

# Fachklinik für Lungenerkrankungen

Pneumologische Lehrklinik der Universitätsmedizin Göttingen

Philippstiftung e.V.

Robert-Koch-Straße 3

34376 Immenhausen

Tel. 0 56 73 / 50 10

Fax 0 56 73 / 501-333

[www.lungenfachklinik-immenhausen.de](http://www.lungenfachklinik-immenhausen.de)

## **Beobachtungsplan zur Anwendungsbeobachtung:**

Multimodale Tabakentwöhnung mit pharmakologischer Unterstützung bei Patienten mit Lungenkarzinom – Effektivität im klinischen Alltag eines Lungenkrebszentrums.

Version: 2 vom 27.11.2014

## **Inhaltsverzeichnis mit Seitenzahlen**

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis                                               | 3         |
| Verantwortlichkeiten und Anschrift                                  | 4         |
| Kurzbeschreibung des Projektes                                      | 5         |
| <b>1. Wissenschaftlicher Hintergrund</b>                            | <b>6</b>  |
| <b>2. Studienziel</b>                                               | <b>7</b>  |
| 2.1 Studiendesign                                                   | 7         |
| 2.2 Zielparameter                                                   | 8         |
| <b>3. Probandenrekrutierung</b>                                     | <b>8</b>  |
| 3.1 Anzahl der Probanden und Dauer der Studie                       | 8         |
| 3.2 Auswahl der Probanden                                           | 8         |
| 3.2.1 Einschlusskriterien                                           | 8         |
| 3.2.2 Ausschlusskriterien                                           | 8         |
| 3.3 medizinisches Screening                                         | 9         |
| 3.3.1 persönliche Daten                                             | 9         |
| 3.3.2 klinische Untersuchung                                        | 9         |
| 3.3.3 Messparameter                                                 | 9         |
| <b>4. verwendete Medikation und nichtmedikamentöse Intervention</b> | <b>9</b>  |
| <b>5. Behandlung der Probanden</b>                                  | <b>12</b> |
| <b>6. Studienablauf</b>                                             | <b>12</b> |
| 6.1 Methoden                                                        | 14        |
| 6.2 Risiko-Nutzen-Abwägung                                          | 14        |
| 6.3 unerwünschte Ereignisse                                         | 15        |
| 6.4 Abbruch der Studie                                              | 16        |
| <b>7. Biometrie</b>                                                 | <b>16</b> |
| 7.1 biometrisches Design                                            | 17        |
| 7.2 Stichprobenplanung                                              | 17        |
| 7.3 Datenerfassung und Auswertung                                   | 18        |
| 7.4 statistische Methoden                                           | 18        |
| <b>8. Änderung des Beobachtungsplans</b>                            | <b>18</b> |
| <b>9. Ethische und rechtliche Grundlagen</b>                        | <b>19</b> |
| 9.1 rechtliche Grundlagen                                           | 19        |
| 9.2 Votum der Ethikkommission                                       | 19        |
| 9.3 Versicherung                                                    | 19        |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| 9.4 Leiter der Anwendungsbeobachtung | 19        |
| 9.5 Prüfarzt                         | 20        |
| 9.6 Multicenterstudien               | 20        |
| 9.7 Archivierung und Datenschutz     | 20        |
| <b>10. Publikation</b>               | <b>20</b> |
| <b>11. Unterschriften</b>            | <b>20</b> |
| <b>Literaturverzeichnis</b>          | <b>21</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|       |                                                            |
|-------|------------------------------------------------------------|
| AE    | Adverse Event                                              |
| AMG   | Arzneimittelgesetz                                         |
| Bzgl. | bezüglich                                                  |
| CI    | Confidenz-Intervall                                        |
| CO    | Kohlenstoffmonoxyd                                         |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| FTCD  | Fagerstrom Test for Cigarette Dependence                   |
| GCP   | Good Clinical Practice                                     |
| HADS  | hospital anxiety and depression scale                      |
| MPSS  | Mood and physical symptoms scale                           |
| OR    | Odds Ratio                                                 |
| SAE   | Serious adverse Event                                      |

## **Verantwortlichkeiten und Anschriften**

Leiter der Anwendungsbeobachtung:

Prof. Dr. Stefan Andreas  
Ärztlicher Leiter Lungenfachklinik Immenhausen und  
Leiter Bereich Pneumologie (Forschung & Lehre)  
Universitätsmedizin Göttingen

Robert Koch Str. 3  
34376 Immenhausen  
Tel.: 05673 501 111  
Email: [sandreas@lungenfachklinik-immenhausen.de](mailto:sandreas@lungenfachklinik-immenhausen.de)

Prüfzentrum:

Lungenfachklinik Immenhausen  
Robert Koch Str. 3  
34376 Immenhausen

Prüfärzte:

Dr. Christian Reinhardt  
Assistenzarzt Lungenfachklinik Immenhausen  
Robert Koch Str. 3  
34376 Immenhausen  
Tel.: 05673 501 449  
Email: [christian.reinhardt@lungenfachklinik-immenhausen.de](mailto:christian.reinhardt@lungenfachklinik-immenhausen.de)

Finanzielle Unterstützung:

Pfizer Pharma GmbH  
Linkstraße 10  
10922 Berlin

Monitor:

IFS GmbH  
Von-Bar-Str. 2/4  
37075 Göttingen

## **Kurzbeschreibung des Projektes**

Titel: Multimodale Tabakentwöhnung mit pharmakologischer Unterstützung bei Patienten mit Lungenkarzinom – Effektivität im klinischen Alltag eines Lungenkrebszentrums.

Studienleiter: Prof. Dr. S. Andreas, ärztlicher Leiter Lungenfachklinik Immenhausen

Tabakentwöhnung ist nicht nur wesentlich in der Prävention sondern auch in der Therapie des Lungenkarzinoms: fortgesetzter Tabakkonsum erhöht die Morbidität und Mortalität des therapierten Lungenkarzinoms. Die Datenlage zur Tabakentwöhnung in dieser Patientengruppe ist allerdings unzureichend, so dass diese im klinischen Alltag nur zurückhaltend genutzt wird.

Unser Ziel ist daher die Effektivität einer multimodalen Tabakentwöhnung mittels Pharmakotherapie und „motivierendem Interview“ bei Patienten mit neu diagnostiziertem Bronchialkarzinom zu untersuchen.

