

# Aktuelle Studie zu Auswirkungen von verschiedenen Raucherwaren auf COPD-Patienten

## Neue Strategien der Tabakentwöhnung

**CATANIA – Wie geht es COPD-Patienten, die es nicht schaffen, vollumfänglich mit dem Rauchen aufzuhören, und die deshalb die herkömmliche Zigarette durch einen Tabakerhitzer (Heat-not-burn-Produkt) ersetzen? Eine aktuelle Studie deutet darauf hin, dass sich ihr Zustand in puncto Exazerbationen und Lebensqualität gegenüber denjenigen, die ihr Rauchverhalten nicht ändern, verbessert.**

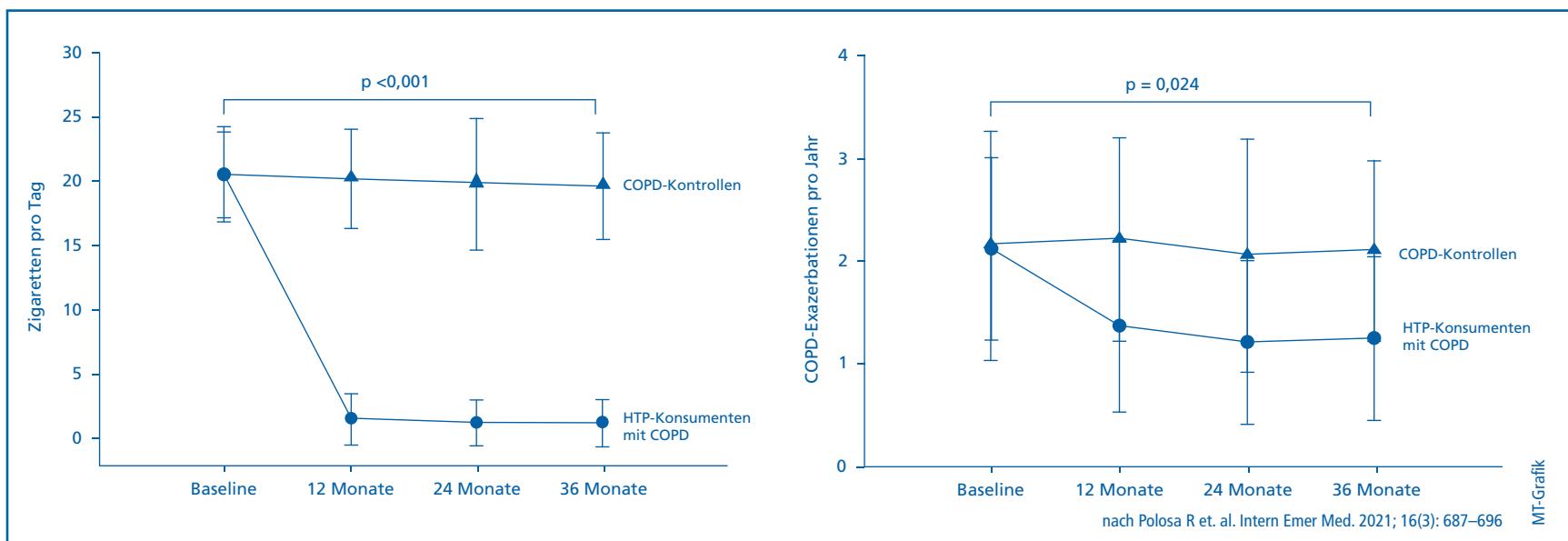
Raucher weisen oft eine jahrzehntelange Exposition gegenüber den in Zigaretten enthaltenen Schadstoffen auf und entwickeln häufig eine COPD. Die damit verbundenen Gesundheitskosten sind weiterhin hoch. Leider scheitern nach wie vor viele Patienten mit COPD beim Versuch, das Rauchen aufzugeben. Die herkömmlichen Strategien der Tabakentwöhnung stossen häufig an ihre Grenzen. Da das Zigarettenrauchen heutzutage neben E-Zigaretten und Tabaker-

### FDA-Einschätzung von erhitztem Tabakprodukt

In einem sogenannten MRTP-Verfahren (Modified Risk Tobacco Product Authorisation) gab die FDA im Juli 2020 die Einschätzung ab, dass ein Raucher, der auf ein Erhitzungsgerät für Tabaksticks – das Tobacco Heating System (IQOS®) – umsteigt, eine signifikante Reduktion der Exposition gegenüber den in Zigaretten enthaltenen schädlichen Inhaltsstoffen aufweist (Modified Exposure Claim). Die Entscheidung wurde auf der Grundlage von biologischen und klinischen Daten getroffen.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>

