

# Nikotinabhängigkeit:

Frauen – das starke Geschlecht?

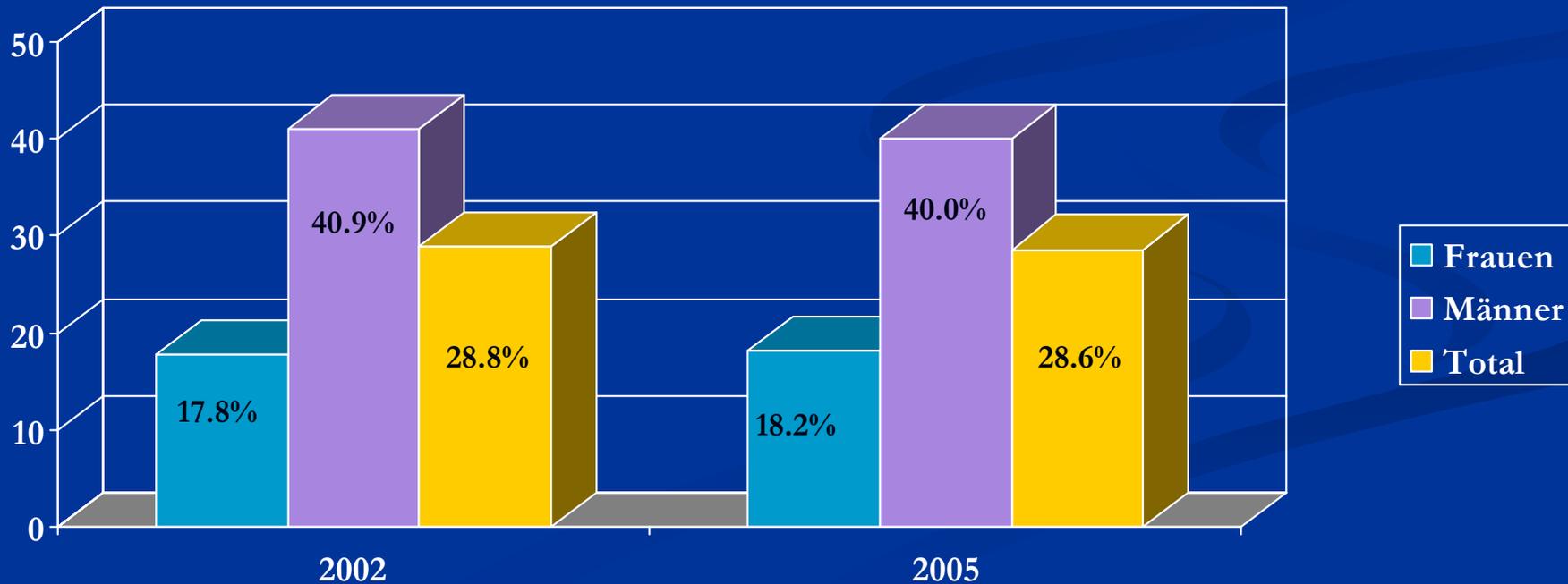
Mag. Dunja Radler  
Medizinische Universität Wien  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Wien, April 2009

# Prävalenz Erwachsene – Europa (2002-2005)

(WHO, The European tobacco control report 2007)

- Schätzungen: 28.6% in Europa rauchen täglich
- 18.2% Frauen, 40% Männer



# Prävalenz Jugendliche – Europa (2002-2005)

(WHO, The European tobacco control report 2007)

Alter	% rauchen wöchentlich
≤11 Jahre	2 %
≤13 Jahre	8 %
≤15 Jahre	24 %

## ■ Höchste Rate (wöchentliches Rauchen):

- Osteuropa: 15 jährige Buben >30% (Russische Föderation, Slowakei, Ukraine)
- Westeuropa: 15 jährige Mädchen >30% (Austria, Finnland, Spanien)

