7	37.1
>30	17.9	21.0
Jahre Zigarettenkonsum	26.3 ± 11.2	26.1 ± 10.8
Zumindest ein vorheriger Aufhörversuch	88.0	89.1
Kohlenmonoxid (CO) in der Ausatemluft	36.0 ± 15.5*	33.8 ± 15.4
Fagerström Summenwert	5.3 ± 2.3	5.5 ± 2.4
Anzahl der erfüllten DSM-IV-Diagnosekriterien für Substanzabhängigkeit	5.1 ± 1.3	5.2 ± 1.3
Andere Raucher im Haushalt	36.6	39.2
Beck Depressions Inventar Summenwert	6.8 ± 6.4	6.9 ± 6.5

Characteristics are shown as means ± standard deviation. *Expired carbon monoxide levels were significantly higher in the psychotherapy group ($P = 0.035$, Mann-Whitney U -test). For all other characteristics, differences were not statistically significant. Although each subject clearly confirmed to fulfil the inclusion criterion of smoking at least 15 cigarettes per day during the screening interview, some subjects stated that they smoked less than 15 cigarettes per day in the written questionnaire, which was administered only after randomization and which is the basis for the data presented in this table. PDM: psychodynamic model; p.p.m.: parts per million.

Zu Beginn (baseline) wurden die demographischen Daten, die Krankengeschichte und die vorherigen Rauchgewohnheiten erfasst sowie Vitalparameter und Kohlenmonoxid (CO) in der Ausatemluft gemessen. Das Beck Depression Inventory [12] wurde zur Erfassung depressiver Symptome verwendet (Summenwerte von 0-9 werden als normal angesehen, Werte von 10-18 als Zeichen geringgradiger bis mäßiggradiger Depression, Werte von 19-29 als Zeichen mäßiggradiger bis schwerer Depression und Werte von 30-63 als Zeichen schwerer Depression). Der Fagerström Toleranzfragebogen [13,14] wurde verwendet, um den Schweregrad der Nikotinabhängigkeit als Zahlenwert zu erfassen (möglicher Summenwert 0-11, wobei ein höherer Wert eine schwerere Abhängigkeit anzeigt). Ein anderer Fragebogen enthielt für Substanzabhängigkeiten relevante Teile des Strukturierten Klinischen Interviews für das Diagnostische und Statistische Manual Version 4 (DSM-IV) [15].

Es gab keine wichtigen Unterschiede in den Ausgangswerten der beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 1). Auch gab es keine Unterschiede zwischen der Behandlungsabschließer-Population und der gesamten ITT-Population (Tabelle auf Anfrage erhältlich).

Die Katamnesen erfolgten nach 3, 6 und 12 Monaten. Die TeilnehmerInnen wurden über jegliches Rauchen seit dem Aufhörtage (quit day) befragt und CO Spiegel wurden in der Ausatemluft bestimmt (piCOsmokerlyzer®; www.bedfont.com). Harnproben wurden abgenommen und mittels Hochdrucksflüssigkeitschromatographie (HPLC) gekoppelt mit einem Tandem-Massenspektrometer [Flüssigkeitschromatograph/Massenspektrometer (LC/MS/MS)] auf Cotinin, ein Hauptstoffwechselprodukt von Nicotin, nach einer bereits beschriebenen Methode [16] quantifiziert. Die Ergebnisse der Harncotinin-Analyse werden woanders präsentiert.

Interventionen Bupropion SR

Die Behandlungsperiode in der mit Bupropion SR (Zyban®) behandelten Gruppe war 9 Wochen [10] gemäß dem Protokoll in der Zyban®-Fachinformation des Herstellers (GlaxoSmithKline, Wien, Österreich). Nach einer anfänglichen medizinischen Beratung und einer Dosiserhöhungsphase von 1 Woche auf eine endgültige Dosis von 2 x 150 mg Bupropion SR pro Tag am Tag 7 wurde ein Ziel-Aufhörtage (target quitting date) für die zweite Woche, üblicherweise für Tag 8, vereinbart. Die TeilnehmerInnen kehrten zu einem zweiten Arztbesuch zurück, der zwischen Tag 26 und 33 der Behandlung vereinbart wurde. Bei diesem zweiten Arztbesuch führte der Studienarzt eine medizinische Untersuchung durch und die TeilnehmerInnen erhielten die zweite 60-Tabletten-Packung Zyban, die nur

angeboten wurde wenn die TeilnehmerInnen abstinent geblieben waren.