Geplant ist eine prospektive, nicht vergleichende Monocenter-Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 12 Wochen. Wir rechnen mit 80 Patienten, die bereit sind an der Studie teilzunehmen. Hiervon sollen etwa 90% über 12 Wochen beobachtet werden können. Die Tabakabstinenz wird mittels exhalierten CO verifiziert. Nikotinentzugssymptome und Depressivität werden mittels Fragebögen evaluiert. Der primäre Endpunkt ist die Abstinenzrate nach 12 Wochen basierend auf der CO-Messung. Sekundäre Endpunkte sind die Therapiesicherheit, Lebensqualität und die Abstinenzrate in Woche 26. Die Auswertung erfolgt analog des Intention-to-treat-Prinzips. Aufgrund bisheriger Erfahrungen unserer Gruppe wird bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 5% und einer mindestens 80%igen Teststärke eine signifikant über 45% liegende Abstinenzrate an Woche 12 nachgewiesen werden können.

Zusammenfassend soll diese Studie die Effektivität einer multimodalen Tabakentwöhnung bei Patienten mit Lungenkarzinom aufzeigen und so helfen Lebensqualität und Sterblichkeit bei diesen Patienten zu verbessern.

## 1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Rauchen stellt den stärksten Risikofaktor für das Lungenkarzinom dar. Ca. 30-50% aller Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom rauchen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (1, 2). Es ist mittlerweile bekannt, dass der fortgesetzte Tabakkonsum das Langzeitüberleben beim Lungenkarzinom negativ beeinflusst (3). So war die Effektivität einer angewandten Chemo- oder Chemoradiotherapie bei fortgesetztem Tabakkonsum herabgesetzt (4, 5). Auch eine Targettherapie mit Erlotinib ist bei aktiven Rauchern weniger wirksam (6, 7). Daher stellt die Tabakentwöhnung nicht nur eine präventive sondern auch eine therapeutische Maßnahme bei dieser Tumorart dar (8). Weiterhin ist bekannt, dass sich die Lebensqualität von Patienten mit einem Lungenkarzinom nach dem Rauchstopp verbessert (9).

Die Mehrheit der Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom möchte mit dem Rauchen aufhören, schafft dies aber nicht (10). Es handelt sich hierbei um eine Patientengruppe mit einer langen Rauchhistorie, hoher Nikotinabhängigkeit und geringem Vertrauen in die eigenen Möglichkeiten den Nikotinkonsum zu beenden.

Zudem gibt es nur wenige klinische Studien zur Tabakentwöhnung bei Patienten mit Lungenkrebs. Sanderson et al. verglichen rauchende Patienten mit Lungenkrebs mit ansonsten gesunden Rauchern. Die 6-Monats-Abstinenzrate lag bei den Lungenkrebspatienten bei 22% und damit ähnlich hoch wie bei nicht erkrankten Rauchern (11). In einer Studie, in der über den positiven Effekt einer Unterstützung der Raucherentwöhnung durch das Pflegepersonal berichtet wird, wurden insgesamt nur 15 Patienten untersucht (12). In nur einer kleinen randomisiert-kontrollierten Studie mit 49 Patienten wurde Vareniclin zur Unterstützung der Tabakentwöhnung eingesetzt (13). Die 12-Wochen-Abstinenzrate lag in der Vareniclingruppe bei 34%, in der Kontrollgruppe 14% ( $p=0,18$ ).

Obwohl bereits ein kurzer ärztlicher Rat die Erfolgsrate einer Tabakentwöhnung erhöht (14), kann die Rate durch eine effektive Beratung und/oder pharmakologische Unterstützung noch deutlich verbessert werden (15).

Auch ein motivierendes Interview hat sich als eine Form der Gesprächstechnik als erfolgreich erwiesen (16).

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist es verständlich, wenn auch unglücklich, dass die meisten Ärzte eher zurückhaltend sind ihren Patienten einen Rauchstopp nahe zu legen, obwohl dies in aktuellen Leitlinien empfohlen wird (17, 18). Argumente die hiergegen herangeführt werden beziehen sich meist auf die Hoffnungslosigkeit von Entwöhnungsmaßnahmen bei hochgradig abhängigen Patienten, die schlechte Prognose aufgrund der Grunderkrankung, die zusätzliche Belastung der Patienten durch die Entwöhnungsmaßnahmen und Probleme durch mögliche Nebenwirkungen der Pharmakotherapie. Wie im Folgenden aufgeführt, treffen diese Vorbehalte nicht zu.

## Eine Raucherentwöhnung mittels Pharmakotherapie ist sicher und effizient

In einer Cochrane Metaanalyse konnte klar gezeigt werden, dass eine Nikotinersatztherapie wirksam ist (OR 1,8 95% CI 1,7-1,9) (19). Absolute Kontraindikationen gegen die Anwendung bestehen nicht. Es wurde nachgewiesen, dass die Anwendung auch bei Patienten mit KHK und anderen kardiovaskulären Krankheitsbildern sicher ist (20).

Auch für Vareniclin konnte eine Wirksamkeit vs. Plazebo in der Raucherentwöhnung in einer Reihe von randomisiert, kontrollierten Studien gezeigt werden. Entsprechend aktuellen Daten aus einer Meta-Analyse ist Vareniclin das derzeit effektivste Medikament zur Raucherentwöhnung und erhöht die Erfolgsrate um das 2,4-fache (15, 21). Seine Wirksamkeit wurde insbesondere auch in schwer entwöhnbaren Gruppen wie COPD- oder psychisch kranken Patienten nachgewiesen (22, 23).

Die aufgekommenen Sicherheitsbedenken gegen diese Substanz konnten in Metaanalysen nicht bestätigt werden. So fand sich kein Hinweis auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (24). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Vareniclin die Suizidalität und Entwicklung von Depressionen im Vergleich zu anderen Raucherentwöhnungstherapien nicht erhöht (15, 25).

## **2. Studienziel**

In dieser Anwendungsbeobachtung soll gezeigt werden, dass eine Raucherentwöhnung bei Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom im klinischen Kontext umsetzbar und erfolgreich ist. Auch soll die Umsetzbarkeit und Effektivität der Raucherentwöhnung mit medikamentöser Begleitung (Nikotinersatztherapie bzw. Vareniclin) überprüft werden.

