

# Bupropion som hjelpemiddel for røykeavvenning

**Bakgrunn.** Røykeavvenning er en viktig livsstilsendring for å redusere risikoen for en rekke sykdommer. Effektive behandlinger er rådgivning, nikotinpreparater og bupropion, en dopamin- og noradrenalinreopptakshemmer.

**Materiale og metode.** Dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med  $\geq 100$  deltakere som er publisert i artikkelform og identifisert i Cochrane-databasen eller som forfatteren har presentert som innlegg ved kongress, ble gjennomgått.

**Resultater.** Bupropion ble vist å ha en dose-respons-effekt hos friske røykere behandlet ved spesialistsentre. Effekten er nå undersøkt hos friske røykere behandlet av praktiserende leger, røykere med kronisk obstruktiv lungesykdom eller hjerte- og karsykdom og hos røykere som tidligere hadde prøvd bupropion i et forsøk på å slutte. I tre undersøkelser var slutttratene 27–30 %, og kontinuerlig røykfrihet var 18–22 % i bupropiongruppene, mot henholdsvis 12–16 % og 6–11 % i placebogruppene etter ett år. I en metaanalyse gav bupropion en oddsratio på 2,16 (95 % konfidensintervall 1,51–3,10) for kontinuerlig røykfrihet (kombinerte data for seks og 12 måneder). Bupropion ble i alle studiene godt tolerert og blir anbefalt i de nyeste amerikanske og engelske retningslinjer som hjelpemiddel for røykeslutt.

**Fortolkning.** På grunn av den enorme helsegevinsten ved røykestopp bør leger tilby medikamentell støttebehandling til pasienter der det ikke foreligger kontraindikasjoner.

Nikotin i tobakksrøyk utøver sin avhengighetsskapende virkning gjennom binding til reseptorer og frisetting av dopamin og andre signalstoffer i hjernen (1). Endringer i signalstoffene fører til bedrede kognitive funksjoner og motvirker angst og smerter, samt gir en følelse av belønning (2). Nikotin har, avhengig av røykemønster, både stimulerende og dempende effekter på signalstoffene.

---

Serena Tonstad

serena.tonstad@ullevaal.no

Avdeling for preventiv kardiologi  
Klinikk for forebyggende medisin  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

---

Tonstad S.

## Bupropion as an aid for smoking cessation.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2612–5*

**Background.** Quitting smoking is a primary life-style option for reducing the risk of a number of diseases. Effective therapies include counselling, nicotine replacement and bupropion, a dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor.

**Material and methods.** Double-blind, placebo-controlled studies with  $\geq 100$  subjects identified through the Cochrane database or presented by the author at a congress are reviewed.

**Results.** Bupropion initially increased quit rates in a dose-dependent manner among healthy smokers treated at specialist clinics. Recent trials have included smokers treated in a wider range of settings and in subgroups who often experience difficulties in quitting, including smokers with pulmonary or cardiovascular disease and smokers who relapsed after previous treatment with bupropion. In three studies reporting twelve-month results, quit rates were 27–30 % for bupropion compared to 12–16 % for placebo and continuous abstinence rates were 18–22 % compared to 6–11 % for placebo. In meta-analysis the odds ratio for smoking cessation of bupropion versus placebo was 2.16 (95 % confidence interval 1.51–3.10) with combined data for six and twelve months of continuous abstinence. Bupropion was well tolerated in all the trials and is recommended in US and UK guidelines.

**Interpretation.** Physicians should recommend medication for smoking cessation for patients with no contraindications because of the enormous benefits of quitting.

---

Røykere, spesielt kvinner, røyker mer i stressede situasjoner eller når de er deprimert (3). Nikotinetts effekt på sinnsstemningen forklarer sannsynligvis den høye prevalensen av røyking hos psykiatriske pasienter (4). Hos enkelte kan et røykesluttforsøk fremkalle en akutt depresjon (5), men dette er ikke vist i alle studier (6).