Psychodynamisches Modell Training

PDM ist eine Manual-basierte kurzpsychotherapeutische Intervention, die gemäß psychodynamischer Theorie entwickelt wurde aber in einem kognitiv-behavioralen Setting angewandt und überwacht wird [9]. Es besteht aus einer sehr kurzen Psychoedukation und einem supervidierten Training in Autosuggestionstechniken (geleitete Fantasien, guided imagery), die während eines einzigen 1,5-tägigen Programms verabreicht werden (Tag 1, 0900-2000h; Tag 2, 0900-1300h).

In der vorliegenden Studie wurden Gruppen von ungefähr 30 TeilnehmerInnen in fünf geleitete Fantasie-Szenarios eingeführt, die zum Ziel hatten, folgende psychotherapeutisch definierten Aspekte gesunden Funktionierens zu stärken: (i) König/in (der Buchstabe ‚K‘ wurde später als visueller Erinnerungszusatz (reminder cue) verwendet; siehe unten) zur Stärkung von Selbstmanagement, Entschlusskraft, Selbstbestärkung und Selbstbestimmung; (ii) das Innere Kind (‚Baby‘, Buchstabe B) zur Stärkung von Gefühlen von Sicherheit und Beziehungskompetenz; (iii) Organe (Buchstabe O) um natürliche Organfunktionen zu stimulieren und Körperempfindung zu stärken; (iv) Gold (Buchstabe G), um Selbstwert und Vertrauen in die eigenen Fähigkeiten zu stärken; und (v) Freiheit (Buchstabe F), um Autonomie zu stärken. Geleitete Fantasien (guided imagery) und Psychoedukation wurden von Exposition eines Orange-Zitronen-Zimt-Geruchsgemischs (über Öldampfer) als Erinnerungszusatz (reminder cue, Pavlowscher Stimulus, konditionierter Stimulus; siehe S. 76 von [17] zu detaillierten Definitionen) begleitet, um das Wiederauffinden der Erinnerungen an Inhalte des Trainingsprogramms und der assoziierten Körperreaktionen, Emotionen und Kognitionen zu erleichtern. Die TeilnehmerInnen wurden sehr stark ermuntert, während der Programmpausen in den dafür vorgesehenen RaucherInnenzonen zu rauchen. Am Ende des Programms wurden sie aufgefordert, einen speziell dafür gewidmeten Raum zu betreten und ihre letzte Zigarette zu rauchen. Alle TeilnehmerInnen mussten die Nacht zwischen Tag 1 und 2 im selben Hotel verbringen, um zu verhindern, dass sie zu den Stimuli ihrer gewohnten Umgebung zurückkehrten. Das Ziel dieser Maßnahme war die Konsolidierung der Lernerfahrung der TeilnehmerInnen während des Programms. Die Kosten für diesen erzwungenen Hotelaufenthalt waren in den EUR 70 beinhaltet, die alle TeilnehmerInnen ohne Ansehen der Behandlungsmodalität zahlen mussten. Nur wenn sie die zugeteilte Behandlung unmittelbar nach der Randomisierung ablehnten, brauchten die TeilnehmerInnen diese EUR 70 nicht zu zahlen. PDM Teilnehmer erhielten eine Tonaufnahme (CD) der geleiteten Fantasien und wurden angeleitet, diese