Somit kann eine bessere Grundlage für eine Implementierung der Raucherentwöhnung in dieser Patientengruppe geschaffen werden. Auch werden Daten generiert, die die Planung einer großen klinischen Studie in diesem Setting ermöglicht.

Die Durchführung der Studie wird durch die finanzielle Unterstützung der Pfizer Pharma GmbH ermöglicht.

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine unverblindete, nicht randomisierte Mono-Center-Studie. Über einen Zeitraum von ca. 12 Monaten sollen etwa 80 Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom eingeschlossen werden.

## 2.2 Zielparameter

### 2.2.1 primäre Zielgröße

- Tabakabstinenzrate nach 12 Wochen

### 2.2.2 sekundäre Zielgrößen

- Tabakabstinenzrate nach 6 Monaten
- Depressivität, allgemeines Befinden und Tabakentzugssymptome zu unterschiedlichen Zeitpunkten (unter Zuhilfenahme von Fragebögen (Siehe Punkt 3.3.3))
- Verträglichkeit der verwendeten Pharmakotherapie

### 2.2.3 weitere Studienparameter

- Rauchverhalten von Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom
- Grad der Nikotinabhängigkeit zu Beginn der Tabakentwöhnung
- Vorhandene Motivation zum Rauchstopp zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

## **3. Probandenrekrutierung**

### 3.1. Anzahl der Probanden und Dauer der Studie

Eingeschlossen werden mindestens 80 Patienten beiderlei Geschlechts ab einem Alter von 18 Jahren mit einem neu diagnostiziertem Lungenkarzinom. Die Patienten müssen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung rauchen oder bis zu 4 Wochen vor Studieneinschluss geraucht haben.

Die individuelle Untersuchungsdauer beträgt pro Proband 6 Monate. Die Gesamtdauer der Studie beträgt 15 Monate.

### 3.2 Auswahl der Probanden

Alle Patienten die nach Studieninitiierung in der Lungenfachklinik Immenhausen mit einem Lungenkarzinom neu diagnostiziert werden, die Einschlusskriterien erfüllen und mit der Studienteilnahme einverstanden sind werden ausgewählt.

#### 3.2.1 Einschlusskriterien

- neu diagnostiziertes Lungenkarzinom aller Stadien
- Tabakkonsum zum Diagnosezeitpunkt oder Tabakkonsum bis zu 4 Wochen vor Einschluss in die Studie
- Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahre beiderlei Geschlechts

#### 3.2.2 Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Studienteilnahme
- Schwere Begleiterkrankung, die die Teilnahme an der Studie wesentlich erschwert



### 3.3 Medizinisches Screening

#### 3.3.1 persönliche Daten

Erhoben werden alle notwendigen Patientendaten einschließlich der ausführlichen klinischen Anamnese im Rahmen der stationären Aufnahme der Patienten.

#### 3.3.2 klinische Untersuchung

Bei jedem Patienten wird eine allgemeine körperliche Untersuchung im Rahmen der stationären Aufnahme durchgeführt.

#### 3.3.3 Messparameter

Folgende Messparameter werden erhoben:

- Messung der CO-Konzentration im Exhalat oder falls vorhanden kapilläre Blutgasanalyse
- Grad der Nikotinabhängigkeit mittels Fagerström-Test (FTCD) s.o.
- Erfassung der Nikotinentzugssymptome mittels Mood and physical symptoms scale (MPSS) (26)
- Erfassung der Depressivität und Angst mittels hospital anxiety and depression scale (27, 28)
- Erfassung Quality of life mittels „EORTC-QLQ C30 Core-Fragebogen“ sowie das lungenspezifische Modul QLQ-LC13 und EQ-5D VAS

Diese Untersuchungen und Erhebungen folgen der guten medizinischen Praxis bei der Behandlung im Rahmen der Tabakentwöhnung. Es erfolgen keine Untersuchungen, die außerhalb des Rahmens der guten medizinischen Praxis liegen.

## **4. Nichtmedikamentöse Interventionen und verwendete Medikation**

### Nichtmedikamentöse Intervention

Nach Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms wird jedem geeigneten Patienten die Teilnahme in der Studie angeboten. Willigt der Patient ein, erfolgt innerhalb der nächsten beiden Tage ein 30 minütiges Beratungsgespräch durch eine speziell in Raucherentwöhnung ausgebildete Fachschwester. Hierbei wird die Gesprächstechnik des motivierenden Interviews angewandt. Durch einen non-direktiven Gesprächsansatz soll der Raucher mittels wertfreier Betrachtung und Abwägung eine Aufhörmotivation aus eigener Erkenntnis entwickeln (28). Dieses Interview ist für jeden teilnehmenden Patienten obligat.

Zusätzlich werden während der täglichen Visiten während des stationären Aufenthaltes tägliche motivierende Gespräche durch den betreuenden Stationsarzt geführt.

Als weitere Maßnahme wird jedem Patienten ein validiertes Raucherentwöhnungsprogramm, welches aus 6 Sitzungen besteht, angeboten (29). Die Teilnahme hieran ist für jeden Studienteilnehmer freiwillig.

### Verwendete Medikation

Im Rahmen der medikamentösen Tabakentwöhnung werden ausschließlich bereits zugelassene und in den aktuellen Leitlinien empfohlene Präparate eingesetzt. Die Präparate werden entsprechend der zugelassenen Indikation eingesetzt. Hierbei handelt es sich um Vareniclin (Champix, Firma Pfizer) und Nikotinersatztherapie (in der Lungenfachklinik werden Pflaster der Marke Nicotinell, Firma Novartis verwendet). Der Patient entscheidet sich nach dem motivierenden Interview, ob er eine medikamentöse Begleitung der Tabakentwöhnung wünscht. Er kann dabei zwischen Vareniclin oder Nikotinersatztherapie wählen.

Hinsichtlich der Art und Dosierung der Präparate werden keinerlei Vorgaben getroffen, die im Folgenden gegebenen Angaben zur Dosierung sind lediglich als Hinweise auf die in den jeweiligen Fachinformationen gemachten Aussagen zu verstehen.

### Vareniclin (Champix®, Fa Pfizer)

Vareniclin ist ein partieller Agonist am nicotinergen Acetylcholinrezeptor (Subtyp  $\alpha 4\beta 2$ ). Dadurch wird der Rezeptor stimuliert und mindert die Entzugserscheinungen nach dem Rauchstopp. Gleichzeitig wird die Wirkung von extern zugeführtem Nikotin reduziert.