Sammenhengen mellom røyking og psykiske lidelser har dannet grunnlaget for kliniske undersøkelser av anxiolytika og antidepressiver som hjelpemidler for røykeslutt. Ingen anxiolytika er vist å være effektive for

røykeavvenning (7). Når det gjelder antidepressiver, har Cochrane-databasen identifisert studier der effekten av en rekke preparater er undersøkt, uten at man kunne påvise noen virkning av disse (8). To randomiserte, placebokontrollerte studier har vist at nortriptylin øker slutttratene hos røykere som har fått individuell støtte og gruppebehandling (9) eller gruppebasert kognitiv atferdsbehandling (10), men bivirkningene begrenser bruken av nortriptylin som førstehåndspreparat (11). Bupropion er en svak reopptakshemmer av noradrenalin og dopamin i hjernen, men ikke av serotonin. Bupropion er også en nikotinreseptorantagonist (12). Hvis denne virkningen av bupropion er spesifikk på molekylnivå, kan observasjonen forklare den manglende effekten av andre antidepressiver som har liknende effekter på sentrale nevrotransmittere. I denne artikkelen presenteres data fra kliniske studier vedrørende bruk av bupropion til røykeavvenning, med vekt på effekt og toleranse.

## Materiale og metode

Dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med  $\geq 100$  deltakere som er publisert i artikkelform og identifisert i Cochrane-databasen (8) eller som forfatteren har presentert som innlegg ved kongress ble gjennomgått. Disse studiene refereres i tabellen og figurene.

I bupropionstudiene er selvrapporert røykfrihet bekreftet med måling av karbonmonoksid i utåndet luft. Verdier  $< 10$  ppm er regnet som forenlig med ikke-røykerstatus. Både punktprevalens og kontinuerlig røykfrihet brukes som indisier på røykeslutt i disse studiene. Et drag av en sigarett regnes som et tilbakefall ved beregning av både punktprevalens og kontinuerlig røykfrihet. Punktprevalens refererer til hvor mange røykere som ikke har tatt et eneste drag i løpet av de siste sju dager. Kontinuerlig røykfrihet refererer til hvor mange røykere som ikke har tatt et eneste drag etter den bestemte røykeslutt dagen eller etter den tredje uken i behandlingsfasen med bupropion. Røyking av én sigarett betyr ikke alltid at røykeren blir dagligrøyker igjen, derfor gir begge slutttratene viktig informasjon om sluttprosenten. I alle studiene regnes deltakere som ikke fullfører studien som røykere. Analysene er basert på den opprinnelige randomiserte popu-

lasjonen av deltakere som tok minst én dose av studiemedisinen.