Aufnahme mindestens einmal täglich für die Autosuggestion zu verwenden, wobei jedes der fünf Szenarios 1 Woche lang in einem 6-wöchigen Zyklus wiederholt werden sollte (1-wöchige Pause nach dem fünften Szenario). Diesen Zyklus sollten die TeilnehmerInnen über mindestens 3 Monate (eine willkürlich festgesetzte und für weniger motivierte TeilnehmerInnen als kurz genug eingeschätzte Zeitspanne) aber vorzugsweise über ein ganzes Jahr wiederholen. Die TeilnehmerInnen wurden auch dazu ermuntert, den Blockbuchstaben des gerade geübten Autosuggestions-Szenarios (d.h. K, B, O, G und F; siehe oben) auf ihren Handrücken zu schreiben als visuellen Erinnerungszettel an das Training. Sie wurden auch ermuntert, das Duftöl immer dann zu benutzen, wenn sie sich Situationen aussetzten, die in der Vergangenheit zu Rauchen geführt hatten (z.B. beim Autofahren, beim Warten auf den Bus oder beim Abendessen im Restaurant). Das 1,5-tägige Training war die einzige therapeutische Intervention, die die TeilnehmerInnen der Psychotherapie-Gruppe erhielten. Die TeilnehmerInnen beider Gruppen wurden telefonisch kontaktiert, um ein Katamnese-Interview in den Räumlichkeiten des Studienarztes am Ende der Monate 3, 6 und 12 zu vereinbaren. Die TeilnehmerInnen hatten innerhalb von 36 Stunden nach dem Telefonat zum Interview zu erscheinen, um die Detektion von Rauchen zu erleichtern. Während dieser Beurteilungen befragten unabhängige Mitarbeiter des Studiensponsors (STGKK) die TeilnehmerInnen zu ihrem Nicht/Raucher-Status und bestimmten die CO-Spiegel der TeilnehmerInnen. Die TeilnehmerInnen wurden auch gebeten, eine Harnprobe für die Cotinin-Analyse abzugeben. Familienmitglieder von nach dem Zufallsprinzip ausgewählten TeilnehmerInnen wurden darüber hinaus von einem anderen Angehörigen der STGKK (W.A.) angerufen, um den Nicht/Raucher-Status zu bestätigen. Während der gesamten Katamnese-Periode wurde keinerlei Präventionsberatung angewandt.

Datenanalyse

Das vordefinierte primäre Erfolgskriterium war eine biochemisch bestätigte 12-monatige kontinuierliche Abstinenz, belegt durch Selbstberichte (self-reports) der Teilnehmer über Nicht/Raucher-Status zu allen 3 Katamnesezeitpunkten (d.h. nach 3, 6 und 12 Monaten). Der berechneten Fallzahl von annähernd 380 TeilnehmerInnen pro Gruppe waren folgende Annahmen zu Grund gelegt: 80% Power, ein zweiseitiges alpha von 0,05 bei folgendem möglicherweise zu detektierendem Unterschied: eine kontinuierliche Abstinenzrate von 17% in einer Gruppe versus 10% in der anderen, oder 23% versus 15%, oder 29% versus 20%.

Die Selbstberichte des Nicht/Raucher-Status wurden durch CO-Spiegel in der Ausatemluft von 9 parts per million (p.p.m.) oder weniger gemäß dem Russell Standard [18] bestätigt. Die TeilnehmerInnen in der

Bupropion-Gruppe hatten Abstinenz vom Zielaufhördatum (target quitting date) an zu berichten, die TeilnehmerInnen in der Psychotherapie-Gruppe hatten Abstinenz vom Ende des 1,5-tägigen Programms an zu berichten. Das sekundäre Erfolgskriterium war die Punktprävalenz (point prevalence) der CO-bestätigten selbst-berichteten Abstinenz. Die Erfolgskriterien wurden sowohl in der ITT- als auch der Behandlungsabschließer- (completer-) Population bewertet.

Ausgangswert-Vergleiche in den zwei Behandlungsgruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für kategorische Daten durchgeführt. Student's t-Test wurde für normalverteilte Daten und der Mann-Whitney U-Test für nichtparametrische Daten verwendet. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das primäre (12-monatige kontinuierliche Abstinenz-Rate) und das sekundäre (Punktprävalenz der Abstinenz) Erfolgskriterium, TEAE-Raten und Zurückweiser- (rejecter-) Raten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (zwei-seitig) analysiert. Zur Quantifizierung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden die odds Ratio (OR), der relative Benefit (RB; in Analogie zum Relativen Risiko) und die number needed to treat (NNT, d.h. die für die Entdeckung eines Behandlungsunterschieds notwendige Zahl an behandelten TeilnehmerInnen) bestimmt. Alle Berechnungen wurden von einem geprüften Statistiker unter Verwendung des SPSS®-Programms (<http://www.spss.com>) durchgeführt.

RESULTATE

Wirksamkeit: Abstinenzraten und Therapietreue (Compliance)

Die Raten der CO-bestätigten 12-monatigen kontinuierlichen Abstinenz nach Russell Standard [18] für die ITT-Population betragen 39,1% in der Psychotherapie- (PDM-) Gruppe und 12,3% in der Medikamenten- (d.h. Bupropion SR-, Zyban-) Gruppe ($P = 0,00001$; siehe die statistische Analyse in Tabelle 1). Dies entspricht einer OR von 4,55 für die psychotherapeutische Intervention.