### Erhitzte Tabakprodukte im Vergleich zu konventionellen Zigaretten



Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag (Grafik links) und Anzahl an COPD-Exazerbationen pro Jahr (Grafik rechts) zur Baseline sowie an den Follow-up-Terminen 1 (12 ± 1,5 Monate), 2 (24 ± 2,5 Monate) und 3 (36 ± 3 Monate) bei Konsumenten von erhitzten Tabakprodukten (heated tobacco products, HTP) im Vergleich zu Kontrollen (Dreiecke). Aufgezeigt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken bezeichnen die Standardabweichung vom Mittelwert.

adaptiert nach Polosa R et al. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–696

hitzern –sogenannten Heat-not-burn-Produkten – nur noch eine von mehreren Möglichkeiten des Nikotinkonsums ist, sind inzwischen andere Strategien zur Risikoreduktion aufgekommen.

### Subjektives und objektives Urteil stimmen überein

Eine davon zielt darauf ab, Raucher zu ermutigen, statt herkömmlicher Zigaretten andere Produkte zu wählen, um wenigstens die Exposition gegenüber toxischen Substanzen zu reduzieren. Eine italienische explorative Studie hat nun anhand einer Reihe von Parametern die Auswirkung einer solchen Umstellung untersucht. Dazu verglichen die Forscher zwei Subpopulationen von COPD-Patienten, von denen die eine weiterhin wie bisher rauchte und die andere konventionelle Zigaretten teilweise oder vollständig durch ein erhitztes Tabakgerät ersetzte.<sup>1</sup>

Rund vierzig Teilnehmer mit einer nach den GOLD-Leitlinien gesicherten Diagnose COPD wurden in vier italienischen Spitäler rekrutiert. Vor und während der Studie erhielten die Teilnehmer eine übliche Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden, Beta-Agonisten und langwirksamen Anticholinergika. Eine Gruppe von 19 Patienten rauchte weiter (Kontrollgruppe). Die andere Gruppe mit ebenfalls 19 Patienten substituierte – ganz oder teilweise – die klassische Zigarette durch einen Tabakerhitzer.

Die Forscher verglichen die folgenden charakteristischen Schlüsselparameter der beiden Gruppen nach 12, 24 und 36 Monaten: Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten, spirometrische Daten (Tiffeneau-Index),

**Viele COPD-Patienten scheitern beim Versuch, das Rauchen aufzugeben**

jährliche Anzahl an COPD-Exazerbationen, Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests und Patientenselbstbeurteilung mittels CAT-Score. Dieser dient dazu, die tägliche Krankheitsbelastung zu beurteilen. Der Follow-up erfolgte über drei Jahre.

### «Dual User» reduzierten Konsum um fast zwei Drittel

An den drei Nachbeobachtungszeitpunkten gab es in Bezug auf die spirometrischen Daten (FEV<sub>1</sub>, FVC) keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Vergleich aller anderen Parameter ergab jedoch Vorteile für die Substitution. Die Autoren berechneten, dass bei Patienten, die nach der Substitution durch den Tabakerhitzer das Zigarettenrauchen aufgaben oder die Zahl der Zigaretten erheblich reduzierten, die Anzahl der COPD-Exazerbationen im Verlauf der Studie kontinuierlich um ca. 40 % abnahm.

Etwa sechs von zehn Anwendern der Tabakerhitzer gaben das Zigarettenrauchen während der dreijährigen Beobachtungszeit ganz auf, während die «Dual User» ihren Konsum um fast zwei Drittel reduzierten. Insbesondere die Resultate des CAT-Scores und des 6-Minuten-Gehtests verbesserten sich signifikant nach der Substitution. Einige Teilnehmer der Gruppe, die das Zigarettenrauchen aufgab, verbesserten ihren COPD-Schweregrad sogar um eine Klasse (gemäß GOLD-Klassifikation).

Die Studie untersuchte erstmals die Langzeitwirkungen des Rauchstoppes von konventionellen Zigaretten zugunsten eines Tabakerhitzers bei COPD-Patienten. Die Resultate müssen jedoch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

Dr. pharm. Denis Vitel

Polosa R et al. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–696.