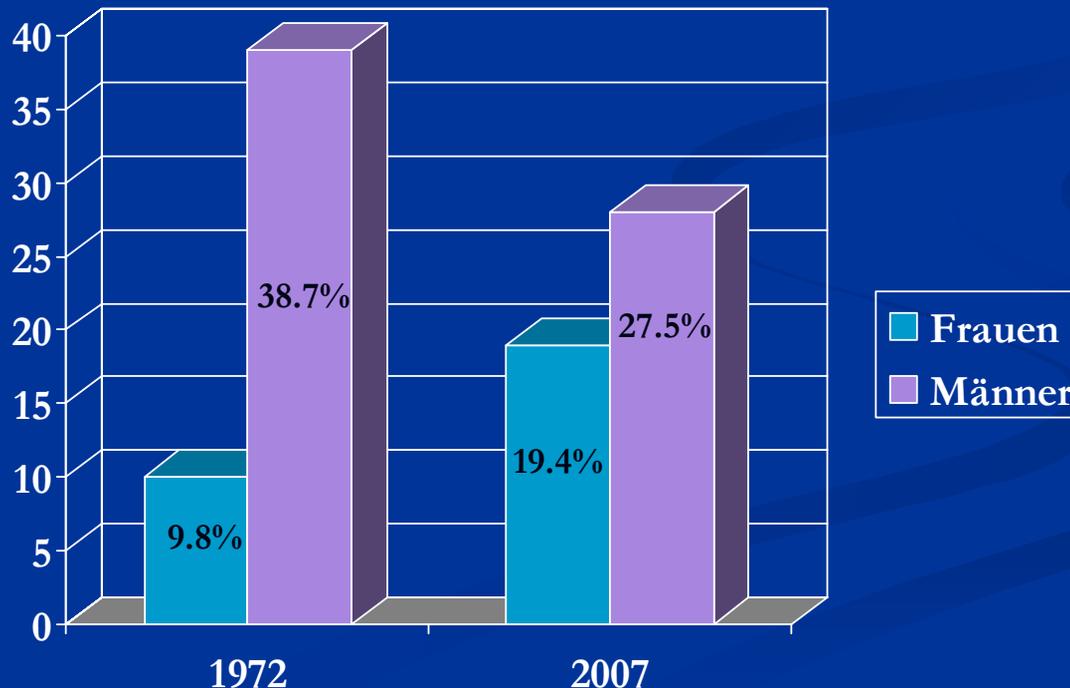
## ■ Niedrigste Rate (wöchentliches Rauchen):

- <15% Buben in Albanien, Bosnien & Herzegovina, Griechenland, Schweden)
- <0.5% Mädchen in Armenien, <10% Albanien, Bosnien & Herzegovina, Griechenland, Türkei

# Prävalenz Österreich

(Statistik Austria, 2007)

- 22% der weiblichen Jugendlichen und 19% männlichen Jugendlichen rauchen täglich
- 20 – 24 Jährige: 34% Frauen und 36% Männer rauchen täglich



# Genderunterschiede in der Prävalenz

(WHO, The European tobacco control report 2007)

- Generell rauchen mehr Männer als Frauen - außer in Island (19% vs. 19.5%) und Schweden (18% vs. 14%)
- Größter Unterschied zw. geschlechtsspez. Prävalenzen: Georgien, Armenien, Russische Föderation  
>40% mehr männliche als weibliche Raucher
- Mädchen beginnen später: 11.7 Jahre (A), 13.6 (Italien), 13.7 (Israel, Griechenland)
- Buben: 10.8 (Lithuania), 10.9 (Tschechische Republik), 13 (Griechenland), 13.2 (Israel)

# Sozioökonomischer Einfluss – Europa 2002

(WHO, The European tobacco control report 2007)

- Länder mit geringem BIP: durchschn. 50% Raucher
- Hohes BIP: durchschnittlich 34% Raucher
- **Zusammenhang mit Bildung und Beschäftigungsstatus bei hohem BIP:**
- 54 % arbeitslose Männer rauchen
- 51 % der Raucher sind Arbeiter (34 % in Normpopulation)
- **UK:** Single Mütter mit Kleinkind, die Sozialhilfe beziehen: 57% Raucherinnen (26% in Normpopulation)

# Tabakininduzierte Mortalität

- Rate für Lungenkrebs ist seit letzten 50 Jahren kontinuierlich gestiegen, vor Brustkrebs führender Grund für Krebstod unter Frauen in den USA (25 %)

(American Cancer Society. Facts and figures 2001. Atlanta, GA: ACS, 2004)