Empfohlen ist die Einnahme als Tablette zunächst in einer Dosis von 0,5 mg 2x tgl. Nach 8 Tagen wird die Dosis auf 1 mg 2x tgl. erhöht. Die Gesamteinnahmezeit beträgt 12 Wochen und kann bei Bedarf um weitere 12 Wochen verlängert werden. Mehrere randomisiert kontrollierte Studien haben die Effektivität der Substanz zur Raucherentwöhnung gezeigt (14, 20–22). Die aufgetretenen Sicherheitsbedenken gegen diese Substanz konnten in Metaanalysen nicht bestätigt werden. So fand sich kein Hinweis auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (23). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Vareniclin die Suizidalität und Entwicklung von Depressionen nicht mehr erhöht als alle anderen Raucherentwöhnungstherapien (14, 24).

Die aktuellen Fachinformationen zum Vareniclin sind im Anhang angefügt. Da Vareniclin nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden darf muss der Patient die Kosten für das Präparat selbst tragen. Dies führt nach unserer Erfahrung häufig dazu, dass Patienten die Medikation ablehnen oder nach Aufbrauchen der ersten Packung wieder beenden. Damit eventuell für den Patienten anfallende Kosten keinen Einfluss auf seine Entscheidung bzgl. einer medikamentösen Unterstützung haben, wird das Präparat den Patienten kostenlos während der 12-wöchigen Einnahme zur Verfügung gestellt. Die Kosten hierfür werden aus den Studienmitteln finanziert.

## Nikotinersatztherapie

Hierbei wird Nikotin in unterschiedlicher Applikationsform zugeführt. Insbesondere die Probleme durch die physische Abhängigkeit nach einem Rauchstopp werden hierdurch gemindert. Mögliche Applikationsformen sind das Nikotinpflaster, der Nikotinkaugummi und die Sublingualtablette. Die Pharmakokinetik der einzelnen Applikationsformen ist unterschiedlich. Während Nikotinpflaster eine kontinuierliche Nikotinkonzentration im Blut aufrechterhalten, werden bei Einnahme von Nikotinkaugummis oder Sublingualtabletten höhere Wirkspiegel über einen kürzeren Zeitraum erreicht.

Die Wirksamkeit der Nikotinersatztherapie gegenüber Placebo konnte klar gezeigt werden (OR 1,8 95% CI 1,7-1,9) (19). Absolute Kontraindikationen gegen die Anwendung bestehen nicht.

Die aktuellen Fachinformationen zum Präparat Nicotinell sind im Anhang angefügt. Da eine Nikotinersatztherapie nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden darf, muss der Patient die Kosten für die Präparate selbst tragen. Dies führt nach unserer Erfahrung häufig dazu, dass Patienten die Medikation ablehnen oder nach Aufbrauchen der ersten Packung wieder beenden. Damit eventuell für den Patienten anfallende Kosten keinen Einfluss auf seine Entscheidung bzgl. einer medikamentösen Unterstützung haben, wird das Präparat den Patienten kostenlos während der 12-wöchigen Anwendung zur Verfügung gestellt. Die Kosten hierfür werden aus den Studienmitteln finanziert.

## Dosierung und Art der Anwendung

### Vareniclin (Champix®)

|                  |                                       |
|------------------|---------------------------------------|
| Tabletten 0,5 mg | 1-0-0 Tag 1-3                         |
| Tabletten 0,5 mg | 1-0-1 Tag 4-7                         |
| Tabletten 1 mg   | 1-0-1 ab Tag 8 über weitere 11 Wochen |

### *Oder*

### Nicotinell® -Pflaster

Stärke 1 (52,5 mg Nikotin/24h), bei einer Zigarettenmenge von > 20 tgl. über 4 Wochen, dann alle 4 Wochen um eine Stärkekategorie bis Woche 12 reduzieren

Stärke 2 (35 mg Nikotin/24h), bei einer Zigarettenmenge von ≤ 20 tgl. Über 8 Wochen, hiernach über weitere 4 Wochen in schwächster Dosierung (17,5 mg Nikotin/24h)

Art und Dosierung der Anwendung von Vareniclin bzw. der Nikotinersatztherapie liegt ausschließlich im Ermessen des behandelnden Arztes und ist nicht Teil dieser Beobachtungsstudie.

## **5. Behandlung der Probanden**

Nach entsprechender Aufklärung und Einverständniserklärung werden alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen und keine Ausschlusskriterien aufweisen in die Studie eingeschlossen.

Die Behandlung der Mehrzahl der Patienten erfolgt in der Lungenfachklinik Immenhausen.

Etwa 25% aller eingeschlossenen Patienten werden nach Diagnosestellung eine operative Therapie erhalten. Diese wird in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Göttingen durchgeführt. Hier werden Dr. Marc Hinterthaler und weitere Kollegen der interdisziplinären Station die Betreuung der Patienten übernehmen und die Raucherentwöhnung weiterführen.

Besondere Einschränkungen bzgl. einer Begleittherapie bestehen nicht.

Die Erfassung der Befunde erfolgt gemäß Beobachtungsplan.

## **6. Studienablauf**

Die Studie wird über ca. 15 Monate durchgeführt werden. Dabei wird jeder eingeschlossene Patient über 26 Wochen verfolgt.

Die letzten Patienten werden ca. 12 Monate nach Beginn der ersten Patienteneinschlüsse in die Studie eingeschlossen. Hierdurch ergibt sich eine Gesamtdauer von etwa 15 bis maximal 18 Monaten.

Die Gesamtdauer beruht auf unseren Schätzungen bzgl. der Fallzahl (Siehe Punkt 7.2). Wir gehen von ca. 130 geeigneten Patienten innerhalb von 12 Monaten aus, von denen mindestens 80 Patienten willens sein werden, an der Studie teilzunehmen.

Nach Diagnosestellung werden mögliche Patienten bzgl. der Studienteilnahme entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Es erfolgt eine Aufklärung der Patienten. Gibt der Patient sein Einverständnis zur Teilnahme, wird er unmittelbar in die Studie eingeschlossen.

Die im Folgenden beschriebenen Abläufe folgen der guten medizinischen Praxis und sind nicht als studienspezifische Interventionen anzusehen.