Während der Durchführung der Studie wurde offensichtlich, dass der Prozentsatz derjenigen TeilnehmerInnen, die unmittelbar nach randomisierter Zuteilung die Behandlung ablehnten, in der Medikamenten-Gruppe viel höher war als in der Psychotherapie-Gruppe: Die Zurückweiser- (rejecter-) Raten waren 38,5% in der Bupropion-Gruppe und 1,9% in der Psychotherapie-Gruppe ($P < 0,001$). Zusätzlich brach eine signifikant höhere Fraktion von TeilnehmerInnen der Medikamenten-Gruppe die Behandlung auf Grund von TEAEs ab, d.h. 6,5% in der Bupropion-Gruppe und 0,3% (d.h. nur eine von 366 TeilnehmerInnen) in der Psychotherapie-Gruppe ($P < 0,001$).

Tabelle 2 Kontinuierliche Abstinenz und Punktprävalenz des Nichtraucher-Status in der Psychotherapie-Gruppe versus der Gruppe die Bupropion SR erhielt

<i>Time-point</i>	<i>Psychotherapy (PDM)</i>	<i>Sustained-release</i>	<i>bupropion (Zyban) Statistical parameter</i>
ITT sample	<i>n</i> = 366	<i>n</i> = 413	
Continuous abstinence			
RS 3 months	51.1%	23.7%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 2.15 (1.76–2.63) NNT = 3.7 (3.1–4.8)
RS 6 months	42.1%	16.5%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 2.56 (1.99–3.28) NNT = 3.9 (3.1–5.2)
RS 12 months	39.1%	12.3%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 3.16 (2.38–4.26) NNT = 3.7 (3.1–4.8) OR = 4.55 (3.17–6.53)
Point prevalence			
pp 3 months	51.1%	23.7%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 2.15 (1.76–2.63) NNT = 3.7 (3.0–4.8)
pp 6 months	44.8%	16.9%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 2.64 (2.08–3.37) NNT = 3.6 (2.9–4.6)
pp 12 months	41.3%	13.3%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 3.10 (2.35–4.08) NNT = 3.6 (3.0–4.6) OR = 4.57 (3.22–6.50)
Completer sample	<i>n</i> = 358	<i>n</i> = 227	
Continuous abstinence			
RS 3 months	52.2%	43.2%	<i>P</i> = 0.033 RB = 1.21 (1.01–1.45) NNT = 11.0 (5.8–125)
RS 6 months	43.0%	30.0%	<i>P</i> = 0.0015 RB = 1.44 (1.14–1.81) NNT = 7.7 (4.8–19)
RS 12 months	39.9%	22.5%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 1.78 (1.35–2.34) NNT = 5.7 (4.0–10) OR = 2.30 (1.58–3.35)
Point prevalence			
pp 3 months	52.2%	43.2%	<i>P</i> = 0.033 RB = 1.21 (1.01–1.45) NNT = 11.0 (5.8–125)
pp 6 months	45.8%	30.8%	<i>P</i> = 0.00032 RB = 1.49 (1.19–1.86) NNT = 6.7 (4.4–14)
pp 12 months	42.2%	24.2%	<i>P</i> = 0.00001 RB = 1.74 (1.34–2.26) NNT = 5.6 (3.9–9.6) OR = 2.28 (1.58–3.30)

Continuous abstinence was defined according to the Russell standard (RS) [19]; 3 months, 6 months, 12 months: months follow-up; pp: point prevalence. *P* values refer to c2 analysis; RB: relative benefit; NNT: number needed to treat; OR: odds ratio (95% confidence intervals in parentheses); ITT: intention to treat; PDM: psychodynamic model training.

Deshalb wurden die Erfolgskriterien auch für die Behandlungsabschließer- (completer-) Population ausgewertet, d.h. bei denjenigen TeilnehmerInnen die den PDM Kurs abschlossen oder die beide Bupropion-Packungen akzeptierten. Die Raten an CO-bestätigter 12-monatiger kontinuierlicher Abstinenz (primäres Erfolgskriterium) für die Behandlungsabschließer-Population waren 39,9% in der Psychotherapie-Gruppe und 22,5% in der Bupropion-Gruppe ($P < 0,001$; siehe Tabelle 1 für weitere statistische Vergleiche).

