

Legemidler i praksis

Legemidler for røykeavvenning

Tobakksavhengighet er en kronisk tilstand. Ved avvenning er det stor risiko for tilbakefall. Abstinensplager og sug hindrer mange røykere i å slutte. Legemidler for røykeavvenning bør tilbys sigarettrokykere som er nikotinavhengige og ønsker å slutte å røyke innen 30 dager. Andelen som etter 6–12 måneder har sluttet å røyke etter råd fra lege, øker fra 4–5 % til 10 % når legeråd kombineres med nikotinerstatning. Motivasjonsstøtte gitt av lege eller helsepersonell kombinert med medikamenter øker andelen enda mer.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Serena Tonstad

serena.tonstad@uus.no
Avdeling for preventiv kardiologi
Klinikk for forebyggende medisin
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

I 2003 røykte 29 % av den voksne norske befolkningen i alderen 16–74 år daglig, en andel som er redusert fra om lag 50 % hos menn og fra litt over 30 % hos kvinner. Røykeavvenning er et meget kostnadseffektivt tiltak mot sykdom og prematur død. Røykere som slutter ved 30-årsalderen, unngår nesten hele risikoen for prematur død knyttet til sigarettroyking, mens røykere som venter til 60-årsalderen med å slutte, i gjennomsnitt vinner tre års levetid (1). Til tross for at to tredeler av alle som røyker ønsker å slutte, er det bare 2 % som lykkes på egen hånd (2).

I Norge er det registrert to typer medikamenter til hjelp ved røykeslutt: nikotinerstatning og bupropion (3). Begge anbefales som førstehåndspreparat for røykeavvenning i USA og Storbritannia (4, 2). Nylig har norske retningslinjer til røykeavvenning i primærhelsetjenesten slått fast at sigarettrokykere som er motivert for å slutte, og som røyker

ti eller flere sigaretter daglig, eller som har høy skåre for nikotinavhengighet (Fagerstrøms test), bør tilbys medikamentell støtte med disse preparatene (5). Røykere som ønsker å gjøre et slutforsøk innen 30 dager, regnes som motiverte (6). Ramme 1 gir tips om valg av preparat og tabell 1 viser aktuelle preparater. Pasienter med aktivt alkoholmisbruk, annet misbruk, depresjon eller annen psykiatrisk sykdom har små sjanser til å lykkes med røykeslutt uten behandling for grunnsykdommen eller tilstanden.

Nikotinerstatning

Tobakksavhengighet oppstår primært på grunn av gjentatt eksponering for nikotin i sigaretter eller andre former for tobakk, men også andre stoffer i sigarettroyk forsterker nikotinenes effekt. Dagens sigarett, utarbeidet av tobakksindustrien, er det perfekte applikasjonssystem for nikotin fordi den gir en rask bolusdose til sentralnervesystemet. Nikotinerstatning virker ved å stimulere nikotinreseptorer i hjernen og sannsynligvis også perifert. Alle former for nikotinerstatning avgir nikotin saktere enn sigaretter, når frem til hjernen gradvis og oppnår betydelig lavere arterielle og venøse verdier enn sigaretter (7). Derfor har nikotinerstatning et betydelig lavere potensial for å skape avhengighet, en større tilbøyelighet til å utvikle toleranse hos brukeren og en begrenset effekt på neurotransmittere i sentralnervesystemet sammenliknet med sigaretter (7). Røykere forventer mindre helseisiko fra bruk av nikotinerstatning sammenliknet med sigaretter, men de forventer også mindre effekt på røykesug fra nikotinerstatning enn fra sigaretter (8).

Nikotinerstatning er registrert i Norge i dag i form av tyggegummi, depotplaster, inhalator, sublingvaltabletter og sugetabletter. Nikotinerstatning øker sjansene for å slutte hos røykere som gjør et slutforsøk, men er, som alle former for medikamentell støtte, mest effektivt når den er kombinert med motivasjonsstøtte eller atferdsterapi. I den siste Cochrane-metaanalysen er oddsratio for vellykket røykeslutt ved hjelp av nikotinerstatning 1,74 (95 % KI 1,64–1,86) mot kontrollgruppe (9). Punktestimatet varierer noe, men konfidensintervallet overlapper for de ulike formene for nikotinerstatning. Hos meget avhengige røykere eller personer som røyker 20 eller flere sigaretter daglig, er tyggegummidosen på 4 mg mer effektiv enn en dose på 2 mg (oddsratio 2,67; 95 % KI 1,69–4,22) (9). Fagerstrøm har beregnet at andelen røykfrie individer målt som konti-

nuerlig abstinens (ikke et eneste drag av en sigarett) ved bruk av nikotinplaster i kliniske studier ligger på omtrent 33 % etter 4–9 ukers behandling og på 14 % etter 6–12 måneder mot henholdsvis 16 % og 8 % hos kontrollpersoner (10). I studiene gis røykere motivasjonsstøtte fra utdannet helsepersonell i tillegg til aktivt medikament eller placebo.