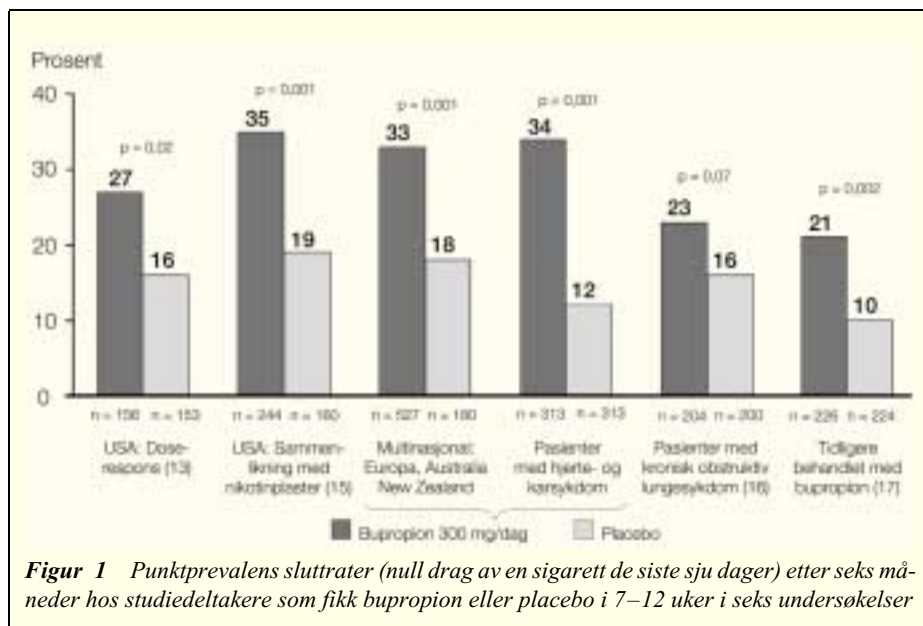
## Resultater

Tabell 1 viser deltakernes alder, kjønn og røykemønster. Figur 1 viser slutttrater etter seks måneder i disse studiene, og figur 2 viser 12-måneders slutttrater for de studiene der disse er angitt både som punktprevalens og som kontinuerlig røykfrihet. I alle studiene møtte deltakerne opp ukentlig i de første sju ukene av behandlingsfasen.

Dose-respons-effekten av bupropion ble undersøkt blant 615 menn og kvinner ( $\geq 15$  sigaretter/dag) som ble randomisert til placebo, bupropion 100 mg/dag, 150 mg/dag eller 300 mg/dag i sju uker (13). Resultatene viste at dosene på 150 mg og 300 mg gav høyere slutttrater enn placebo ved seks måneder (fig 1) og ett år (punktprevalens slutttrater: 23 % i bupropion 150 mg- og 300 mg-gruppene, 20 % i bupropion 100 mg-gruppen og 12 % i placebogruppen). Dosen på 100 mg viste ikke statistisk signifikans mot placebo etter seks og 12 måneder (p-verdi henholdsvis 0,06 og 0,09). Preparatet var like effektivt hos studiedeltakere som rapporterte tidligere depresjon eller alkoholisme som hos de andre (14).

Behandling med bupropion 300 mg, nikotinplaster 21 mg/dag, kombinasjonen eller placebo i ni uker ble sammenliknet hos 893 menn og kvinner som røykte  $\geq 15$  sigaretter/dag (15). Bupropion alene eller bupropion med nikotinplaster gav høyere slutttrater enn nikotinplaster eller placebo (fig 1, fig 2). Kombinasjonsbehandling gav ingen statistisk signifikant økning i andelen som sluttet å røyke sammenliknet med bupropion alene.

Behandlere ved medisinske klinikker eller allmenpraktiserende leger med interesse for røykeavvenning i Norge, Danmark, Sve- rige, Frankrike, New Zealand, Australia, Hellas, Nederland og Sør-Afrika sammenliknet effekten av bupropion 300 mg/dag eller placebo i sju uker blant friske personer som røykte  $\geq 10$  sigaretter daglig (multina-



Figur 1 Punktprevalens slutttrater (null drag av en sigarett de siste sju dager) etter seks måneder hos studiedeltakere som fikk bupropion eller placebo i 7–12 uker i seks undersøkelser

