

# Vareniklin for røykeavvenning

På verdensbasis er røyking den aktivitet som medfører flest dødsfall og tapte leveår som kunne vært avverget. Nikotinerstatningspreparater samt bupropion har de siste årene vært tilgjengelige legemidler til hjelp ved røykeslutt. I desember 2006 ble vareniklintabletter markedsført i Norge som enda et alternativ.

Se også kunnskapsprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

Utviklingen i Norge går i retning av stadig færre røykere. I 2006 røykte 24 % av begge kjønn i aldersgruppen 16–74 år daglig, og dette var en nedgang på 8 % fra 2000. Folkehelseinstituttet anslår at det i 1997 og 2003 var hhv. 6 900 og 6 700 dødsfall i Norge som skyldtes røyking (1). Motivasjon er nødvendig for røykeslutt, og legemidler kan øke sannsynligheten for å lykkes.

## Cytisin – en forløper for vareniklin

Alkaloidet cytisin er den toksiske substansen i den giftige planten gullregn (*Cytisus laburnum*) og finnes i alle deler av planten (fig 1). Under den annen verdenskrig ble bladene til planten brukt som en erstatning for tobakk. Cytisin har lenge vært tilgjengelig i tablettform for røykeavvenning i øst-europeiske land under navnet Tabex. Vareniklin er syntetisert med et strukturelt utgangspunkt i cytisin (2) (fig 1).

## Farmakologiske egenskaper

Det primære virkested for nikotin i sentralnervesystemet er nikotinerge acetylkolinreseptorer som er lokalisert på dopaminerge synapser i det mesolimbiske systemet i hjernen. Nikotin medierer frisetting av dopamin som gir en følelse av velbehag og oppstemthet, og som i dyreforsøk har ført til økt selvtilførsel av nikotin. Vareniklin er en selektiv partiell agonist for  $\alpha_4\beta_2$ -subtypen av de nikotinerge acetylkolinreseptorene, og ved binding gir substansen betraktelig mindre reseptormediert aktivitet enn nikotin. I tillegg har vareniklin høyere affinitet til disse reseptorene enn nikotin og kan derfor blokkere nikotinetns evne til fullt ut å aktivere dem (3).

## Dosering og farmakokinetikk

Anbefalt dose vareniklin er 1 mg to ganger daglig etter én ukes opptrapping. Behandlingstiden er 12 uker, men tilleggsbehandling i ytterligere 12 uker kan vurderes. Vareniklin utskilles hovedsakelig uforandret i urin, og mindre enn 10 % skilles ut som metabolitter. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance < 30 ml/min) anbefales det å titrere opp doseringen av vareniklin til 1 mg én gang daglig (4).

Utviklingen i Norge går i retning av stadig færre røykere. I 2006 røykte 24 % av begge kjønn i aldersgruppen 16–74 år daglig, og dette var en nedgang på 8 % fra 2000. Folkehelseinstituttet anslår at det i 1997 og 2003 var hhv. 6 900 og 6 700 dødsfall i Norge som skyldtes røyking (1). Motivasjon er nødvendig for røykeslutt, og legemidler kan øke sannsynligheten for å lykkes.

## Kliniske studier

Vareniklin er sammenliknet med placebo i fem kontrollerte randomiserte kliniske studier, hvorav tre også sammenlikner vareniklin mot bupropion. Av disse fem studiene ble tre publisert i *JAMA* (5–7).

### Studier med aktiv behandling i 12 uker

I to nær identiske, multisenter, randomiserte, dobbeltblinde fase 3-studier ble vareniklin (1 mg  $\times$  2) sammenliknet med placebo og bupropiondepottabletter (150 mg  $\times$  2) (5, 6). Motiverte voksne røykere med et forbruk på minst ti sigaretter per dag ble inkludert. Det faktiske gjennomsnittlige forbruket var 21 sigaretter per dag i nesten 25 år.