Prof. Riccardo Polosa spricht im Interview über erhitzte Tabakprodukte als Alternative zu konventionellen Zigaretten

## Weniger Exazerbationen und mehr Lebensqualität bei COPD

**CATANIA – Der Erstautor der oben erwähnten Publikation, Professor Dr. Riccardo Polosa von der Universität Catania, stellte sich im Interview den Fragen von Medical Tribune und ordnete die Ergebnisse der Studie ein.**

**Können Sie die Ergebnisse der kürzlich erschienenen Publikation<sup>1</sup> vorstellen, in der COPD-Patienten teilweise oder vollständig drei Jahre lang von konventionellen Zigaretten auf «Heat-not-Burn»-Produkte umgestellt haben?**

Prof. Polosa: Meiner Erfahrung nach können oder wollen viele COPD-Patienten nicht mit dem Rauchen aufhören, obwohl bekannt ist, dass Zigarettenrauchen ein wesentlicher Risikofaktor für COPD ist. In

dieser Studie, der ersten ihrer Art, wurden die Gesundheitsparameter von COPD-Patienten überwacht, die nach der Umstellung auf erhitzte Tabakprodukte den Zigarettenkonsum eingestellt hatten. Bei der dreijährigen Nachbeobachtung zeigte sich, dass die Verwendung dieser Produkte die Anzahl der akuten Exazerbationen der COPD um mehr als 40 % verringerte und mit einer Verbesserung der Lebensqualität und der Fähigkeit zur körperlichen Betätigung einherging. Bei COPD-Patienten, die weiterhin rauchten, wurden keine Veränderungen beobachtet.

**Gibt es in der medizinischen Community und in Patientenverbänden ein wachsendes Interesse an der**

### Risikoreduktion durch E-Zigaretten bei COPD-Patienten?

Prof. Polosa: Angesichts der Tatsache, dass die meisten Raucherentwöhnungsprogramme bei der grossen Mehrheit der COPD-Patienten nicht zu funktionieren scheinen und viele trotz ihrer Symptome weiterrauchen, ist das Interesse an alternativen Ansätzen nach wie vor gross und wird es auch bleiben. COPD-Patienten sind mit einer belastenden Krankheit konfrontiert, und wenn die Raucherentwöhnung mit Hilfe von Heat-not-burn-Produkten eine Möglichkeit ist, ihre Gesundheit zu verbessern, sehe ich keinen Grund, den Wechsel nicht zu fördern. In England wird die Verwendung von risikoarmen Produkten in Raucherentwöhnungsprogrammen von Ärzten und

Gesundheitspersonal empfohlen. Wir hoffen, dass wir bald überall auf der Welt die gleiche Veränderung erleben können. Leider gibt es viele Fehlinformationen über den Gebrauch von erhitzten Tabakprodukten und E-Zigaretten, die oft mit dem herkömmlichen Rauchen gleichgesetzt werden. Die Verwendung dieser Produkte kann die Lebensqualität von Patienten verbessern. Mit der Zeit wird es möglich sein, risikoarme Produkte in therapeutische Programme einzuführen, besonders bei ausgewählten Krankheiten: Das Interesse von Patientenverbänden und öffentlichen Organisationen beweist es. Die Pandemie hat vielen Rauchern geholfen, über einen gesünderen Lebensstil nachzudenken und manchmal sogar auf Alternativen

### Interview



Prof Riccardo Polosa  
Universität Catania

Foto: zVg

# Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung: Es soll die Kategorie «Prä-COPD» entstehen

# Das Vorstadium endlich definieren!

**ANN ARBOR – Die Definition der COPD gründet auf dem FEV<sub>1</sub>/FVC-Verhältnis und ist für die manifeste Erkrankung sehr spezifisch. Frühe Stadien der Krankheitsentwicklung werden damit jedoch nicht erkannt. Eine internationale Autorengruppe schlägt daher vor, die Kategorie «Prä-COPD» zu schaffen.**

Als bester Marker für die Atemwegsobstruktion bei COPD dient heute eine FEV<sub>1</sub>/FVC-Ratio < 0,7, die sich als starker Prädiktor für Hospitalisierung und Mortalität erwiesen hat. Doch es ist anzunehmen, dass bereits Schäden in der Lunge eingetreten sind, bevor eine relevante Obstruktion evident wird. Durch eine therapeutische Intervention bereits in diesem Frühstadium könnte man den Verlauf der COPD vielleicht wirksamer beeinflussen als dies heute gelingt.