Nach Einschluss in die Studie werden die Nikotinabhängigkeit (mittels FTCD), die Entzugssymptomatik (mittels MPSS-Fragebogen), die Depressivität (mittels HADS-Fragebogen) und die Lebensqualität erfasst (EORTC-QLQ C30/ QLQ-LC 13/ EQ-5D VAS).

Zudem werden das CO im Exhalat gemessen sowie erneut die Vitalzeichen erhoben.

Zudem erfolgt innerhalb von maximal 2 Tagen das 30-minütige motivierende Interview durch eine speziell in Raucherentwöhnung ausgebildete Fachschwester. Weiterhin werden während der täglichen Routinevisiten motivierende Beratungsgespräche durch die jeweiligen Stationsärzte erfolgen.

Entscheidet sich der Patient für eine zusätzliche medikamentöse Unterstützung, wird hiermit ebenfalls spätestens 2 Tage nach Einschluss in die Studie begonnen.

An Woche 6 (+/- 4 Tage) wird der Patient telefonisch über Entzugs- und depressive Symptome sowie über eventuelle Nebenwirkungen befragt.

Nach 12 Wochen (+/- 10 Tage) und Abschluss der medikamentösen Unterstützung wird eine erneute umfangreiche Diagnostik durchgeführt (Siehe Tabelle 1).

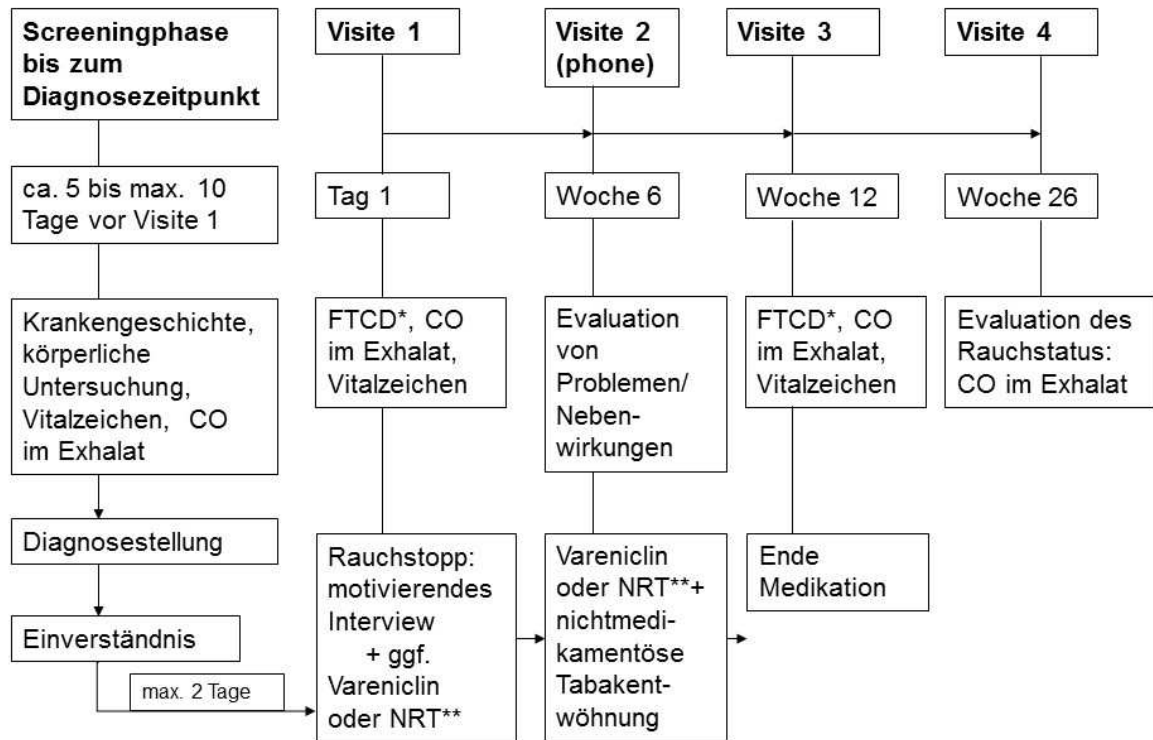
In Woche 26 (+/- 14 Tage) erfolgt nochmals eine Messung des CO im Exhalat sowie eine Evaluation des Rauchstatus.

In folgender Tabelle sind die einzelnen erhobenen Befunde/Untersuchungen zu den jeweiligen Zeitpunkten aufgeführt:

|                                             | Diagnosezeitpunkt | Studieneinschluss | Woche 6 | Woche 12 | Woche 26 |
|---------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|----------|----------|
| Einverständniserklärung                     | X                 |                   |         |          |          |
| Krankengeschichte/ körperliche Untersuchung | X                 |                   |         |          |          |
| Ein-/ Ausschlusskriterien                   | X                 |                   |         |          |          |
| FTCD (Grad der Abhängigkeit)                |                   | X                 |         | X        |          |
| Vitalzeichen                                | X                 | X                 |         | X        |          |
| Motivierendes Interview                     |                   | X                 |         |          |          |
| ggf. medikamentöse Unterstützung            |                   | X                 | X       | X        |          |
| CO-Konzentration im Exhalat                 | X                 | X                 |         | X        | X        |
| HADS (Depression)                           |                   | X                 | X       | X        |          |
| MPSS (Entzugssymptome)                      |                   | X                 | X       | X        |          |
| Nebenwirkungen                              |                   |                   | X       | X        |          |
| ECOG                                        | X                 | X                 |         | X        |          |
| EORTC-QLQ C30/ QLQ-LC 13/ EQ-5D VAS         | X                 | X                 |         | X        |          |

Tabelle 1: erhobene Befunde/ Untersuchungen an den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

Folgendes Ablaufschema verdeutlicht den Studienablauf:



Grafik 1: Studienablauf.

\* FTCD = Fagerström Test der Zigarettenabhängigkeit; \*\* Nikotinersatztherapie

## 6.1 Methoden

Die Messung der CO-Konzentration im Exhalat erfolgt mit dem BreathCO der Fimra Vitalograph.

Der Grad der Nikotinabhängigkeit wird mittels „Fagerström-Test“ (FTCD) erfasst (29). Die Nikotinentzugssymptome werden mittels „Mood and physical symptoms scale“ (MPSS) (26) und die Depressivität und Angst mittels „hospital anxiety and depression scale“ (27, 28) erfasst.