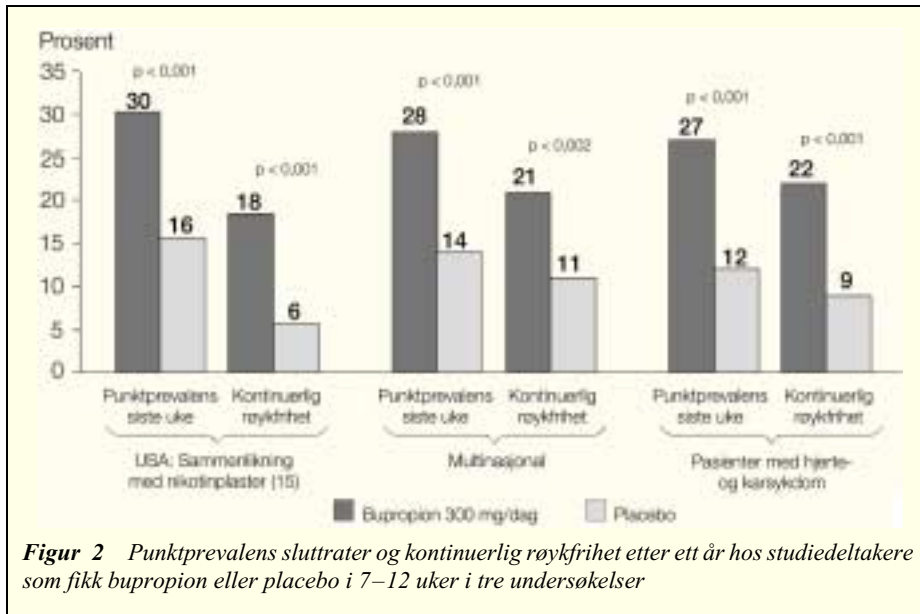
sjonal studie). Deltakerne hadde ikke gjort noe slutforsøk som varte mer enn tre måneder i det siste året (Tonstad S, abstract ved Fourth Annual Conference of the European Society for Research on Tobacco and Nicotine, September 2001, Paris). Studien viste slutttrater målt som punktprevalens på 57–60 % i bupropiongruppen, mot 32–37 % i placebogruppen (p < 0,001) ved ukentlige kontroller i behandlingsfasen (uke 3–7). Slutttratene falt etter behandlingsslutt, men forble signifikant høyere hos bupropiongruppen etter seks og 12 måneder (fig 1, fig 2).

Langtidsprognosen bedres betraktelig hos røykere med hjerte- og karsykdom eller med kronisk obstruktiv lungesykdom som slutter å røyke. Røykere med disse sykdommene har oftest røykt mer, er mer tobakksavhengige og har en høyere prevalens av depresjon enn friske røykere (16). En randomisert, placebokontrollert studie blant 616 menn og kvinner med tidligere hjerteinfarkt, annen

koronarsykdom, perifer karsykdom eller hjertesvikt viste at sju ukers behandling med bupropion doblet slutttratene etter behandlingsslutt, seks måneder og ett år (Tonstad S, foredrag ved European Society of Cardiology, September 2001, Stockholm. Abstract nummer 1460; fig 1, fig 2). Deltakerne brukte de vanlige medikamentene hos denne gruppen, inklusive acetylsalisylsyre (65–70 %), b-blokkere (40 %), statiner (52–55 %) og kalsiumantagonister (20–27 %). Det var ingen endringer i blodtrykk eller puls gjennom behandlingsperioden. Hos røykere  $\geq 35$  år med mild til moderat kronisk obstruktiv lungesykdom var slutttratene lavere enn i de andre studiene (12) (fig 1). Allikevel var det omtrent dobbelt så mange som oppnådde røykfrihet fra uke 8 til uke 12 under behandling med bupropion i 12 uker som med placebo (22 % mot 12 %; p = 0,01) og kontinuerlig røykfrihet etter seks måneder var signifikant høyere (16 % mot 9 %; p = 0,04).

Tabell 1 Deltakerkarakteristika og frafall vist som gjennomsnitt (SD) eller prosent i seks randomiserte, dobbeltblinde studier