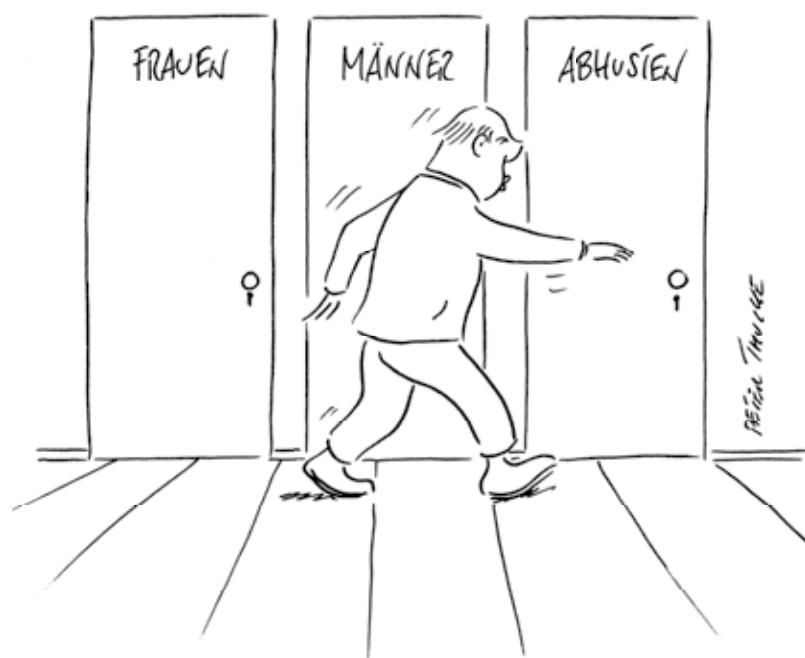
## GOLD 0 wurde rasch wieder aufgegeben

Vor 20 Jahren wurde für ein solches Vorstadium die Kategorie 0 nach GOLD geschaffen – eine «Schublade» für Patienten mit Risikofaktoren (Rauchen) und Symptomen wie chronischem Husten und Sputumproduktion, aber ohne relevante spirometrische Anomalie. Später gab man sie wieder auf mit dem Argument, dass nicht bei allen Betrof-

fenen eine Progression zur COPD stattfand.

Das Team um Dr. MeiLan Han von der Division of Pulmonary and Critical Care Medicine der University of Michigan in Ann Arbor hält dies für eine unglückliche Entscheidung. Denn bei einer Reihe anderer Erkrankungen sind ebenfalls Vorstadien definiert, z.B. Prädiabetes oder Prähypertonie, die sich auch nicht dadurch rechtfertigen, dass bei jedem Patienten unausweichlich die manifeste Erkrankung folgt. Vielmehr kennzeichnen sie Menschen, bei denen ein engeres Risikofaktor-Management den Verlauf günstig beeinflussen könnte.

Gerade vor dem Hintergrund, dass künftig mehr krankheitsmodifizierende Medikamente entwickelt werden, wäre die Festlegung einer «Prä-COPD» wünschenswert. Während das Stadium GOLD 0 nur auf der Basis von Symptomen bestimmt war, sollte die Prä-COPD Patienten einschliessen, die respiratorische Symptome sowie physiologische Anomalien wie ein niedrig-normales FEV<sub>1</sub> und radiografische Veränderungen aufweisen. Damit liesse sich der grösste Teil der Menschen, die irgendwann eine obstruktive COPD entwickeln, frühzeitig erfassen. Als Subtyp dieser Kategorie sei die nichtobstruktive chronische Bronchitis (NOCB) zu betrachten – unabhängig davon,



ob es irgendwann zu einer spirometrisch fassbaren Obstruktion komme. Allerdings, so räumen die Autoren ein, braucht man noch mehr Daten aus jüngeren Kollektiven, um eine klinisch nutzbare Definition der Prä-COPD mit guter Sensitivität und Spezifität zu entwickeln und zu validieren.

## Patientengruppe scheint sehr heterogen zu sein

Nach der Literatur, die sie durchforschten, scheinen Patienten ohne spirometrisch nachweisbare Obstruktion eine heterogene Gruppe zu sein, die

mit Symptomen wie Husten, Auswurf, Dyspnoe, exazerbationsähnlichen Ereignissen und sogar Wandverdickungen und Emphysem im CT auffallen. Die klinischen und radiologischen Veränderungen unterscheiden sich manchmal gar nicht von denen obstruktiver COPD-Kranken.