Nikotinerstatning bør brukes i åtte uker. Nedtrapping er ikke nødvendig. Hos personer med ustabil angina pectoris eller akutt myokardinfarkt eller hjerneslag bør nikotinerstatning brukes med forsiktighet og helst i andre former enn plaster, da effekten kan stoppes raskere med de andre formene (6). Nikotinerstatning regnes likevel å være tryggere enn fortsatt røyking. Ingen alvorlige helseskadelige effekter er registrert ved langtidsbruk av nikotinerstatning.

Bupropion

Bupropion hemmer reopptak av noradrenalin og dopamin i hjernen og er en nikotinreseptorantagonist. Effekten på røykeavvenning er uavhengig av preparats bruk som et antidepressivum. I motsetning til nikotinerstatning, som startes på sluttdagen, skal bupropion brukes i 1–2 uker før sluttdagen. Preparatet reduserer smak og tilfredsstillelse fra sigaretter hos noen røykere og kan gi symptomer som tørr munn, kvalme og søvnproblemer før sluttdagen. Det er mulig at disse bivirkninger forsterker virkningen av bupropion (11). Flere undersøkelser har observert at røykere rapporterer mindre røykesug ved bruk av bupropion enn ved placebo (11). I den siste Cochrane-metaanalysen er oddsratio for vellykket røykeslutt ved hjelp av bupropion 1,97 (95 % KI 1,67–2,34) mot kontrollpersoner (12). Punktestimatet er høyere for bupropion enn nikotinerstatning, men konfidensintervallene overlapper hverandre for de to preparatene. Fagerstrøms

! Hovedbudskap

- Nikotinerstatning og bupropion dobler oddsen for røykfrihet 6–12 måneder etter et slutforsøk
- Kun røykere som er nikotinavhengige og som er motivert til å slutte, bør tilbys medikamentell behandling
- Effekten av medikamentet øker når behandleren gir motivasjonsstøtte i tillegg

Ramme 1**Tips ved valg av preparat for nikotinerstatning**

- Hva ønsker røykeren? Hva har virket eller ikke virket tidligere? Gi informasjon om riktig bruk av de ulike preparatene.
- Foreligger det kontraindikasjon mot et bestemt preparat?
- Er bivirkningsprofilen akseptabel for røykeren?
- Anbefal røykeren å prøve ut flere former av nikotinerstatning: plaster for en jevn effekt, tyggegummi, sugetablett eller sublingvaltablett ved akutt sug og inhalator for å etterlikne hånd-munn-bevegelsen ved røyking.
- Bupropion gis vanligvis til røykere som har prøvd nikotinerstatning, men er effektivt hos røykere som ikke har eller har prøvd nikotinerstatning. Kombinasjonen bupropion og nikotinplaster er i én studie vist å øke slutttrater sammenliknet med plaster alene, men ikke sammenliknet med bupropion alene.

analyse viser at forekomsten av kontinuerlig abstinens i kliniske studier med bupropion er på 40 % etter 4–9 ukers behandling og 17 % etter 6–12 måneder, mot henholdsvis 20 % og 10 % i placebogruppen (10). Sett i sammenheng med resultatene av andre studier som er publisert senere enn denne analysen (11), gir bupropion høyere korttidsslutttrater enn man har sett med andre former for behandling utenom atferdsterapi. Preparatets effekt er dokumentert hos friske forsøkspersoner, røykere med kronisk obstruktiv lungesykdom, pasienter med hjerte- og karsykdom, afroamerikanere (som er vist å ha større problemer med å slutte å røyke enn hvite amerikanere), og hos personer som har mislyktes med et tidligere røykeslutforsøk med bupropion (11). Kvinner har lavere slutttrater enn menn, men slutttraten økes relativt sett i samme grad hos begge kjønn.

Flere undersøkelser har vist at bupropion er en effektiv behandling i vanlige kliniske settinger, ikke bare i kliniske studier (11). En uavhengig analyse viste at bupropion hadde en noe gunstigere kostnad-effekt-ratio enn nikotinerstatning, men begge preparatene var meget kostnadseffektive behandlinger (13).

Flere undersøkelser har vist at bupropion er en effektiv behandling i vanlige kliniske settinger, ikke bare i kliniske studier (11). En uavhengig analyse viste at bupropion hadde en noe gunstigere kostnad-effekt-ratio enn nikotinerstatning, men begge preparatene var meget kostnadseffektive behandlinger (13).

Behandlingsmodell for bupropion

Bupropion er et legemiddel og fås kun på resept og må brukes innenfor rammen av medisinsk oppfølging. Preparatet bør kun brukes som en del av et strukturert røykesluttopplegg hvor pasienten fastsetter en sluttdato, starter med medisinen 8–13 dager før sluttdagen og får motiverende støtte hos lege eller trent helsepersonell. Legen må kartlegge eventuelle kontraindikasjoner, slik som epilepsi, bulimi eller anorexia nervosa, kjent svulst i sentralnervesystemet, bipolar depresjon, og brå avvenning fra alkohol eller benzodiazepiner, og redusere dosen hos røykere med risiko for krampeanfall, samtidig behandling med medikamenter som senker krampeterskelen, tidligere hodetraume, organsvikt og hos eldre eller tynne kvinner.