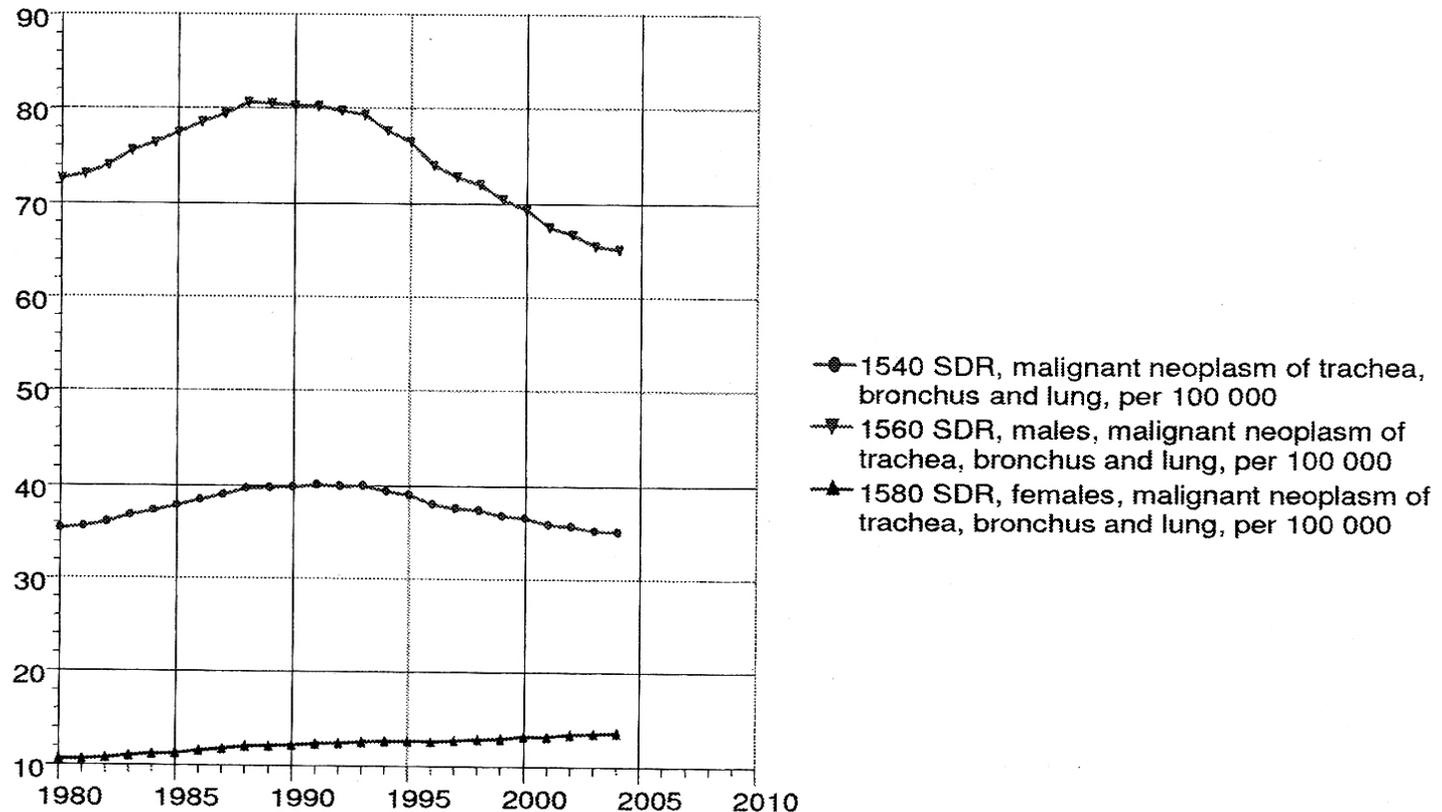
- Spezielle gesundheitliche Risiken für Frauen (Risiken während Schwangerschaft sowie für das Ungeborene, erhöhtes Risiko für Zervix-, Pharynx-, Nieren-, Blasen-, Esophagus-, Pankreaskarzinome)

(U.S. Department of Health and Human Services. Women and Smoking. Public Health Service, 2001)

# Tabakinduzierte Mortalität - Europa

(WHO European HFA database, 2006)

Fig. 9. Standardized death rates (SDRs) per 100 000 inhabitants, cancer of the trachea, bronchus and lung, all ages, males and females, from 1980



Source: WHO European HFA database, 2006 (13).