Eksklusjonskriteriene ble harmonisert med tidligere studier med bupropion og omfattet bl.a. bruk av nikotinerstatningsprodukter siste måned, tidligere bruk av bupropion og en rekke psykiatriske lidelser samt rusmiddelmissbruk. Etter eksklusjon av om lag 30 % potensielle deltakere ble henholdsvis 1 025 og 1 027 personer randomisert i de to studiene (5, 6). I begge studiene foregikk den aktive behandlingen i 12 uker, fulgt av en 40 ukers medikamentfri oppfølgingsperiode.

Røykeslutt ble definert og registrert som avholdenhet fra og med åtte dager etter oppstart av behandlingen. Det ble delt ut et hefte med råd og tips for røykeslutt, og det ble dessuten gjennomført en kortvarig ukentlig rådgivning i de første 12 ukene samt i utvalgte uker gjennom resten av året. Det primære endepunktet i studiene var fire ukers kontinuerlig røykfrihet i ukene 9–12, verifisert ved karbonmonoksidmålinger. Kravet innebar et CO-nivå < 10 ppm ved måling av ekspirasjonsluften. Sekundære endepunkter for begge studiene var kontinuerlig røykfrihet fra uke 9 til 52 og fra uke 9 til 24.

I gjennomsnitt fullførte 65 % av de inkluderte i vareniklingruppene oppfølgingen de

52 ukene studiene varte, mot 60 % for bupropion og 57 % for placebo. Vareniklin var bedre enn både placebo og bupropion på det primære endepunkt etter 12 uker og på sekundært endepunkt ved ettårsevaluering (tab 1) (5, 6).

I en nylig publisert Cochrane-oversikt ble data fra tre studier som sammenliknet vareniklin med bupropion slått sammen (8). Resultatene viste at vareniklin hadde bedre effekt etter 12 måneder (OR 1,66; 95 % KI 1,28–2,16).

### Studie med aktiv behandling i 12–24 uker

I denne studien (7) vurderte man gevinsten ved ytterligere 12 ukers behandling med vareniklin. 2 416 røykere ble evaluert for inklusjon i studien, 488 ble ekskludert. De inkluderte (n = 1 928) ble informert om at de fikk vareniklin 1 mg to ganger daglig i 12 uker. De som sluttet å røyke og som var røykfri i uke 12 (n = 1 210), ble randomisert til enten vareniklin (1 mg  $\times$  2, n = 603) eller placebo (n = 607) i ytterligere 12 uker. Undersøkelsen varte samlet i 52 uker.

I løpet av de 12 første ukene med vareniklin avsluttet 717 deltakere behandlingen. Årsakene til dette var flere og omfattet uspesifisert frafall eller at deltakeren valgte å trekke seg (39 %), oppga bivirkninger av behandlingen (28 %), ikke fulgte protokollen (10 %), rapporterte mangel på effekt (4 %) eller hadde andre grunner (19 %).

Det primære endepunktet i studien var forholdstallet for en CO-bekreftet kontinuerlig røykfrihet fra uke 13 til slutten av uke 24 i den dobbeltblinde behandlingsfasen. Sekundært endepunkt var forholdstallet for kontinuerlig røykfrihet fra uke 13 til slutten av uke 52. Av 603 deltakere i vareniklingruppen var 425 (70,5 %) røykfrie i gruppen som ble be-

## Hovedbudskap

- Vareniklin er en selektiv partiell agonist for  $\alpha_4\beta_2$ -subtypen av nikotinerge acetylkolinreseptorer
- Studier har vist at 22 % av pasientene var røykfrie ett år etter oppstart av en 12-ukers behandlingsperiode, sammenliknet med 15 % etter behandling med bupropion og 9 % ved placebo
- De vanligste bivirkningene er kvalme, søvnforstyrrelser, obstipasjon, flatulens og brekninger

handlet med vareniklin i totalt 24 uker, mot 49,6% i gruppen som fikk placebo i ukene 13–24 (OR 2,48; 95% KI 1,95–3,16). Etter ett år var denne forskjellen redusert til 43,6% mot 36,9% (OR 1,34; 95% KI 1,06–1,69). De 717 som falt fra i løpet av studiens første 12 uker, inngikk ikke i disse beregningene. Dersom disse tas med, var andelen vedvarende røykfrie personer i vareniklingruppen etter ett år omtrent like stor som andelen røykfrie etter ett år i de to studiene med aktiv behandling i bare 12 uker (5, 6).

