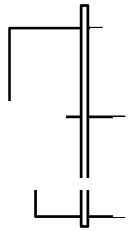


# Medikamentöse Unterstützung der Tabakentwöhnung – ein pharmakologisches Update



Vortrag im Rahmen der 10. Frühjahrstagung  
des WAT am 25.3.2009

Dr. med. T. Raupach  
Tabak-Entwöhnungsambulanz  
Universitätsmedizin Göttingen

# Rationale für die Pharmakotherapie

Ziele einer Pharmakotherapie der Tabakabhängigkeit

Bekämpfung von  
Entzugssymptomen

Rückfall-  
Prophylaxe

Durchbrechen der  
Konditionierung?



# Grundlagen dieses Vortrags

---

## **Clinical Practice Guideline**

---

# **Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update**

## **Update on Pharmacologic Options for Smoking Cessation Treatment**

Mitchell Nides, PhD

The American Journal of Medicine (2008) Vol 121 (4A), S20–S31

# Effektivität: Übersicht

**Table 1** Odds ratios of abstinence with first- and second-line smoking cessation therapy<sup>21,31,60</sup>

Treatment	Odds Ratio (95% CI)*
<b>First-line therapies</b>	
NRT: All forms, pooled (meta-analysis of 123 studies with $\geq 6$ mo follow-up)	1.77 (1.66–1.88)
Gum	1.66 (1.52–1.81)
Patch	1.81 (1.63–2.02)
Inhaler	2.14 (1.44–3.18)
Lozenge	2.05 (1.62–2.59)
Nasal spray	2.35 (1.63–3.38)
Bupropion (meta-analysis of 19 trials with $\geq 6$ mo follow-up)	2.06 (1.77–2.40)
Varenicline <sup>†</sup>	Gonzales et al (2006) <sup>45</sup> (phase 3 trial of 1,027 smokers) 12 wk: 3.85 (2.70–5.50) 52 wk: 3.09 (1.95–4.91) Jorenby et al (2006) <sup>46</sup> (phase 3 trial of 1,025 smokers) 12 wk: 3.85 (2.69–5.50) 52 wk: 2.66 (1.72–4.11)
<b>Second-line therapies</b>	
Nortriptyline (meta-analysis of 6 trials with $\geq 6$ mo follow-up)	2.14 (1.49–3.06)
Clonidine (meta-analysis of 6 trials with $\geq 12$ wk follow-up)	1.89 (1.30–2.74)

CI = confidence interval; NRT = nicotine replacement therapy.

\*Odds ratios are derived from *Cochrane Review* articles unless otherwise noted.