Sicherheit

Die Sicherheit der Psychotherapie war sehr hoch. Nur eine Teilnehmerin von 359 (0,3%) beendete das Trainingsprogramm nicht und gab an, dass die geleitete Fantasie sie traurig und unsicher mache. Alle anderen 358 Teilnehmer, die ihre randomisierte Zuteilung zur Psychotherapie akzeptiert hatten, beendeten diese auch. Von den 254 TeilnehmerInnen, die ihre randomisierte Zuteilung zur Bupropion-Gruppe akzeptiert hatten, brachen 27 (10,6%) ihre medikamentöse Behandlung auf Grund folgender TEAEs ab (jede/r TeilnehmerIn konnte mehrere TEAEs angeben): Schlafstörungen (6,7%), Schwindel (2,4%), Konzentrationsschwierigkeiten oder Ekzem (jeweils 2,0%), instabiler Blutdruck (1,6%), Gefühl der Intoxikation („high“) oder Schwitzen (jeweils 1,2%) oder (jeweils eine/r von 254, d.h. 0,4%) Kopfschmerzen, Übelkeit, Unruhe, Müdigkeit, Durchfall, Blähungen, Verstopfung, vermehrter Harndrang, Muskelschmerzen, Herzschmerzen, Impotenz, Schwäche, abnorme Geschmacksempfindung, Fußödem, Mundtrockenheit, Jucken oder Parästhesien der Lippe.

DISKUSSION

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich eine Manual-basierte 1,5-tägige gruppenpsychotherapeutische Intervention (PDM) in Bezug auf die CO-bestätigte 12-monatige kontinuierliche Abstinenz nach Russell Standard [18] als dreifach wirksamer erwies als die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung beste erhältliche Medikament zur Raucherentwöhnung [10,19] d.i. Bupropion SR (Zyban), wenn man versuchte Rauchern zu helfen, ohne sie auf eine bestimmte Behandlung abzustimmen (ITT-Population).

Teilweise war dies darauf zurückzuführen, dass ein beträchtlich höherer Prozentsatz an nach dem Zufallsprinzip der Behandlung zugeteilten TeilnehmerInnen (d.h. 38% versus 2%) das Medikament für die Behandlung ihrer Substanzabhängigkeit ablehnten. Man könnte einwenden, dass die höhere Zurückweiserate in der Medikamentengruppe auf ein Rekrutierungsungleichgewicht (Rekrutierungsbias) zurückzuführen war. Wenn man sich in der Analyse jedoch ausschließlich auf die Behandlungsabschließer

(completer) konzentriert, d.h. auf diejenigen TeilnehmerInnen, die das ihnen zufällig zugewiesene Behandlungsprinzip angenommen hatten, sei es ein Medikament oder eine seminarartige Gruppenpsychotherapie, und die diesem Behandlungsansatz treu blieben, erwies sich die Psychotherapie noch immer als zweimal wirksamer als das Medikament. Das wahre Ausmaß eines Rekrutierungsbias ist schwer abzuschätzen. Außerdem verglichen wir zwei drastisch unterschiedliche Behandlungsmodalitäten, eine ‚Pille‘ versus einer ‚Redekur‘. Trotz all dieser möglichen Schwächen waren die Abstinenzraten unter Bupropion in der vorliegenden Studie ähnlich denen in anderen Studien [10,19,20], die in geographisch und kulturell unterschiedlichen Populationen (d.h. USA versus Österreich) durchgeführt wurden: Die CO-bestätigten 12-monatigen kontinuierlichen Abstinenzraten für Bupropion waren 18% in der Jorenby et al. 1999 Studie [10], 15% in der Jorenby et al. 2006 Studie [19] (in der kurze wöchentliche Rauchstoppperatungen verwendet wurden) und 12% in der vorliegenden Studie (keine strukturierte Beratung durch den Bupropion-verabreichenden Arzt).

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Resultate der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass eine Manual-basierte 1,5-tägige psychotherapeutische Intervention (Kosten in Österreich, EUR 280, plus EUR 70 für die vorgeschriebene Übernachtung am PDM-Seminarort, also insgesamt EUR 350) eine wirksame Alternative zu einem pharmakologischen Raucherentwöhnungsmittel (Kosten für eine Kur mit Bupropion SR, Zyban, EUR 215 in Österreich, plus EUR 140 für die beiden notwendigen Arztbesuche, insgesamt EUR 355) darstellen, besonders für Raucher, die Medikamente zur Behandlung ihrer Substanzabhängigkeit ablehnen.