Die Lebensqualität wird mittels „EORTC-QLQ C30 Core-Fragebogen“ sowie das lungenspezifische Modul QLQ-LC13 und EQ-5D VAS bewertet.

## 6.2 Risiken-Nutzen-Abwägung

Es ist mittlerweile bekannt, dass fortgesetzter Tabakkonsum das Langzeitüberleben bei Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom negativ beeinflusst (8). Trotzdem gibt es nur wenige klinische Studien zur Tabakentwöhnung in dieser Patientengruppe (Siehe Punkt 1). Daher wird diese nur selten im Rahmen der „Ersttherapie“ nach Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms durchgeführt.

Jedes zertifizierte Lungenkrebszentrum sollte jedoch eine Tabakentwöhnung anbieten.

Außerdem sind weitere wissenschaftliche Argumente für eine Kostenübernahme der Pharmakotherapie im Rahmen einer Tabakentwöhnung durch die gesetzliche Krankenkasse notwendig. Diese werden aktuell noch als „Live-Style-Präparate“ eingestuft. Eine große Anzahl von Patienten würde durch die Kostenübernahme der Tabakentwöhnung einen Nutzen ziehen.

Jeder einzelne Teilnehmer der Studie profitiert durch die Möglichkeit einer optimierten Tabakentwöhnung. Ist diese erfolgreich, so wird statistisch das Langzeitüberleben positiv beeinflusst (3).

Eine Tabakentwöhnung ist als sicher anzusehen. In einer Cochrane Metaanalyse aus 105 randomisiert, plazebo-kontrollierten Studien konnten keinerlei Sicherheitsbedenken gegenüber einer Nikotinersatztherapie gefunden werden (19). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Nikotinersatztherapie als sicher bei Patienten mit KHK und anderen kardiovaskulären Erkrankungen einzuschätzen ist (20).

Absolute Kontraindikationen gegen eine Nikotinersatztherapie existieren nicht.

Die bei Anwendung von Vareniclin aufgetretenen Sicherheitsbedenken, konnten in aktuellen Untersuchungen nicht bestätigt werden. So fand sich kein Hinweis auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität (24). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Vareniclin die Suizidalität und Entwicklung von Depressionen nicht mehr erhöht als alle anderen Raucherentwöhnungstherapien (15, 25). Bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Schizophrenie und schizoaffektive Störungen erwies sich Vareniclin als sicher, ohne Hinweis für eine Exazerbation von psychischen Symptomen. Zudem wurde durch die Vareniclingabe eine signifikant erhöhte Erfolgsrate der Tabakentwöhnung im Vergleich zum Plazebo erzielt (23). In einer Observationsstudie im klinischen Alltag an über 1000 Patienten haben wir nachweisen können, dass Vareniclin effektiv (Abstinenzrate an Woche 12 71%) ist und gut toleriert wird (30). Die meisten Nebenwirkungen waren mild und nur ca. 4% der Studienteilnehmer beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen. Schwere Nebenwirkungen wurden bei 1,6% aller Patienten beobachtet. Fatale Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Hierbei ist zu erwähnen, dass dies in einer Patientengruppe mit einer Vielzahl von Begleiterkrankungen wie COPD, arterielle Hypertonie und Depression untersucht wurde (30).

### 6.3 unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind alle im Rahmen der klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, subjektiven und objektiven Krankheitssymptome und Unfälle, unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der im Rahmen der Anwendungsbeobachtung gegebenen Medikation.

Diese werden mittels des „Medical Dictionary for regulatory Activities“ (MedDRA) codiert.

Sollten ernste Komplikationen im Zusammenhang mit der Medikation stehen, ist der Prüfarzt verpflichtet, den Probanden sofort aus der Studie auszuschließen. Behandlung und eventuell notwendige Laboruntersuchungen erfolgen nach Ermessen des Prüfarztes.

Alle Nebenwirkungen werden während der Anwendungsbeobachtung erfasst. Entsprechend den berufsrechtlichen Vorgaben ((Muster-)Berufsordnung für Ärzte § 6) erfolgen Meldungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Alle während der Anwendungsbeobachtung unerwünschten Ereignisse unter der Einnahme von Vareniclin (Adverse Events (AE) und Serious Adverse Events (SAE)) werden der Firma Pfizer umgehend gemeldet.

Da Lungenkarzinompatienten als schwer kranke Patienten einzustufen sind und daher regelmäßig aufgrund der Therapie der Grunderkrankung (Chemotherapien etc.) in stationärer und/oder ambulanter Behandlung sind, werden solche Aufenthalte nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet.

#### 6.4 Abbruch der Studie

##### 6.4.1 Drop out eines Probanden

Einer oder mehrere der folgenden Umstände können z.B. zu einem Abbruch der Studie bei einem einzelnen Probanden führen (dieser Proband wird als drop-out gewertet):

- Rücknahme der Einwilligung des Probanden
- Nichttolerierbare unerwünschte Wirkungen
- Verletzung des Studienprotokolls
- Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Schwangerschaft

##### 6.4.2 Abbruch der gesamten Studie

Ein Abbruch der gesamten Studie ist aufgrund des Designs als Anwendungsbeobachtung nicht zu erwarten.

## **7. Biometrie**

Die statistische Analyse wird durch das Institut für medizinische Statistik der Universität Göttingen (Leitung Prof. Dr. Tim Friede) durch Dr. C. Röver durchgeführt.

#### Fragestellung

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Tabakabstinenzrate in Woche 12, verifiziert durch Messung der CO-Konzentration im Exhalat.

Eine signifikante Reduktion der Prävalenz des Tabakkonsums gegenüber dem Diagnosezeitpunkt soll gezeigt werden.

Hierbei wird nach dem intention-to-treat Prinzip vorgegangen, d.h. alle Patienten die nicht bis zum Studienende verfolgt werden können, werden als Therapieversager gewertet.

Der sekundäre Endpunkt ist die Abstinenzrate nach 6 Monaten, wiederum verifiziert durch die Messung der CO-Konzentration im Exhalat.



Weitere sekundäre Endpunkte sind die Depressivität an Woche 12 sowie der Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Entzugssymptomen an Woche 12.