# Genderunterschiede – Risiko für Herzerkrankungen

(Grundtvig et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009 – Epub ahead of print)

**Method:** retrospektive Daten von 1784 Patienten (38.8 % Frauen) mit Diagnose 1. Herzinfarkt (1998-2005)

**Ergebnisse:** Durchschnittsalter bei 1. Herzinfarkt:  
Frauen 76.2, Männer 69.8 (sign. Differenz  $p < 0.001$ )

	Raucher	Nichtraucher	Differenz	p
Frauen	66.2	80.7	14.4	<0.001
Männer	63.9	72.2	8.3	<0.001

Nach Bereinigung der Daten bezüglich Risikofaktoren (Bluthochdruck, Cholesterin, Diabetes, etc.):

**Raucherinnen: 13.7 Jahre, Raucher 6.2 Jahre früher ( $p < 0.001$ )**

# Gender differences among hardcore smokers (USA)

(Augustson et al., 2008. J Womens Health, 17(7):1167-73)

## ■ Methode:

Epidemiologische, soziologische und Daten zum Rauchverhalten wurden von „hardcore Raucherinnen“ sowie „hardcore Rauchern“ erhoben (Current Population Survey, USA, 2003)

- N = 17.722 Raucherinnen
  - n = 1.694 „hardcore Raucherinnen“
  - n = 2.090 „hardcore Raucher“
  - n = 13.938 Raucherinnen
- 
- Charakteristik von „Hardcore RaucherInnen“ in dieser Studie:
  - Bisher keine Versuche/kein Wunsch oder Plan mit Rauchen aufzuhören
  - mind. 26 Jahre alt
  - täglicher Zigarettenkonsum (mind. 15 Zigaretten/Tag)

# Gender differences among hardcore smokers (USA) - Ergebnisse

(Augustson et al., 2008. J Womens Health, 17(7):1167-73)

TABLE 1. DEMOGRAPHIC AND SMOKING VARIABLE PERCENTAGES AND MEANS BY SMOKING GROUP COMPUTED USING SAMPLE AND REPLICATE WEIGHTS<sup>a</sup>

<i>Variables</i>	<i>Female hardcore smokers %</i>	<i>Male hardcore smokers %</i>	<i>Female other smokers %</i>
Demographic variables			
Education			
>13 years	32.4	31.3 ( <i>p</i> = 0.13)	45.2 ( <i>p</i> < 0.0001)
Income			
<\$30,000	51.5	45.9 ( <i>p</i> < 0.005)	43.9 ( <i>p</i> < 0.0001)
Race			
White, non-Hispanic	86.9	81.2 ( <i>p</i> < 0.002)	78.7 ( <i>p</i> < 0.0001)
White, Hispanic	3.6	6.5	7.0
Black	7.2	9.6	12.1
Asian	1.2	2.1	1.3
American Indian	1.1	0.7	0.9
Age (mean)	47.9	46.1 ( <i>p</i> < 0.005)	46.1 ( <i>p</i> < 0.003)
Smoking variables			
Age started regular smoking (mean)	17.5	16.6 ( <i>p</i> < 0.0001)	18.6 ( <i>p</i> < 0.0001)
Cigarettes per day (mean)	22.8	25.4 ( <i>p</i> < 0.0001)	15.1 ( <i>p</i> < 0.0001)
Daily; total years smoked every day (mean)	28.4	28.1 ( <i>p</i> = 0.49)	24.6 ( <i>p</i> < 0.0001)
Time to first cigarette ≤30 minutes <sup>b</sup> (Yes)	79.0	82.4 ( <i>p</i> < 0.005)	69.6 ( <i>p</i> < 0.001)
Delay (Yes)	55.8	61.4 ( <i>p</i> < 0.003)	38.2 ( <i>p</i> < 0.001)
Rain (Yes)	58.9	65.5 ( <i>p</i> < 0.0006)	48.6 ( <i>p</i> < 0.001)
Craving (Yes)	67.5	69.4 ( <i>p</i> = 0.27)	59.5 ( <i>p</i> < 0.001)
Out to smoke (Yes)	70.0	75.4 ( <i>p</i> < 0.002)	58.6 ( <i>p</i> < 0.001)
Total Shiffman score (mean)	5.48	5.28 ( <i>p</i> < 0.0003)	6.0 ( <i>p</i> < 0.001)

<sup>a</sup>All *p* values reflect comparisons with hardcore female smokers.

<sup>b</sup>Only for daily smokers.

# Gender differences among hardcore smokers (USA) - Ergebnisse

(Augustson et al., 2008. J Womens Health, 17(7):1167-73)

TABLE 2. SUDAAN-ADJUSTED ENVIRONMENTAL VARIABLE PERCENTAGES AND MEANS BY SMOKING GROUP COMPUTED USING SAMPLE AND REPLICATE WEIGHTS<sup>a</sup>