Beispiel SPIROMICS-Studie: Die Hälfte einer Rauchergruppe ohne Obstruktion brachte es im COPD-Assessment Test (CAT) auf einen Score ≥ 10 und Exazerbationen traten bei ihnen nicht seltener auf als bei Teilnehmern in den Stadien GOLD 1 oder 2. In der CT sah man bronchiale

Wandverdickungen. Immerhin bekamen gut 40 % der symptomatischen Raucher Bronchodilatatoren und gut 20 % inhalative Kortikoider verschrieben. Das zeigt, dass die betreuenden Ärzte durchaus Therapiebedarf sahen. Daten zur Wirksamkeit dieser Medikation fehlen in diesem Kollektiv allerdings bisher.

Unter anderen hat eine schwedische Kohortenstudie untersucht, wie hoch für Patienten mit chronischen Atemwegssymptomen ohne Obstruktion das Risiko ist, dass sich eine COPD entwickelt. Insgesamt betrug die kumulative 10-Jahres-Inzidenz 13,5 %. Als Risikofaktoren bei Frauen standen Husten und Auswurf, bei Männern Dyspnoe im Vordergrund. Andere Studien fanden auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Eine Studie aus England ergab, dass eine chronische nichtobstruktive Bronchitis in mittlerem Lebensalter das Risiko für eine spätere Obstruktion etwa vervierfacht. In einer epidemiologischen Studie ermittelten US-Forscher, dass etwa 40 % der Erwachsenen, die im Alter < 50 Jahren eine chronische Bronchitis hatten, im Langzeit-Follow-up eine Obstruktion bekommen im Vergleich zu gut 20 % der Erwachsenen ohne die Bronchitis in der Vorgeschichte.

Dr. Angelika Bischoff

Han MK et al. Am J Respir Crit Care Med 2021; 203: 414–423.

## «Weniger...»

Fortsetzung von Seite 10

umzusteigen, die im Vergleich zu Zigaretten viel risikoärmer sind.

**?** Sie haben in einer anderen Untersuchung<sup>2</sup> die gleiche Methodik angewandt, um die langfristigen Auswirkungen der Substitution von brennbaren Zigaretten durch E-Zigaretten in einer COPD-Population zu beschreiben.

Prof. Polosa: Ja, es gilt derselbe methodische Ansatz. Es geht um die Substitution von brennbaren Tabakzigaretten durch verbrennungsfreie Nikotinabgabe-Technologien. Die in diesen Studien<sup>1,2</sup> erzielten positiven Ergebnisse sind durchweg signifikant und klinisch relevant. Am wichtigsten ist, dass die Ergebnisse nicht unerwartet waren. Die Schlussfolgerung ist konsistent mit dem, was wir in den letzten 30–40 Jahren über die chemische Zusammensetzung des Tabakrauchs und die Pathogenese der COPD gelernt haben, dass wir fast sicher sind, dass die Substitution von Tabakzigaretten durch nicht verbrennbare Nikotinquellen, d. h. Vaping oder erhitzte Tabakprodukte, zu einer signifikanten Verbesserung führen würde.

**?** Können Sie die Ergebnisse der aktuellen, kürzlich publizierten Studie<sup>1</sup> kommentieren?

**Prof. Polosa:** Das Ziel der Studie war es, jede subjektive und objektive Veränderung der COPD zu bewerten. Es ist bekannt, dass die Vermeidung der Exposition gegenüber Chemikalien, die bei der Verbrennung von Tabakzigaretten entstehen, das Fortschreiten der COPD verlangsamt und die Gesundheit der Patienten verbessert. Nahezu 60 % der COPD-Patienten, die erhitzte Tabakprodukte verwendeten, verzichteten während der gesamten Studiendauer vollständig auf das Zigarettenrauchen, während diejenigen, die weiterhin rauchten («Dual User»), einen stetigen Rückgang ihres täglichen Zigarettenkonsums zeigten. Wir brauchen mehr prospektive Studien zu den langfristigen gesundheitlichen Auswirkungen von erhitzten Tabakprodukten, aber wir haben einen Rückgang der COPD-Exazerbationen beobachtet, ähnlich wie bei der Standardmedikation. Erhitzte Tabakprodukte verringern die Anfälligkeit für Infektionen der Atemwege. Die Studie ist jedoch eher klein mit einer relativ begrenzten Nachbeobachtungszeit von drei Jahren. Das Mantra, Studien mit kleiner Stichprobengröße als grundsätzlich unbrauchbar abzutun, muss jedoch aufhören. Im speziellen Fall unserer Studie sind die Ergebnisse über die gesamte Studiendauer hinweg durchgängig signifikant und klinisch relevant – trotz der kleinen Stichprobengröße, was die Möglichkeit von Zufallsbefunden als sehr unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Es ist zu einfach, zu behaupten, dass unsere Studie unzureichend gepowert ist, um irgendwelche Schlussfolgerungen zu ziehen. Wir hatten bereits eine Schlussfolgerung und nahezu Gewissheit über sie.