### Bivirkninger

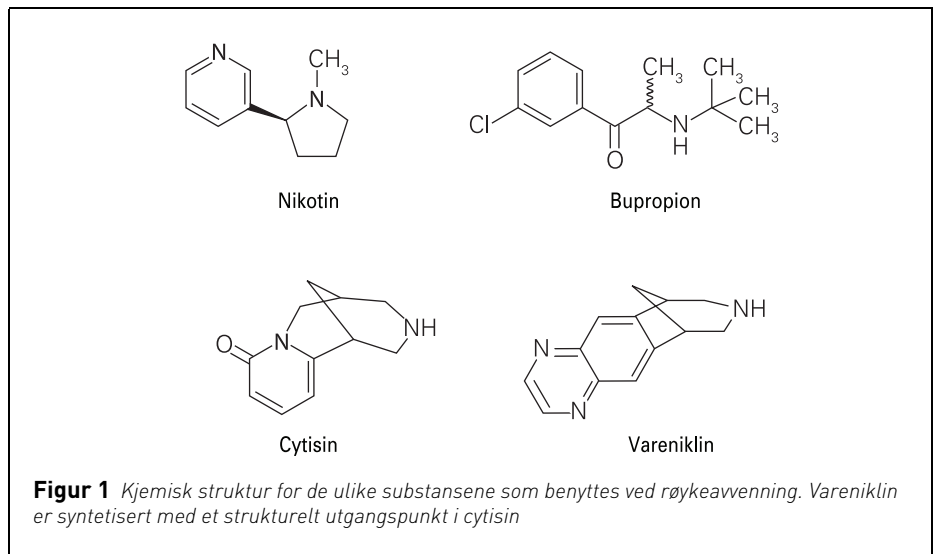
Kvalme opptrer hos nesten hver tredje røyker som behandles med substansen (4). Søvnforstyrrelse, obstipasjon, flatulens og brekninger forekom også hos mer enn 5% og mer enn dobbelt så ofte i vareniklingruppen. De fleste bivirkningene opptrådte tidlig i behandlingsperioden og var av mild til moderat alvorlighetsgrad (4).

### Vareniklins plass i behandlingen

Den høye andelen eksklusjoner samt det faktum at pasientene i studiene fikk en tettere oppfølging enn i en travel klinisk hverdag, innebærer at det kan stilles spørsmål ved generaliserbarheten av resultatene (9).

Statens legemiddelverk har klassifisert vareniklin som et andrevalg etter nikotinpreparater for røykeavvenning hos voksne. Producenten er pålagt å gjennomføre en risikohåndteringsplan for å undersøke sikkerhet ved bruk av vareniklin i spesielle grupper av befolkningen, blant annet hos røykere med kardiovaskulær sykdom, ungdom under 18 år og hos pasienter med psykose. Sammen med spontanrapportering av bivirkninger etter markedsføring av produktet vil dette gi økt kunnskap om sikkerhet ved bruk av vareniklin.

Kostnaden i forbindelse med de 12 første ukene av behandlingen med vareniklin beløper seg til omtrent 2 500 kroner. Til sammenlikning er pris for ni ukers behandling med bupropion 1 980 kroner og for ni ukers behandling med nikotin i form av depotplaster (ved



sigarettforbruk på mer enn 20 sigaretter daglig) omtrent 1 800 kroner (pris per april 2007).