### 7.1 biometrisches Design

Es handelt sich um eine offene, unverblindete Mono-Centerstudie. Der primäre Endpunkt ist die Tabakabstinenzrate in Woche 12. Die Auswertung erfolgt nach dem Intention to treat Prinzip. Ein statistischer Vergleich der unterschiedlichen Therapiegruppen ist aufgrund der Fallzahl nicht vorgesehen. Allerdings sollen die drei möglichen Interventionsgruppen (rein nichtmedikamentöse Intervention, nichtmedikamentöse Intervention und Nikotinersatztherapie oder nichtmedikamentöse Intervention und Vareniclin) deskriptiv dargestellt werden.

### 7.2 Stichprobenplanung

In der Lungenfachklinik Immenhausen wird bei ca. 300 Patienten pro Jahr ein Lungenkarzinom neu diagnostiziert. Man kann davon ausgehen, dass fast alle Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom aktive Raucher sind, oder das Rauchen erst vor kurzem aufgegeben haben. Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom rauchen ca. 60%, bei Patienten mit einem Adenokarzinom sind etwa 25% aktive Raucher. Zusammengenommen befinden sich pro Jahr etwa 130 aktive Raucher unter den Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom. Wir nehmen an, dass hiervon etwa 80 an der Studie teilnehmen werden.

Aus eigenen vorhergehenden Daten und anderen Studien schätzen wir eine Abstinenzrate an Woche 12 von 60% als realistisch ein (30). Weiterhin nehmen wir an, dass für ca. 10% der eingeschlossenen Patienten keine Daten an Woche 12 erhoben werden können. Hieraus ergibt sich eine Zahl von 72 Patienten, die in die endgültige Auswertung mit einbezogen werden können.

Hierdurch wird es möglich eine Abstinenzrate an Woche 12 von über 45%, signifikant mit einer statistischen Teststärke von mindestens 80%, bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 5%, aufzuzeigen. Ein einseitiges Signifikanzniveau ist durch den Pilotcharakter der Studie zu rechtfertigen (31).

Eine Abstinenzrate von 64% würde eine Teststärke von 96% bei gleicher Patientenzahl ergeben. Ein zweiseitiges Konfidenzintervall würde die Rate auf höchstens  $\pm 12$  Prozentpunkte eingrenzen. Bezüglich der Abstinenzrate an Woche 26 schätzen wir, dass mindestens 40% der eingeschlossenen Patienten diesen Zeitpunkt erleben, wovon 30% weiterhin abstinent sind. Unter diesen Umständen betrüge die erwartete Halbweite des 95%-Konfidenzintervalls 14 Prozentpunkte. Unabhängig von der wahren Prävalenz in Woche 26 wäre die Abstinenzrate bei 40 Patienten mit 95% Konfidenz auf  $\pm 16$  Prozentpunkte eingegrenzt.

### 7.3. Datenerfassung und Auswertung

Die Erstellung und Betreuung der Datenbank erfolgt durch das Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien Göttingen (IFS GmbH).

Die statistische Analyse wird durch das Institut für medizinische Statistik der Universität Göttingen durch Dr. C. Röver durchgeführt (Leiter des Instituts Prof. Dr. Tim Friede).

### 7.4 statistische Methoden

Die Baseline-Population wird durch geeignete deskriptive Statistiken beschrieben. Die Abstinenzrate an Woche 12 wird anhand des exakten 95% Konfidenzintervalls nach Clopper/Pearson berechnet. Die Analyse des sekundären Endpunktes an Woche 26 erfolgt entsprechend.

Der Einfluss der Depression auf die Abstinenzrate in Woche 12 wird anhand verschiedener berechneter Trajektorien des longitudinalen Depressionsscores, welche als unabhängige Variablen in ein logistisches Regressionsmodell mit der Abstinenzrate an Woche 12 als abhängige Variable eingehen, berechnet. Ähnlich wird der Zusammenhang zwischen Depression und Entzugssymptomen mittels linearer Modelle berechnet. Standard diagnostische Tests werden angewandt um die Modellannahmen zu überprüfen. Mithilfe von Diagnoseverfahren wird eine angemessene Modellanpassung sichergestellt. Regressionskoeffizienten werden mittels 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten angegeben.

## **8. Änderung des Beobachtungsplans**

Das Votum der Ethik-Kommission deckt nur die im Antrag enthaltenen Angaben ab, umfasst also nicht die zu einem späteren Zeitpunkt vorgenommenen Ausweitungen und Änderungen des Forschungsvorhabens. Bei Änderungen ist ein Amendment nötig, welches vom Leiter der Anwendungsbeobachtung und dem Prüfarzt unterschrieben werden muss. Jede Änderung des Beobachtungsplans muss zu jedem sich in Umlauf befindlichen Beobachtungsplan als Amendment angefügt werden. Alle Änderungen sind der Ethik-Kommission mitzuteilen. Bei Änderungen, die nicht ausschließlich formeller Natur sind und für die Versuchsperson relevante Änderungen enthalten, ist ein erneutes Votum der Ethikkommission einzuholen. Auf Änderungen der Studienbedingungen sind die Patienten/Probanden ggf. im Rahmen der Aufklärung und Einwilligung hinzuweisen. Etwaige Komplikationen und schwere unerwünschte Ereignisse im Verlaufe des Forschungsvorhabens sind der Ethik-Kommission umgehend mitzuteilen.

## **9. Ethische und rechtliche Belange**

### 9.1 rechtliche Grundlagen

Bei der Durchführung der Studie sind neben der Deklaration von Helsinki folgende Richtlinien und Gesetze zu beachten:

- Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987 S. 16617 ff)
- "Note for Guidance on Good Clinical Practice" (GCP) der ICH, gültig ab 17.1.1997; Internet source: <http://www.eudra.org/emea.html>
- Bekanntmachung der Neufassung des Arzneimittelgesetzes (AMG) 19. Oktober 1994. Bundesgesetzblatt, Teil I, 1994:3018-67), geändert durch das 8. Gesetz zur Änderung des AMG vom 7.9.1998

Es handelt sich hierbei um eine Anwendungsbeobachtung. Die entsprechend § 67 AMG vorgeschriebenen Meldungen über diese Anwendungsbeobachtung sind erfolgt.

### 9.2 Votum der Ethikkommission

Voraussetzung der Anwendungsbeobachtung ist die Einhaltung der unter 9.1. aufgeführten Richtlinien und Gesetze. Der Beginn und die Durchführung der Studie sind an das Votum der Ethik-Kommission gebunden. Im Falle des Auftretens schwerwiegender Ereignisse (s. Pkt. 6.3.), bei einem Studienabbruch (s. Pkt. 6.6.) sowie bei Änderungen des Beobachtungsplans (s. Pkt. 8) wird die Ethik-Kommission umgehend informiert. Nach Abschluss der Studie ist der Ethik-Kommission ein Bericht, ggf. auch Publikationen vorzulegen.