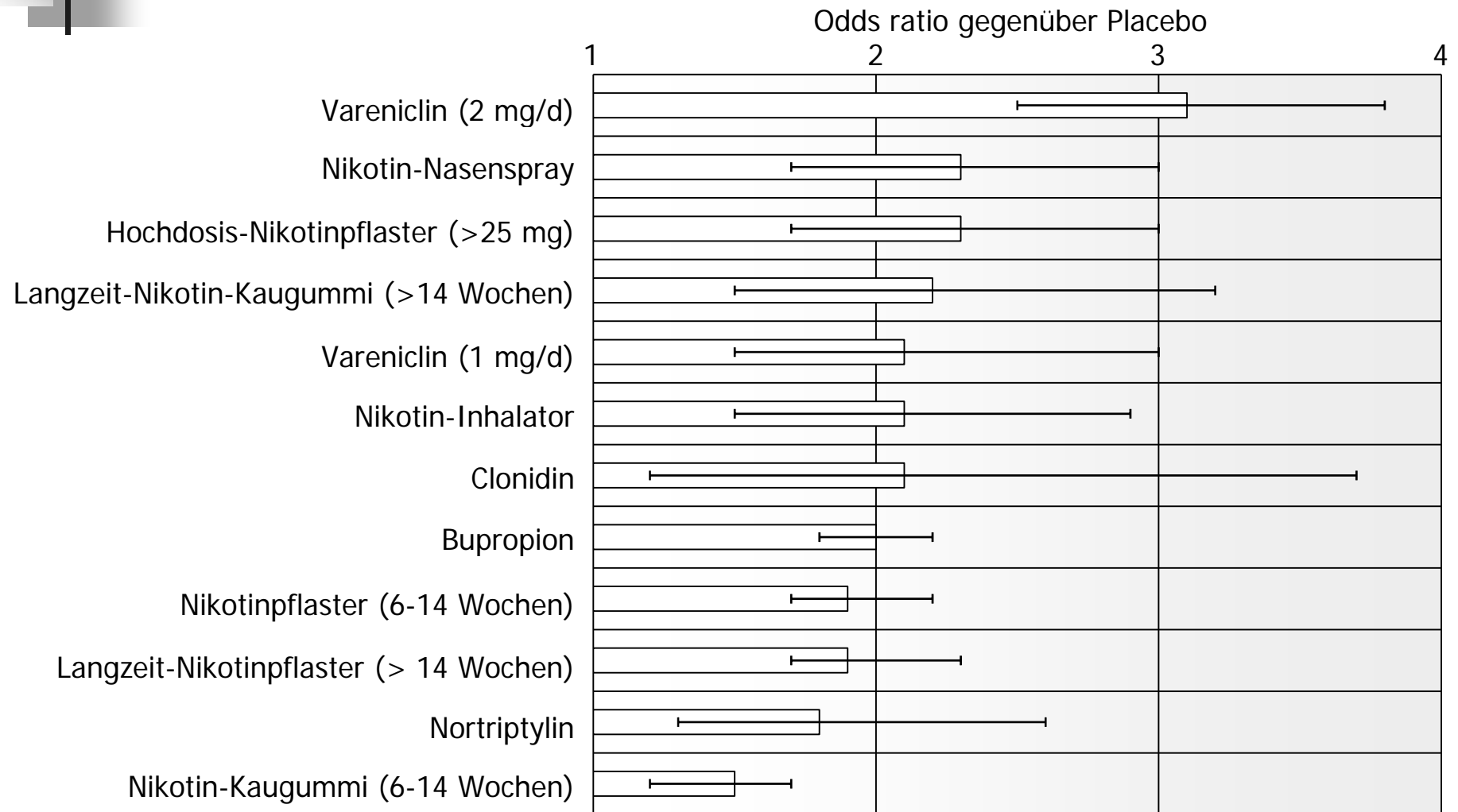
<sup>†</sup>Due to the relatively recent availability of clinical trial data for varenicline, there is currently no *Cochrane Review* or other meta-analysis of this agent.

# Effektivität: Übersicht

Medication	Number of arms	Estimated odds ratio (95% C.I.)	Estimated abstinence rate (95% C.I.)
Placebo	80	1.0	13.8
<b>Monotherapies</b>			
Varenicline (2 mg/day)	5	3.1 (2.5–3.8)	33.2 (28.9–37.8)
Nicotine Nasal Spray	4	2.3 (1.7–3.0)	26.7 (21.5–32.7)
High-Dose Nicotine Patch (> 25 mg) (These included both standard or long-term duration)	4	2.3 (1.7–3.0)	26.5 (21.3–32.5)
Long-Term Nicotine Gum (> 14 weeks)	6	2.2 (1.5–3.2)	26.1 (19.7–33.6)
Varenicline (1 mg/day)	3	2.1 (1.5–3.0)	25.4 (19.6–32.2)
Nicotine Inhaler	6	2.1 (1.5–2.9)	24.8 (19.1–31.6)
Clonidine	3	2.1 (1.2–3.7)	25.0 (15.7–37.3)
Bupropion SR	26	2.0 (1.8–2.2)	24.2 (22.2–26.4)
Nicotine Patch (6–14 weeks)	32	1.9 (1.7–2.2)	23.4 (21.3–25.8)
Long-Term Nicotine Patch (> 14 weeks)	10	1.9 (1.7–2.3)	23.7 (21.0–26.6)
Nortriptyline	5	1.8 (1.3–2.6)	22.5 (16.8–29.4)
Nicotine Gum (6–14 weeks)	15	1.5 (1.2–1.7)	19.0 (16.5–21.9)