Studie (referanse)	Alder (år)		Sigaretter/dag		Avhengighetsskåre (mulig 1–11 poeng)		Andel kvinner (%)		Andel med frafall (%)		Andel med frafall pga. bivirkninger (%)	
	Pla- cebo	Bupro- pion	Pla- cebo	Bupro- pion	Pla- cebo	Bupro- pion	Pla- cebo	Bupro- pion	Pla- cebo	Bupro- pion	Pla- cebo	Bupro- pion
Dose-respons	43 (11)	45 (12)	26 (9)	27 (11)	7,3 (1,7)	7,1 (1,7)	60	51	43	29	5	8
Sammenlikning med nikotinplaster	43 (10)	42 (10)	28 (11)	26 (9)	7,5 (1,8)	7,4 (1,6)	59	52	49	31	4	12
Multinasjonal	42 (10)	42 (10)	23 (10)	22 (8)	5,4 (2,0)	5,5 (1,9)	50	52	43	33	6	7
Hjerte- og karsykdom	55 (9)	56 (9)	26 (12)	25 (12)	6,6 (2,0)	6,5 (2,0)	21	26	50	38	6	5
Kronisk obstruktiv lungesykdom	54 (10)	53 (9)	28 (10)	29 (11)	7,0 (1,7)	7,1 (1,7)	45	45	36	27	7	7
Tidligere behandlet med bupropion	46 (11)	45 (12)	Gjennomsnitt ikke angitt, men $\geq 15$ /dag for inklusjon		7,2 (1,7)	7,0 (1,7)	55	48	Ikke angitt		5	8



**Figur 2** Punktprevalens slutttrater og kontinuerlig røykfrihet etter ett år hos studiedeltakere som fikk bupropion eller placebo i 7–12 uker i tre undersøkelser

I enda en placebokontrollert studie ble røykere som tidligere hadde tatt bupropion i minst to uker uten alvorlige bivirkninger randomisert til bupropion 300 mg/dag eller placebo i 12 uker (17). Slutttraten var noe lavere hos disse røykerne enn i andre studier, men signifikant høyere i bupropiongruppen enn i placebogruppen (fig 1).

Vektøkning etter røykeslutt kan øke sannsynligheten for tilbakefall (18). I studiene der man rapporterte vektdata (alle bortsett fra studien hos røykere som tidligere hadde tatt bupropion) var vektøkningen mindre med bupropion enn med placebo i behandlingsperioden.

#### Andre studier

Effekten av forlenget behandling med bupropion ved forebygging av tilbakefall hos røykere som har sluttet å røyke etter en standard behandlingsperiode ble undersøkt (19). Blant 784 studiedeltakere sluttet 59 % å røyke etter sju ukers åpen behandling med bupropion. Disse ble videre randomisert til bupropion eller placebo i 45 uker. Resultatene viste at tiden til tilbakefall ble forlenget i bupropiongruppen i forhold til placebogruppen (henholdsvis 156 versus 65 dager;  $p = 0,02$ ), men det var ingen forskjell mellom gruppene etter ett år (oddsratio 1,19; 95 % konfidensintervall 0,61–2,32). Chengappa og medarbeidere gav 25 røykere med depresjon som ønsket å slutte å røyke bupropion 150 mg/dag i sju uker (20). Pasientene stod på stabile doser av selektive serotoninreopptakshemmere. Tre deltakere seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger (utslett, nervøsitet eller abdominale smerter), men ingen alvorlige bivirkninger ble registrert. Tre deltakere forble røykfrie etter tre måneder. Evins og medarbeidere randomiserte 19 pasienter med schizofreni som ønsket å slutte å røyke til bupropion 150 mg/dag eller placebo i tillegg til atferdsbehandling i tre

måneder (21). Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert. Flere i bupropiongruppen enn i placebogruppen reduserte røykingen, men kun én (randomisert til bupropion) hadde sluttet helt å røyke etter seks måneder. Disse funnene understreker hvor vanskelig det er for personer med psykiske lidelser å slutte å røyke.

#### Metaanalyser

Ifølge den siste oppdateringen av Cochrane-databasen (8) gav bupropion en oddsratio på 2,54 (95 % konfidensintervall 1,90–3,41) for røykeslutt sammenliknet med placebo for kombinerte data etter seks og 12 måneder. På lik linje rapporterte The National Institute for Clinical Excellence at bupropion gav en oddsratio på 2,16 (95 % konfidensintervall 1,51–3,10) for kontinuerlig røykfrihet, igjen ved å kombinere data for seks og 12 måneder, og 2,05 (95 % konfidensintervall 1,45–2,91) etter ett år (22). Til sammenlikning er oddsratio for behandling med nikotinpreparatene estimert til å være 1,69 (95 % konfidensintervall 1,57–1,82) etter ett år (22).