**?** Sie haben grossen Wert auf die Lebensqualität als Endpunkt gelegt. Ist es in einer Studie gut möglich, signifikante Verbesserungen dieses Kriteriums zu zeigen?

Prof. Polosa: Viele der von den COPD-Patienten in der Studie berichteten Verbesserungen sind subjektiv. Wenn wir jedoch diese von den Patienten berichteten Ergebnisse mit den Daten aus den objektiven Bewertungen kombinieren, haben wir eine sehr aussagekräftige Geschichte, die wir den Patienten erzählen können.

**?** In einer weiteren Untersuchung<sup>3</sup> haben Sie eine langfristige Nachbeobachtung der COPD-Patienten – fünf Jahre für E-Zigaretten – durchgeführt. Ist Ihnen etwas in der Subpopulation der «Dual User» aufgefallen?

Prof. Polosa: Duale Nutzer sind Menschen, die den Gebrauch von risikoarmen Produkten mit konventionellen Zigaretten kombinieren. Während dieser Studien verringerten Dual User die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten erheblich; bei diesen Patienten beobachteten wir Verbesserungen der subjektiven sowie objektiven respiratorischen Er-

gebnisse, die mit denen vergleichbar waren, die bei denjenigen beobachtet wurden, die das Rauchen vollständig aufgaben.

**?** Studien zur Substitution von brennbaren Zigaretten durch alternative Nikotinabgabegeräte ist ein «aufstrebender Forschungsbereich», der noch sehr umstritten ist.

Prof. Polosa: Wir haben in diesem Forschungsbereich Pionierarbeit geleistet und stimmen zu, dass der Wissensstand zur Schadensumkehr auf individueller Ebene noch in einem frühen Stadium ist. Aber wir sehen hier keine Kontroverse. Es gibt keine einzige Studie, die widerlegt, dass der Wechsel von brennbaren zu nicht brennbaren Nikotinquellen zu gesundheitlichen Vorteilen führt. Das Interesse an der Schadensminderung durch Tabak wächst und die Qualität der Forschung verbessert sich. Bei CoEHAR (Center of Excellence for the acceleration of Harm Reduction) koordinieren wir eine Reihe von bahnbrechenden Forschungsprogrammen, die darauf abzielen, die Vorteile und Risiken alternativer Nikotinabgabesysteme vollständig aufzuklären.

**?** Was ist notwendig für mehr Gewissheit: längere Studien mit grösseren Populationen? Mehr Wissen über die molekularen und zellulären Auswirkungen der Substitution wie Entzündungen,

**DNA-Schäden, oxidativer Stress, etc.?**

**Prof. Polosa:** Multizentrische Folgestudien von längerer Dauer sind jetzt erforderlich, um die sich abzeichnende Rolle der verbrennungsfreien Nikotinabgabe-Technologien für die Raucherentwöhnung, Rückfallprävention und/oder Schadensumkehr bei rauchenden COPD-Patienten, die auf diese Produkte umgestiegen sind, zu untermauern und zu klären.

Die negativen Auswirkungen von Tabakrauch-Chemikalien auf Zellsysteme sind seit Jahrzehnten bekannt, und es ist daher vorhersehbar, dass die Substitution von Tabakzigaretten durch nicht verbrennbare Nikotinquellen (d.h. Vaping oder erhitzte Tabakprodukte) zu einer signifikanten Verbesserung führen wird. Man sollte sich auch vor dem Potenzial für Fehlinformationen durch schlecht konzipierte experimentelle Studien hüten. Bestehende präklinische Studien (d. h. In-vitro-Systeme und Tiermodelle) können aufgrund eines schlechten experimentellen Designs, das die normalen Konsumbedingungen nicht nachahmt, und des Fehlens robuster methodischer Standards wenig aussagekräftig oder sogar irreführend sein.

Interview: Dr. pharm. Denis Vitel

1. Polosa R et al. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–696.

2. Polosa R et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 2533–2542.

3. Polosa R et al. Ther Adv Chronic Dis. 2020; 11: 2040622320961617.