<i>Environmental variables</i>	<i>Female hardcore smokers %</i>	<i>Male hardcore smokers %</i>	<i>Female other smokers %</i>
Employment			
Employed	54.1	67.1 ( $p < 0.0001$ )	60.6 ( $p < 0.0001$ )
Unemployed	4.8	6.6	5.7
Retired, disabled, other	41.0	26.2	33.8
Marital status			
Married	46.4	46.7 ( $p < 0.0001$ )	47.7 ( $p = 0.036$ )
Widowed	10.0	6.6	8.6
Divorced/separated	28.1	28.2	27.9
Never	15.6	22.4	15.8
Saw healthcare provider in last year (Yes)	71.0	50.0 ( $p < 0.0001$ )	81.0 ( $p < 0.0001$ )
Healthcare provider advised quit in last year (Yes) <sup>b</sup>	62.0	56.7 ( $p < 0.05$ )	61.7 ( $p = 0.86$ )
Work smoking policy (Yes) <sup>c</sup>	84.2	84.4 ( $p = 0.95$ )	88.5 ( $p < 0.02$ )
Smoking rules in your home			
Not allowed	13.8	19.9 ( $p < 0.001$ )	30.7 ( $p < 0.0001$ )
Allowed in some areas	20.6	19.6	27.4
Allowed in all areas	65.6	60.5	41.9

<sup>a</sup>All  $p$  values reflect comparisons with hardcore female smokers.

<sup>b</sup>Only among those who had seen a healthcare provider.

<sup>c</sup>Only among those who were employed.

# Gender differences in Acute Tobacco Withdrawal

(Leventhal et al., 2007. Exp Clin Psychopharmacol, 15(1):21-36)

## ■ Methode:

- N = 102 Frauen, N = 101 Männer
- Mind. 15 Zigaretten/Tag

## ■ Fragebögen bezüglich

- Entzugserscheinungen, Stimmungslage, Craving
- Kognitive Leistungsfähigkeit (Aufmerksamkeit)
- Physikalische Parameter (Herzrate, Blutdruck, EEG)

## ■ **Messung nach 12h Abstinenz und unter Zigarettenkonsum**

# Gender differences in Acute Tobacco Withdrawal - Ergebnisse

(Leventhal et al., 2007. Exp Clin Psychopharmacol, 15(1):21-36)

- keine Genderunterschiede bezüglich:
  - soziodemografische Daten
  - kognitive Leistungsfähigkeit
  - physikalische Parameter
  
- Frauen im Vergleich zu Männern:
  - stärkerer negativer Effekt auf Stimmungslage durch Abstinenz ( $p = 0.01$ )
  - stärkerer psychischer Stress aufgrund Abstinenz ( $p = 0.05$ )
  - stärkerer Wunsch Entzugsbeschwerden durch Nikotinkonsum zu beseitigen ( $p = 0.05$ )

# Rauchen und Psychiatrische Störungen

- Zusammenhang zwischen Nikotinabhängigkeit und psychiatrischen Störungen. (Lasser et al. 2000, Croghan et al. 2008)
- Zusammenhang zwischen Major Depression und Nikotinabhängigkeit. (Breslau et al. 1998, Breslau et al. 2005)
- Nikotinabhängigkeit ist stark assoziiert mit DSM-IV Achse I (Klinische Störungen) und II (Persönlichkeitsstörungen) Störungen in einer repräsentativen Studienpopulation (USA). (Grant et al. 2004)

# Gender differences in the comorbidity of smoking behavior and major depression

(Husky C et al. 2008, Drug and Alcohol Dependence 93(1) 176-179)

## ■ Methode:

- Daten von National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC; Wave 1, 2001-2002, N=42,565)
- Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Raucherstatus (täglich, gelegentlich, Ex-Raucher) und der DSM-IV Diagnose Major Depression (akut oder in Krankengeschichte) unter Berücksichtigung des Geschlechts

## ■ Ergebnisse:

- Zusammenhang zwischen Rauchen (täglich, gelegentlich) und ehemaliges Rauchen und akuter bzw. ehemaliger Major Depression.

# Gender differences in the comorbidity of smoking behavior and major depression

(Husky C et al. 2008, Drug and Alcohol Dependence 93(1) 176-179)

- Zusammenhang zwischen Gender, Major Depression und Rauchverhalten ( $p < 0.0005$ )
- Depressionrate höher unter Frauen (akut oder lifetime) ( $p < 0.0005$ )

Prevalence of major depression in women and men across smoking status.