De refererte studiene viser at vareniklin ikke er noen enkel vei ut av røykeavhengighet. Et stort flertall av røykere klarte ikke å slutte, selv med medikamentell behandling og støttesamtaler. Til tross for dette vil selv en liten økning i antallet som klarer å forbli røykefrie, kunne gi stor helsemessig og samfunnsøkonomisk gevinst (1, 10).

### Werner Frøyenes

wernerfr@online.no

### Jan Schjøtt

RELIS Vest  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Vollset SE, Selmer R, Tverdal A et al. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Hvor dødelig er røyking? Rapport om dødsfall og tapte leveår som skyldes røyking. [www.fhi.no/dav/AE8040F5AC.pdf](http://www.fhi.no/dav/AE8040F5AC.pdf) (13.4.2007).
2. Etter JF. Cytisine for smoking cessation – a literature review and a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1553–9.
3. Rollema H, Chambers LK, Coe JW et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology* 2007; 52: 985–94.
4. U.S. Food and Drug Administration. Chantix. [www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021928tbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021928tbl.pdf) (13.4.2007).
5. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline, an  $\alpha 4 \beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47–55.
6. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4 \beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56–63. Rettelse: *JAMA* 2006; 296: 1355.
7. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64–71.
8. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; nr. 3: CD006103.
9. Klesges RC, Johnson KC, Somes G. Varenicline for smoking cessation. Definite promise, but no panacea. *JAMA* 2006; 296: 94–5.
10. Tobak og avvænning. En faktskrift om behovet av prioritering av tobaksavvænning. Stockholm: Statens Folkhälsoinstitut, 2004. [www.fhi.se/upload/PDF/2004/rapporter/r200429tobakoavvænning.pdf](http://www.fhi.se/upload/PDF/2004/rapporter/r200429tobakoavvænning.pdf) (24.4.2007).

Manuskriptet ble mottatt 8.2. 2007 og godkjent 8.4. 2008. Medisinsk redaktør Preben Aavitsland.

**Tabell 1** Vedvarende røykfrihet etter behandling med vareniklin, bupropion eller placebo i to studier [5, 6]. Primært endepunkt var røykfrihet i uke 9–12 etter start av behandling. Et viktig sekundært endepunkt var røykfrihet i uke 9–52 etter start av behandling

		Observasjonstid etter start av behandling					
		Uke 9–12			Uke 9–52		
		Vareniklin	Bupropion	Placebo	Vareniklin	Bupropion	Placebo
Studie I [5] (n = 1 025)	Kontinuerlig røykfrihet (%)	44,0	29,5	17,7	21,9	16,1	8,4
	Oddsratio vs. placebo (95% KI)	3,85 [2,70–5,50] <sup>1</sup>	2,00 [1,38–2,89] <sup>1</sup>		3,09 [1,95–4,91] <sup>1</sup>	Data ikke tilgjengelig	
	Oddsratio vs. bupropion (95% KI)	1,93 [1,40–2,68] <sup>1</sup>			1,46 [0,99–2,17] <sup>2</sup>		
Studie II [6] (n = 1 027)	Kontinuerlig røykfrihet (%)	43,9	29,8	17,6	23,0	14,6	10,3
	Oddsratio vs. placebo (95% KI)	3,85 [2,69–5,50] <sup>1</sup>	2,02 [1,40–2,92] <sup>3</sup>		2,66 [1,72–4,11] <sup>1</sup>	1,50 [0,94–2,39] <sup>4</sup>	
	Oddsratio vs. bupropion (95% KI)	1,90 [1,38–2,62] <sup>1</sup>			1,77 [1,19–2,63] <sup>5</sup>		

<sup>1</sup> p < 0,001 | <sup>2</sup> p = 0,057 | <sup>3</sup> p-verdi ikke tilgjengelig | <sup>4</sup> p = 0,08 | <sup>5</sup> p = 0,004