Fiore et al, Clinical Practice Guideline – 2008 Update

# Effektivität: Übersicht



# Nikotinersatz-Therapie

---

- Formen: Nasenspray, Inhalator, Sublingualtablette, Pflaster, Kaugummi
- individualisierte Therapie (testen!)
- Wirkung: abhängig von der Anwendungsdauer
- Nebenwirkungen: abhängig von der Anwendungsform
- Therapieabbrüche: selten
- Kombinationstherapie und Pflaster-Vorbehandlung möglich

Schneider et al. Am J Health Behav 2004; 28: 72-86

Rose et al. Nicotine Tob Res 2006; 8: 89-101

Shiffman & Ferguson, Addiction 2008; 103: 557-563

# Bupropion



---

- Dosierung: drei Tage lang je 1x150 mg/d, danach 2x150 mg
- Einnahme 1-2 Wochen vor dem Rauchstop beginnen
- Wirkung: nAChR-Antagonismus und Re-Uptake-Inhibition
- Nebenwirkungen: Insomnie, anticholinerg, Krampfanfälle
- Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen: 7-12%
- kann Gewichtszunahme abschwächen
- komplexer Metabolismus (CAVE MAO-Inhibitoren!)
- Suizidgefahr bei Jugendlichen



# Vareniclin



- Dosierung: drei Tage lang je 1x0,5 mg/d, dann vier Tage lang je 2x0,5 mg, danach 2x1 mg für 12 Wochen
- Einnahme 1 Woche vor dem Rauchstop beginnen
- Wirkung: partieller nAChR-Agonismus/-Antagonismus (Dopamin-Antwort im Vergleich zum Rauchen: 30-60%)
- Nebenwirkungen: Übelkeit, Kopfschmerzen, Träume
- Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen: 4-8%
- Hinweise auf gute Kosteneffektivität (€ 320 pro QALY)

# „Second line“: Clonidin und Nortriptylin

---

- Nortriptylin: nAChR-Antagonist mit noradrenerger Wirkung und anticholinergen Nebenwirkungen (Abbruchrate 4-12%); Selbstmordgefahr bei Jugendlichen
- Clonidin (Tablette oder Pflaster): zentraler  $\alpha_2$ -Agonist gegen Craving und Angst; Nebenwirkungen: Sedierung und Hypotension (Gefahr der Rebound-Hypertonie nach dem Absetzen)

# „In der Pipeline“: CB<sub>1</sub>-Blocker und Impfungen

---

- CB<sub>1</sub>-Blocker (z.B. Rimonabant, Taranabant): Wirksamkeit ähnelt derjenigen der NET bei ungünstigem Nebenwirkungsprofil (Übelkeit, Diarrhoe, Schwindel, Depressionen) und einer Abbruchrate von 7-15%. Möglicher Einsatz zur Rückfall-Prophylaxe bei Gewichtsproblematik
- Nikotin-Impfung: Antikörper fangen ca. 60% des Nikotins vor Überwindung der Blut-Hirn-Schranke ab. Erfolg ~ Antikörper-Titer

# Aktuelle Fragen

---

## Geschlecht?

Cepeda-Benito et al. J Consult Clin Psychol 2004; 72: 712-722

## „Reduction to stop?“

Stead & Lancaster, Cochrane Database Syst Rev 2007.

## Vareniclin & Psychiatrie?

Stapleton et al. Addiction 2007; 103: 146-154

## Kombination von NET & Vareniclin?

## Kombination von NET & Nortriptylin?

Aveyard et al. BMJ 2008; 336: 1223-1227

## Spezielle Bevölkerungsgruppen?

Robles et al. Clin Ther 2008; 30: 800-812

## Alkohol-Abhängigkeit?

Leeman et al. Alcohol Alcohol 2007; 42: 196-206

## Komorbidität?

# Nikotinersatz und KHK?



Prospektive Untersuchung des myokardialen Perfusionsdefekts ( $^{201}\text{Th}$ -SPECT) bei 36 Rauchern vor und während der Nutzung von Nikotinplastern:

Signifikante Abnahme des Perfusionsdefektes unter Nikotinersatztherapie (trotz höherer Nikotinkonzentration im Blut)

Mahmarián et al., JACC 1997; 30: 125-130

Fall-Serien-Studie über den Zusammenhang zwischen NRT und Infarkt (ambulantes Setting; 33247 eingeschlossene Fälle; jeder Patient dient als seine eigene Kontrolle – d.h. mit vs. ohne Exposition):

Deutlich höhere Herzinfarkt-Inzidenz **vor** dem Beginn einer Nikotinersatz-Therapie, nicht aber danach

Hubbard et al. Tob Control 2005; 14: 416-421

# Leitlinien sind schön und gut...

Werden Leitlinien in der Praxis befolgt?

zu geringe Dosierung

zu kurze Therapiedauer

(Raupach et al. Patient Educ Couns 2008; 70: 199-204)

**WARUM?**

**Kosten**

(Gross et al. BMC Pub Health 2008; 8: 129)

**Sprachgebrauch**

(Raupach et al., DMW 2007; 132: 261-264)

**Warnhinweise**

(Shiffman et al. Addiction 2008; 103: 1371-1378)

**Fehleinschätzungen**

# Fehleinschätzungen bei Rauchern/innen

---

Befragung von 636 Rauchern/innen (Mecklenburg-Vorpommern)

- noch nie unterstützende Maßnahmen genutzt
  - ein ernstgemeinter Versuch im Laufe der vergangenen 12 Monate
- Ergebnis: Über 50% der Befragten waren der Ansicht, keine Hilfe bei der Beendigung des Tabakkonsums zu benötigen.

Gross et al. BMC Pub Health 2008; 8: 129

Befragung von 3203 Rauchern/innen und Ex-Rauchern/innen (USA)

- Nur gut ein Viertel der Befragten glaubte, daß NET wirksam ist.
- 26% glaubten, NET sei genauso gefährlich wie das Rauchen; weitere 40% waren diesbezüglich unsicher.
- Sicherheitsbedenken wurden vor allem von Teilnehmern mit geringerem Bildungsgrad und Einkommen geäußert.

Shiffman et al. Addiction 2008; 103: 1371-1378

# Fehleinschätzungen bei Medizinern/innen

---

Befragung von 1435 Göttinger Studierenden der Humanmedizin:

Von den Befragten wurde „Willenskraft allein“ insgesamt als die wirksamste Methode angesehen, um eine kontinuierliche Abstinenz zu erzielen.

Fast die Hälfte der Studierenden nahm an, daß 30% aller Raucher, die das Rauchen nur mittels Willenskraft aufgeben wollen, auch nach einem Jahr noch abstinent seien.

Die Effektivität nachweislich wirksamerer Ansätze (z.B. Gruppen-Entwöhnungsprogramme) wurde von den Studierenden deutlich geringer eingeschätzt.

So wurde der Einnahme von Nikotinersatz-Präparaten ungefähr die gleiche Effektivität beigemessen wie einer Akupunktur-Behandlung.



# Zusammenfassung



---

- „First line“-Medikamente für die Tabakentwöhnung sind Nikotinersatz, Bupropion und Vareniclin.
- „Second line“-Medikamente sind Clonidin und Nortriptylin.
- CB<sub>1</sub>-Antagonisten und Nikotin-Impfungen werden entwickelt.
- Eine individualisierte Therapie der Tabak-Abhängigkeit mit pharmakologischer Unterstützung setzt eine Korrektur von Fehleinschätzungen bei Rauchern und Behandlern voraus.
- Aktuell erscheint ein effektiver Einsatz der zur Verfügung stehenden Medikamente vordringlicher als die Entwicklung neuer Wirkstoffe.



# Kontakt

---

Dr. T. Raupach

Tabak-Entwöhnungsambulanz  
Abteilung Kardiologie/Pneumologie  
Universitätsmedizin Göttingen

**Tel:** 0551 / 39-6318

**Email:** [raupach@med.uni-goettingen.de](mailto:raupach@med.uni-goettingen.de)