	Total Sample			Current Major Depression			Lifetime Major Depression			No Lifetime Major Depression		
	All N=42,565	Women N=24,291 (52.1%)	Men N=18,274 (47.9%)	All N=3113 (7.1%)	Women N=2189 (9.2%)	Men N=924 (4.9%)	All N=4002 (9.6%)	Women N=2735 (11.9%)	Men N=1267 (7.0%)	All N=35,450 (83.3%)	Women N=19,367 (78.9%)	Men N=16,083 (88.1%)
<b>Smoking Status</b>												
Daily	8,213 (20.7%)	4262 (18.5%)	3951 (23.0%)	1000 (34.6%)	674 (33.6%)	326 (36.8%)	952 (24.9%)	613 (23.4%)	339 (27.5%)	6261 (19%)	2975 (16.0%)	3286 (21.9%)
Occasional	1,672 (3.9%)	793 (3.3%)	879 (4.5%)	168 (5.2%)	113 (5.0%)	55 (5.4%)	183 (4.8%)	120 (4.7%)	63 (5.1%)	1321 (3.7%)	560 (2.9%)	761 (4.4%)
Ex-smoker	8,044 (19.5%)	3840 (16.6%)	4204 (22.6%)	453 (15.5%)	299 (14.5%)	154 (17.7%)	883 (22.4%)	573 (21.5%)	310 (23.9%)	1672 (19.5%)	2968 (16.1%)	3740 (22.8%)
Never smoked	24,636 (56.0%)	15,396 (61.6%)	9240 (49.9%)	1492 (44.7%)	1103 (47.0%)	389 (40.1%)	1984 (47.9%)	1429 (50.3%)	555 (43.5%)	21160 (57.9%)	12864 (65.0%)	8296 (50.9%)

Note: Numbers are based on unweighted figures. Percentages are based on weighted figures.

# Treating Tobacco Dependence in Women

(Croghan et al. *Addict Behav*, 34(1):61-67, Epub 2008)

- Barriere für Abstinenz bei Frauen: Angst vor Gewichtszunahme und negativen emotionalen Reaktionen (Scholl et al. 2007)
- Einfluss von Zyklus auf Rückfallquote: Frauen setzen Nikotin gegen prämenstruelle Beschwerden ein (Allen et al. 2000)
- Nikotin-Ersatz Therapie erfolgreicher für Männer weil Frauen stärkere Entzugssymptome, schlechter Compliance, sensitiver bezüglich „nonnicotine factors“ (sehen, riechen etc.) (Perkins et al. 1999, Roth et al. 2004)  
Frauen werden eher rückfällig als Männer (Xu et al. 2008)
- Einfluss von Östrogen auf Behandlungserfolg bei Nikotinabhängigkeit (Pauly 2008, Pogun & Yazarbas 2009)
- Frauen metabolisieren schneller (Perkins 2009, Benowitz et al. 2009), vor allem im Zusammenhang mit oralen Kontrazeptiva (Scholl et al. 2007)
- Kombination von medikamentöser Therapie mit Verhaltenstherapie (bez. Gewichtsreduktion, Copingstrategien bei neg. Stimmungslage) könnte vor allem für Frauen unterstützend wirken (Scholl et al. 2007)

# Medikamentöse Behandlung

- **Vareniclin:**
- Partieller Agonist, wirkt auf nikotinerge-Acetylcholinrezeptoren
  
- **Bupropion:**
- Selektiver Dopamin- und Noradrenalin (geringfügig auch Serotonin-) Wiederaufnahmehemmer aus der Gruppe der atypischen Antidepressiva
  
- Reduktion von Craving und Entzugssymptomen
- Reduktion der verstärkenden Wirkung von Nikotin
  
- **Nikotinersatzstoffe** (Kaugummi, Inhalator, Pflaster)

# Vareniclin vs. Bupropion und Placebo

(Gonzales D et al. JAMA 2006;296:47-55)

## ■ Methode:

randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte  
Multicenter-Studie (19 Sites, USA)