### 9.3 Versicherung

Eine Probandenversicherung ist bei einer Anwendungsbeobachtung ohne invasive Eingriffe nicht notwendig.

### 9.4 Leiter der Anwendungsbeobachtung

Der Leiter der Anwendungsbeobachtung bestätigt durch Unterschrift des Prüfplans, dass er ein approbierter Arzt mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der Durchführung klinischer Studien ist. Die Mitteilung der 'Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Anforderungsprofil des Leiters der Klinischen Prüfung' ist zu beachten (Deutsch. Ärzteblatt 94, Heft 41 vom 10.10.1997, S. C 2012). Der Leiter der Anwendungsbeobachtung kontrolliert den ordnungsgemäßen Verlauf des Projekts. Er muss während der gesamten Prüfdauer erreichbar sein.

### 9.5 Prüfarzt

Durch Unterzeichnung des Beobachtungsplans bestätigt der Prüfarzt, dass er den Beobachtungsplan gelesen und verstanden hat sowie gemäß Beobachtungsplan arbeiten wird.

Der Prüfarzt gewährleistet die Vertraulichkeit aller Informationen.

### 9.6 Multicenterstudien

Entfällt.

### 9.7 Archivierung und Datenschutz

Alle im Rahmen der Anwendungsbeobachtung anfallenden Daten unterliegen dem Datenschutz. Personenbezogene Daten (außer Geburtsdatum, Alter, Geschlecht) werden vom Leiter der Anwendungsbeobachtung bzw. den Prüfarzten nicht weitergegeben. Die Weitergabe von Prüfbögen und die Datenspeicherung zur Auswertung erfolgt nur mit anonymisierten Daten des Probanden. Eine Zuordnung der persönlichen Daten zu den Studien-Daten dürfen nur die Prüfarzte vornehmen. Nach Abschluss der Studie müssen die Prüfungsunterlagen gemäß den Bestimmungen des Datenschutzes bzw. des AMG verwaltet werden.

## **10. Publikation**

Die Firma Pfizer Pharma GmbH hat keinerlei Einfluss auf die Auswertung, Interpretation oder Publikation der Ergebnisse.

## **11. Unterschriften**

Immenhausen, den 27.11.2014

Prof. Dr. S. Andreas  
Leiter der Anwendungsbeobachtung

Dr. Ch. Reinhardt  
Prüfarzt

## 12. Literatur

1. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczésna A, Juhász E et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;**11**:521-529.
2. Reck M, Pawel J von, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J. Clin. Oncol.* 2009;**27**:1227-1234.
3. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;**340**:b5569.
4. Duarte, Ricardo L M, Luiz RR, Paschoal, Marcos E M. The cigarette burden (measured by the number of pack-years smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung Cancer* 2008;**61**:244-254.
5. Videtic, Gregory M M, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J. Clin. Oncol.* 2003;**21**:1544-1549.
6. Lee YJ, Cho BC, Jee SH, Moon JW, Kim SK, Chang J et al. Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;**28**:487-492.
7. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005;**353**:123-132.
8. Andreas S, Rittmeyer A, Hinterthaler M, Huber RM. Smoking cessation in lung cancer-achievable and effective. *Dtsch Arztebl Int* 2013;**110**:719-724.
9. Garces YI, Yang P, Parkinson J, Zhao X, Wampfler JA, Ebbert JO et al. The relationship between cigarette smoking and quality of life after lung cancer diagnosis. *Chest* 2004;**126**:1733-1741.
10. Dresler CM, Bailey M, Roper CR, Patterson GA, Cooper JD. Smoking cessation and lung cancer resection. *Chest* 1996;**110**:1199-1202.
11. Sanderson Cox L, Patten CA, Ebbert JO, Drews AA, Croghan GA, Clark MM et al. Tobacco use outcomes among patients with lung cancer treated for nicotine dependence. *J. Clin. Oncol.* 2002;**20**:3461-3469.
12. Wewers ME, Jenkins L, Mignery T. A nurse-managed smoking cessation intervention during diagnostic testing for lung cancer. *Oncology nursing forum* 1997;**24**:1419-1422. 1997.
13. Park ER, Japuntich S, Temel J, Lanuti M, Pandiscio J, Hilgenberg J et al. A smoking cessation intervention for thoracic surgery and oncology clinics: a pilot trial. *J Thorac Oncol* 2011;**6**:1059-1065.
14. Stead L, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation, the cochrane collaboration. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration 2006.
15. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006103.

16. Lai DT, Cahill K, Qin Y, Tang J. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006936.
17. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, Blum T, Deppermann KM, et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. Interdisciplinary guideline of the german respiratory society and the german cancer society--abridged version. *Pneumologie* 2011;65:e51-75. 2011.
18. Crinò L, Weder W, van Meerbeeck J, Felip E. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010;**21 Suppl 5**:v103-15.
19. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000146.
20. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N. Engl. J. Med.* 1996;**335**:1792-1798.
21. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann. Med.* 2012;**44**:588-597.
22. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;**139**:591-599.
23. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;**73**:654-660.
24. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;**344**:e2856.
25. Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, Gandhi KK, Ulpe R, Foulds J. Varenicline for tobacco dependence: Panacea or plight? Expert opinion on pharmacotherapy 2011;12:1799-1812. 2011.
26. Etter J. A self-administered questionnaire to measure cigarette withdrawal symptoms: the Cigarette Withdrawal Scale. *Nicotine Tob. Res.* 2005;**7**:47-57.
27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361-370. 1983.
28. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital anxiety and depression scale - deutsche version (hads-d) Bern: Verlag Hans Huber; 1995. 1995.
29. Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob. Res.* 2012;**14**:75-78.
30. Schütte W, Groeschel A, Sebastian M, Andreas S, Mueller T, Schneller F, Guetz S, Eschbach C, Bohnet S, Leschinger M, et al. A randomized, phase ii study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung cancer* 2012;submitted. 2012.
31. Kianifard F, Islam MZ. A guide to the design and analysis of small clinical studies. *Pharmaceutical statistics* 2011;10:363-368. 2011.