#### Toleranse og sikkerhet

Flere av de refererte studiene har vist at bupropion reduserte forekomsten av bortfallssymptomer som røykesug, sinne, angst og tristhet sammenliknet med placebo (15, 16). Ved korttidsabstinens reduserte bupropion depresjonssymptomer, problemer med konsentrasjon og irritabilitet (23). Tørr munn, søvnproblemer og unormale drømmer rapporteres oftere ved behandling med bupropion enn med placebo (13, 15, 16, 17). Søvnproblemer rapporteres av 24–42 % av deltakere som får bupropion, mot 12–20 % hos dem som får placebo (13, 15, 16, 17). Hos enkelte kan behandlingen utløse en depresjon (24) eller ekstrem rastløshet og agitasjon. Mellom ingen og tre alvorlige hendel-

ser var, ifølge utprøveren, forårsaket av bupropion i hver av studiene; disse var i de fleste tilfeller utslett med kløe (8). Med unntak av studien der man sammenliknet bupropion med nikotinplaster var frafallsprosenten på grunn av bivirkninger 0–3 % høyere hos bupropionbehandlede deltakere sammenliknet med deltakere som fikk placebo (tab 1).

I den siste rapporten fra United Kingdoms Medical Control Agency (8.4. 2002) hadde man undersøkt 58 dødsfall med mulig tilknytning til bupropion ([www.mca.gov.uk](http://www.mca.gov.uk)). Hovedparten av pasientene hadde sykdommer som kunne forklare utfallet (oftest hjerte- og karsykdommer). I 14 av disse tilfellene brukte ikke pasienten bupropion ved dødstidspunktet. Som med andre antidepressiver bør forsiktighet vises hos personer som har risikofaktorer for epileptiske anfall. Medikamentet er kontraindisert hos personer med epilepsi, manisk-depressiv sykdom, spiseforstyrrelse eller alvorlig levercirrhose. Ved bruk i røykeavvenning bør dosen på 150 mg brukes i seks dager og så økes til 150 mg to ganger daglig i sju til ni uker (12 uker er brukt i noen studier). Eldre mennesker, personer med nedsatt nyre- eller leverfunksjon og personer som bruker andre antidepressiver, psykoaktive medikamenter eller medikamenter som kan senke terskelen for epileptiske anfall, bør benytte dosen på 150 mg i hele behandlingsperioden. Denne dosen er effektiv og kan benyttes også hos andre (13). Denne forfatteren anbefaler nærmest avhold fra alkohol under behandlingen. Det er velkjent at bruk av alkohol kan utløse røyking og samtidig øker muligheten for bivirkninger ved samtidig bruk av alkohol og psykoaktive medikamenter.

#### Diskusjon

Studiene viser at bupropion er effektivt i ulike settinger, hos røykere med eller uten sykdom og med høy eller lav avhengighetsskåre. Deltakere med røykerelatert sykdom var eldre enn friske deltakere; i alle studiene ble personer  $\geq 18$  år inkludert. Andelen kvinner og menn var jevnstor i studiene. Gjennomsnittlig antall sigaretter/dag var  $> 20$  i alle studiene, men i den multinasjonale studien og i studien blant pasienter med hjerte- og karsykdom var grensen for inklusjon  $\geq 10$  sigaretter/dag. Deltakere i de amerikanske studiene og pasientene med kronisk obstruktiv lungesykdom hadde noe høyere avhengighetsskåre enn deltakere i den multinasjonale studien og pasienter med hjerte- og karsykdom. Frafallsprosenten er, som i alle røykeavvenningsstudier, høy, og den er større hos deltakere som får placebo, sannsynligvis pga manglende effekt. Intention-to-treat-analysene gir da noe høyere oddsratioer enn hvis kun de med oppfølgingsdata inkluderes i analysene. Frafallsprosenten pga. bivirkninger var lav i begge gruppene.