■ N=1025

■ 12 Wochen Treatment

■ Follow up bezüglich Rauchverhalten nach 52 Wochen

■ Ausschlusskriterien: komorbide psychiatrische Störungen

## ■ Intervention

1. N=352 Vareniclin (1mg/Tag)

2. N=329 Bupropion (150mg/Tag)

3. N=344 Placebo

# Vareniclin vs. Bupropion und Placebo

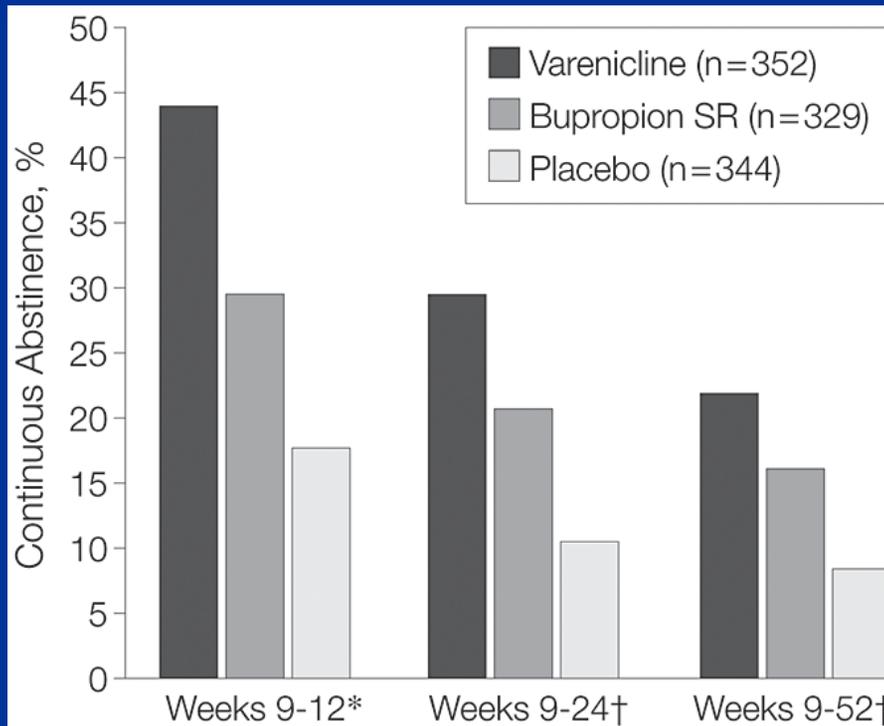
Gonzales D et al. JAMA 2006;296:47-55

Characteristics	Varenicline (n = 352)	Bupropion SR (n = 329)	Placebo (n = 344)
Age, mean (SD), y	42.5 (11.1)	42.0 (11.7)	42.6 (11.8)
Men, No. (%)	176 (50.0)	192 (58.4)	186 (54.1)
Race, No. (%)			
White	280 (79.5)	264 (80.2)	262 (76.2)
Black	36 (10.2)	28 (8.5)	49 (14.2)
Asian	4 (1.1)	5 (1.5)	9 (2.6)
Other	32 (9.1)	32 (9.7)	24 (7.0)
No. of years smoked, mean (SD)	24.3 (11.5)	24.1 (11.5)	24.7 (12.1)
No. of cigarettes/d in past mo, mean (SD)	21.1 (9.47)	21.0 (8.52)	21.5 (9.51)
Fagerström score, mean (SD)*	5.18 (2.16)	5.19 (2.08)	5.38 (1.99)
≥1 prior attempt to quit, No. (%)	297 (84.4)	284 (86.3)	288 (83.7)
With use of NRT	170 (48.3)	151 (45.9)	151 (43.9)

Frauen 46%  
White 79%  
Alter (mean) 42 Jahre  
Zig./Tag 21  
Fagerström 5.3

# Vareniclin vs. Bupropion und Placebo

Gonzales D et al. JAMA 2006;296:47-55



$P < .001$  für alle Vergleiche  
ausser:

Vareniclin vs. Bupropion  
(Woche 9 – 24,  $p = .007$ )

Vareniclin vs. Bupropion  
(Woche 9 – 52,  $p = .057$ )

Bupropion vs. Placebo  
(Woche 9 – 52,  $p = .001$ )

# Vareniclin vs. Bupropion und Placebo

Gonzales D et al. JAMA 2006;296:47-55

**Table 4.** Treatment-Emergent Adverse Events (Including Those Not Necessarily Related to Study Drug)\*

	No. (%)		
	Varenicline (n = 349)	Bupropion SR (n = 329)	Placebo (n = 344)
Any adverse event	275 (78.8)	258 (78.4)	257 (74.7)
<b>Most Frequent Adverse Events*</b>			
Gastrointestinal disorders			
Nausea	98 (28.1)	41 (12.5)	29 (8.4)
Dry mouth	23 (6.6)	29 (8.8)	19 (5.5)
Flatulence	20 (5.7)	14 (4.3)	10 (2.9)
Constipation	19 (5.4)	23 (7.0)	13 (3.8)
Psychiatric disorders			
Insomnia	49 (14.0)	72 (21.9)	44 (12.8)
Abnormal dreams†	36 (10.3)	18 (5.5)	19 (5.5)
Irritability	21 (6.0)	17 (5.2)	20 (5.8)
Sleep disorder	20 (5.7)	13 (4.0)	13 (3.8)
Nervous system disorders			
Headache	54 (15.5)	47 (14.3)	42 (12.2)
Dizziness	21 (6.0)	19 (5.8)	20 (5.8)
Nasopharyngitis	20 (5.7)	17 (5.2)	18 (5.2)
<b>Study Drug Treatment Discontinuations Due to Adverse Events‡</b>			
All causes	30 (8.6)	50 (15.2)	31 (9.0)
Nausea	9 (2.6)	6 (1.8)	1 (0.3)

Abbreviation: bupropion SR, sustained-release bupropion.