Deklaration von Interessen

Alle Autoren außer Dr. Grohs, der Entwicklerin des Psychodynamischen Modell Trainings (PDM) erklären, dass sie keinen Interessenskonflikt haben, sowohl in Bezug auf Zyban als auch auf PDM. Dr. Grohs stellt PDM auf kommerzieller Basis zur Verfügung.

Danksagungen

Die Kosten der Behandlungen, der Schwangerschaftstests, der Atem-CO-Analysen und die Reisekosten für Mitglieder des Leitungskomitees der vorliegenden Studie wurden vom staatlichen regionalen Gesundheitssystem (Steiermärkische Gebietskrankenkasse, STGKK) getragen. Die Harncotinin-Analyse wurde zum Teil vom Österreichischen Forschungsförderungs fonds (FWF) unterstützt (FWF-

Projekt P16394-B05). Wir danken Susanne Grohs und Sabrina Sattmann MS für ihren administrativen Beitrag und Katja Zorn PTA für die LC/MS/MS-Analyse des Harn-Cotinsins. Dank gebührt Herrn Daniel Havas MS für seine Hilfe beim Durchbringen des Antrages bei der lokalen Ethikkommission. Teile dieses Berichts wurden auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neurologie, DGPPN) in Berlin am 21.-24.November 2007 präsentiert.

Zitierte Literatur

1. Fiore M. C. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US public health service report. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. *JAMA* 2000; **283**: 3244–54.
2. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; **153**: 1–31.
3. Aveyard P., West R. Managing smoking cessation. *BMJ* 2007; **335**: 37–41.
4. Lancaster T., Stead L. F. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001292.
5. Stead L., Perera R., Bullen C., Mant D., Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000146.
6. Hughes J. R., Stead L. F., Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000031.
7. Stead L. F., Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001007.
8. Cahill K., Stead L. F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006103.
9. Grohs U. *Der Zug ins Glück . . . Ganz Von Selbst. Psychodynamisches Modelltraining. Trainermanual. [Happiness You Can Breathe . . . Just Like That. Psychodynamic Model Training. Trainer's Manual]*. Graz: Braintdesign; 2007.
10. Jorenby D. E., Leischow S. J., Nides M. A., Rennard S. I., Johnston J. A., Hughes A. R. *et al.* A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; **340**: 685–91.

11. Covey L. S., Glassman A. H., Jiang H., Fried J., Masmela J., LoDuca C. *et al.* A randomized trial of bupropion and/or nicotine gum as maintenance treatment for preventing smoking relapse. *Addiction* 2007; **102**: 1292–302.
12. Beck A.T. *Beck Depression Inventory*. New York: Harcourt Brace Jovanovich; 1978.
13. Fagerstrom K. O. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978; **3**: 235–41.
14. Fagerström K. O., Schneider N. G. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; **12**: 159–82.
15. Association A. P. *Diagnostic Criteria from DSM-IV TM*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
16. Zernig G., deWit H., Telser S., Nienhusmeier M., Wakonigg G., Sturm K. *et al.* Subjective effects of slow-release Bupropion vs. caffeine as determined in a quasi-naturalistic setting. *Pharmacology* 2004; **70**: 206–15.
17. Zernig G., Ahmed S. H., Cardinal R. N., Morgan D., Acquas E., Foltin R.W. *et al.* Explaining the escalation of drug use in substance dependence: models and appropriate animal laboratory tests. *Pharmacology* 2007; **80**: 65–119.
18. West R., Hajek P., Stead L., Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction* 2005; **100**: 299–303.
19. Jorenby D. E., Hays J. T., Rigotti N. A., Azoulay S., Watsky E. J., Williams K. E. *et al.* Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **296**: 56–63.
20. Hurt R. D., Sachs D. P., Glover E. D., Offord K. P., Johnston J. A., Dale L. C. *et al.* A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1195–202.

Unterstützende Information

Zusätzliche unterstützende Information kann in der online-Version dieses Artikels gefunden werden:

Appendix S1: Englische Version des PDM-Trainer-Manuals