Toleransen av preparatet i kliniske studier har vært god både hos friske røykere og hos pasienter med røykerelaterte sykdommer, men det brukes strengere kriterier for hvem kan bruke preparatet i studier enn det som er vanlig i allmennpraksis. Behandling med bupropion endrer ikke blodtrykk og puls hos



To tredeler av alle som røyker ønsker å slutte.
Foto Arash Nejad/SCANPIX

pasienter med etablert og stabil hjerte- og karsykdom som bruker vanlige hjertemedikamenter (14). Behandlingen må alltid følges opp med registrering av effekt og eventuelle bivirkninger. Faren for kramper under behandlingen er 0,01 % når kun røykere uten kjente kontraindikasjoner behandles. Hvis preparatet utløser latente psykosier, kramper eller hypersensitivitetsreaksjon, bør behandlingen avbrytes.

Kombinasjonsbehandling

I fem studier i Cochrane-metaanalysen har man sammenliknet effekten av behandling med to ulike former for nikotinerstatning samtidig. Disse studiene viser en fordel med kombinert behandling (oddsratio 1,55; 95 % KI 1,17–2,05) mot behandling med ett pre-

Tabell 1 Legemidler for røykeavvenning

Preparat	Dose	Tid til maksimal plasmakonsentrasjon	Bivirkninger	Behandlingstid og tips
Nikotintyggegummi	2 mg vanligvis 4 mg for sterkt avhengige røykere 8–12 biter daglig	30 minutter	Dyspepsi Ømhet i kjeveledd	Brukes i 2 måneder–1 år Korrekt bruk viktig
Nikotin depotplaster	7–21 mg/24 timer Hvis mareritt, kan plasteret tas av om kvelden eller bruk 5–15 mg/16 timer Sterkt avhengige kan bruke to plastre om gangen	6 timer	Hudreaksjoner	Brukes i 8–12 uker Doseringer på 16 og 24 timer har lik effekt
Nikotininhalator	4–12/dag	15–30 minutter	Halsbrann	Brukes i 2–6 måneder Nedsatt biotilgjengelighet i kulde
Nikotin sugetabletter	1–2 mg hver time eller annenhver time; maksimalt 20 tabletter av 2 mg	45 minutter	Halsbrann	Brukes i 2 måneder–1 år Inneholder aspartam
Nikotin sublingvaltabletter	2 mg hver time eller annenhver time; 2 av 2 mg kan brukes; maksimalt 30	30–45 minutter	Irritasjon i svelg	Brukes i 2–6 måneder
Bupropion	150 mg i 3 dager; hvis ingen forsiktighetsforhold, økes til 150 mg morgen og kveld	–	Hypersensitivitet Tørr munn, kvalme	Brukes i 7–12 uker Legeoppfølging nødvendig

parat (9). Kun i én publisert dobbeltblind placebokontrollert undersøkelse har man sammenliknet nikotinplaster med bupropion direkte. I denne studien gav bupropion alene eller kombinert med nikotinplaster høyere andel røykfrie individer enn nikotinplaster eller placebo. Kombinasjonsbehandling gav ingen statistisk signifikant økning i sluttrater sammenliknet med bupropion alene (15).

Andre preparater

Nortriptylin er effektivt, men har bivirkninger som begrenser bruken av medikamentet som førstehåndspreparat (12). Ingen andre antidepressiver, angstdempende midler eller alternative behandlingsmetoder som hypnose eller akupunktur har vist klar effekt.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt foredragshonorar og/eller kongressstøtte fra Pfizer, Novartis og GlaxoSmithKline. Forskningsmidler er mottatt gjennom Forskningsforum, Ullevål universitetssykehus.

Litteratur

1. Doll R, Peto R, Boreham J et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations of male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1519–33.
2. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987–99.
3. Tonstad S. Bupropion som hjelpemiddel for røykeavvenning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2612–5.
4. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating tobacco use and dependence: a clinical practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services Public Health Service, 2000. www.surgeongeneral.gov/tobacco (15.11.2004).
5. Røykeavvenning i primærhelsetjenesten. Retningslinjer for primærhelsetjenestens arbeid med røykeavvenning. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, avdeling tobakk, 2004.
6. Molyneux A. Nicotine replacement therapy. *BMJ* 2004; 328: 454–6.
7. Balfour D, Benowitz N, Fagerstrøm K et al. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. *Eur Heart J* 2000; 21: 438–45.
8. Juliano LM, Brandon TH. Smokers' expectancies for nicotine replacement therapy vs. cigarettes. *Nic Tob Res* 2004; 6: 569–74.
9. Silagy C, Lancaster T, Stead L et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester: John Wiley, 2003.
10. Fagerstrøm KO. Clinical treatment of tobacco dependence: the endurance of pharmacologic efficacy. *J Clin Psych Monograph* 2003; 18: 35–40.
11. Tonstad S, Johnston JA. Does bupropion have advantages over other medical therapies in the cessation of smoking? *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 727–34.
12. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester: John Wiley, 2003.
13. Woolacott NR, Jones L, Forbes CA et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: nr. 16.
14. Tonstad S, Farsang C, Klaene G et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946–55.
15. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA 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.