\*Treatment-emergent adverse events were defined as adverse events that began or increased in severity during study-drug treatment or up to 7 days after the last dose. Reported events occurred at 5% or more for varenicline and at a higher frequency than reported for placebo.

†Self-described as any change in dreaming, such as vivid dreams or increased frequency of dreaming.

‡Includes participants who discontinued study drug treatment but remained in the study, as well as those who discontinued the overall study.

## Abbruchrate:

Vareniclin	8.6%
Bupropion	15.2%
Placebo	9.0%

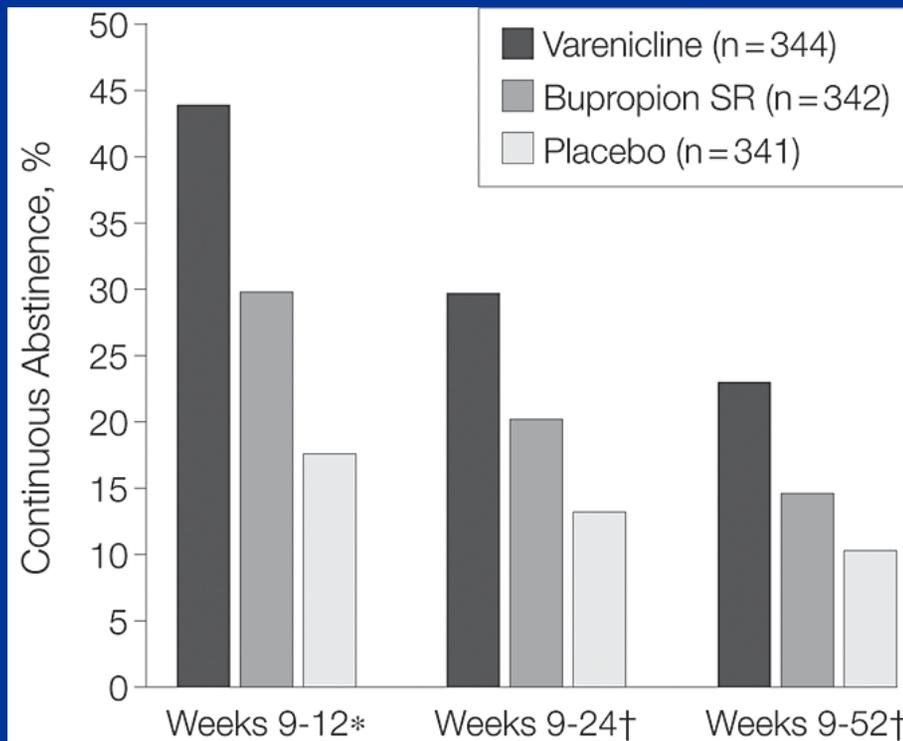
## häufigste Adverse Ivents:

Vareniclin - Nausea  
Bupropion - Insomnia

# Varenicline vs. Bupropion und Placebo

Jorenby E et al. JAMA 2006;296:56-63

- Gleich aufgebaute Studie mit 14 Sites in the USA, N=1027



$p > .001$  für alle Vergleiche ausser:

Woche 9 – 24:

Vareniclin vs. Bupropion  $p = .003$

Bupropion vs. Placebo  $p = .01$

Woche 9 – 52:

Vareniclin vs. Bupropion  $p = .004$

Bupropion vs. Placebo  $p = .08$

# Ausblick

- Untersuchung der Effektivität und Sicherheit von Pharmakotherapie, speziell während Schwangerschaft
- Einbeziehung von Patienten mit komorbiden psychiatrischen Störungen in klinische Studien um Wechselwirkungen / Nebenwirkungen zu untersuchen
- Berücksichtigung von Genderaspekten in zukünftigen Studien
- Behandlung von Nikotinabhängigkeit unter Berücksichtigung genderspezifischer Faktoren

**Herzlichen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**