I de seneste amerikanske retningslinjer anbefales bupropion som førstevalgsprepa-

rat for røykeavvenning sammen med nikotinsubstitusjon (11). I England har The National Institute for Clinical Excellence anbefalt at røykere som ønsker å slutte, bør få tilbud om farmakologisk støtte med nikotinpreparater eller bupropion, og instituttet har fastslått at bupropion er et trygt og effektivt preparat (22). I Norge jobbes det med retningslinjer for behandling av tobakksavhengighet (25).

## Konklusjon

Røykeslutt er det mest kostnadseffektive forebyggende tiltak mot hjerte- og karsykdom og andre alvorlige sykdommer. Behandlere bør regelmessig ta opp fordelene med røykeslutt med alle sine røykende pasienter og være kjent med og anbefale effektive behandlinger. Farmakologisk støtte ved røykeslutt anbefales av ledende, uavhengige instanser for alle røykere som ønsker å slutte, fordi preparatene dobler sjansene for suksess. Når medikamentell støtte vurderes, bør legen sammenlikne muligheten for de vanligvis ikke-alvorlige og kortvarige bivirkningene mot faren for røykerelatert sykdom og prematur død. Under behandlingen bør deltakere sannsynligvis følges opp regelmessig, slik man har gjort i de placebokontrollerte studiene, hvis både effekt og sikkerhet skal sikres.

Forfatteren har mottatt foredragshonorar fra GlaxoSmithKline og Pharmacia og forskningsmidler fra GlaxoSmithKline gjennom Forskningsforum, Ullevål universitetssykehus til studier av bupropion.

## Litteratur

1. Dybing E, Sanner T. Nikotinavhengighet – medisinsk-biologiske forhold. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 302–5.
2. Gamberino WC, Gold MS. Neurobiology of tobacco smoking and other addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 301–12.
3. Balfour DJ, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66: 79–85.
4. Leonard S, Adler LE, Benhammou K, Berger R, Breese CR, Drebing C et al. Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 561–70.
5. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 1929–32.
6. Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM. Development of major depression after treatment for smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 368–74.
7. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics for smoking cessation (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, issue 2, 2002. Oxford: Update Software, 2002.
8. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, issue 2, 2002. Oxford: Update Software, 2002.
9. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035–9.
10. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, Sees KL,

Humfleet G, Hartz DR et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 683–90.

11. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guidelines. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services Public Health Service, 2000.

12. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321–7.

13. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195–202.

14. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 173–8.

15. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Renard SI, Johnston JA, Hughes AR et al. A controlled trial of sustained release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–91.

16. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides MA et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–5.

17. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, Segall N et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 438–44.

18. Meyers AW, Klesges RC, Winders SE, Ward KD, Peterson BA, Eck LH. Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 448–52.

19. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2001; 135: 423–33.

20. Chengappa KNR, Kambhampati RK, Perkins K, Nigam R, Anderson T, Brar JS et al. Bupropion sustained release as a smoking cessation treatment in remitted depressed patients maintained on treatment with selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 503–8.

21. Evins AE, Mays VK, Rigotti NA, Tisdale T, Cather C, Goff DC. A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 397–403.

22. Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. *Technology Appraisal Guidance – No. 39*, March 2002. London: National Institute for Clinical Excellence, 2002.

23. Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA et al. The effect of bupropion on nicotine withdrawal. *Psychopharmacologia* 2000; 148: 33–40.

24. Patten CA, Rummans TA, Croghan IT, Hurt RD, Hays JT. Development of depression during placebo-controlled trials of bupropion for smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 436–41.

25. Bakke HK. Røyking dreper. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 970.

○