

Effekt  
Bivirkninger  $\times$  pris = Rationel Farmakoterapi

Nr. 2 • Februar 2009

## Anvendelse af farmaka til rygeafvænning

Af Philip Tønnesen\*

Rygning er en kronisk »sygdom« med tendens til tilbagefald. Rygning er defineret som en sygdom i den internationale sygdomsklassifikation fra WHO (ICD-10). En af de vigtigste årsager til langtidsrygning er afhængighed af nikotin, selvom psykologiske komponenter, vane og genetik også er involveret.

Specifikke nikotinreceptorer er identificeret i hjernen, og efter destruktion af disse receptorer hos nikotinafhængige rotter stopper de med at indtage nikotin. Når nikotin binder sig til disse receptorer, frigives dopamin, hvilket opleves som en akut belønning («tilfredshed») af rygeren.

Som for andre afhængigheder – heroin og kokain – må rygeren ofte forsøge flere gange med rygeophør, før permanent rygeophør opnås. Tilbagefaldet er størst de første 3-6 uger (parallelt med abstinenssymptomerne) efter rygestopdagen og aftager så gradvist.

Rygeafvænning består af en varierende grad af rådgivning fordelt på 3-4 konsultationer à 10 minutters varighed (efter 1-2 uger, 3-4 uger, 6 uger, 10-12 uger) og et rygeafvænningsmiddel ofte anvendt i 2-3 måneder. Herved kan forventes en 1-års ophørsrate på mellem 15-35 %. Rådgivningsaspektet omtales ikke i denne oversigt, idet der fokuseres på lægemidler.

Der findes i dag 3 farmaka, der kan anbefales som førstevalgspræparater:

- Nikotinerstatningsprodukter (NRT) (Nicorette, Nicotinell, Zonnic).
- Vareniclin (Champix).
- BupropionSR (Zyban, Wellbutrin).

I tre Cochrane meta-analyser fandtes odds ratio for NRT *versus* placebo (108 studier) på 1,73 (95 % CI 1,62-1,85) for 6-12 måneders rygeophør. For vareniclin *versus* placebo (5 studier) på 3,22 (95 % CI 2,43-4,27). For bupropionSR *versus* placebo (16 studier) på 1,97 (95 % CI 1,67-2,34).

### Nikotin

NRT (Nicorette, Nicotinell, Zonnic) er det mest veldokumenterede middel til rygeafvænning og indeholder kun nikotin, som rygeren i forvejen indtager. Nikotin er ikke cancerogent hos mennesket. Virkningsmekanismen er, at NRT reducerer abstinenssymptomerne (rygetrang, irritabilitet, koncentrationsbesvær, uro og rastløshed, dysfori og sult) og derved øger ophørsraten. Der opnås lavere nikotinplasma-koncentration med NRT (ca.  $\frac{1}{2}$  til  $\frac{2}{3}$ ) sammenlignet med cigaretrygning. NRT er receptfrit.

Der findes 6 NRT administrationsformer: plaster, tyggegummi, sugetablet/sublingualtablet, inhalator, mundhulespray og næsespray.

Der er stort set ingen kontraindi-

kationer for NRT, og der er påvist effekt, når det er anvendt til rygere, der selv holder op uden anden støtte i almen praksis, i hospitalsregi og til patientgrupper med hjertesygdomme og kronisk obstruktiv lungesygdom og med minimal og mere massiv rådgivning. NRT kan også anvendes til teenagere. Kombinationsbehandling med plaster og en af de andre former NRT har øget ophørsraten, ligesom 4 mg tyggegummi har påvist højere ophørsrate end 2 mg hos mere afhængige rygere. Der er også en vis – relativt lille – dosisrelateret øgning af ophørsraten ved anvendelse af 25 mg/16 times plaster *versus* 15 mg, men ingen effekt på ophør ved at anvende plaster 6 måneder *versus* 3 måneder.

De mest almindelige bivirkninger fra NRT er milde og forbigående i form af lokal slimhindeirritation på grund af nikotin bl.a. svie i mund og svælg, halsbrand, hikke, diarre. Sjældent er rapporteret nikotinoverdoseringssymptomer som kvalme, hjertebanken, utilpashed, mathed og svimmelhed, som behandles med reduktion eller pause af NRT.

I Tabel 1 er anvendelsen af de forskellige NRT-produkter fremstillet ud fra empiriske data. Underdosering af NRT er temmelig almindelig, og lægen bør have fokus på dette ved de opfølgende besøg, specielt når der rapporteres udtalte abstinenssymptomer. Individualisering af dosis, behandlings-

\* Lungemedicinsk afdeling, Gentofte Hospital

**Tabel 1.** NRT-former og dosis afhængig af antal cigaretter dagligt.

| Administrationsform              | Dosis               | Tilgængelig dosis | <10 cigaretter dagligt | +10 cigaretter dagligt | +20* cigaretter dagligt |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Plaster                          | 5/10/15 mg/16 timer | Do.               |                        | 15 mg/16 timer         | 25 mg/16 timer          |
|                                  | 7/14/21 mg/24 timer | Do.               |                        | 14 mg/24 timer         | 21 mg/24 timer          |
| Tyggegummi                       | 2 og 4 mg           | 1 og 2 mg         | 2 mg                   | 2 mg/4 mg              | 4 mg                    |
| Inhaler                          | 10 mg/ampul         | 2-5 mg            | ++++                   | ++++                   | ++++                    |
| Sugetablet/<br>Sublingual tablet | 1 og 2 mg           | 0,5 og 1 mg       | ++++                   | +++++                  | ++++                    |
| Mundhulespray                    | 1 mg/pust           | <1 mg             |                        |                        | ++++                    |
| Næsespray                        | 0,5 mg/pust         | 0,25 mg           |                        |                        | ++++                    |

\* Evt. kombination af plaster med tygegummi eller inhaler eller sugetablet eller næsespray.

varighed og evt. kombination af 2 NRT-produkter er vigtig.

Langtidsbrug (>1 år) er rapporteret hos 20-25 % af nikotintyggegummibrugere med et forbrug på 2-7 stk. tygegummi dagligt. Ca. halvdelen af langtidsbrugere kan ophøre efter anvendelse af et nedtrapningsskema over 1-3 måneder. Langtidsanvendelse af NRT har antagelig ganske beskeden negative helbredseffekter, og sammenlignet med cigaretrygning er langtidsbrug af NRT at foretrække.

Samlet er NRT effektive, sikre midler til rygeafvænning med knapt en fordobling af 1 års ophørsraten.

### Vareniclin

Vareniclin (Champix) binder sig specifikt til  $\alpha_4\beta_2$ -nikotinreceptorerne i hjernen og virker som en partiel agonist, hvorved abstinenssymptomer som rygetrang nedsættes, men virker desuden som en antagonist ved fysisk at forhindre nikotin fra cigaretter i at binde sig til receptorerne, hvorved nysgelsen ved rygning formindskes.

I 2 store veldesignede studier fandtes vareniclin mere effektivt end placebo og bupropionSR med et års kontinuerlig ophørsrate på 22 % (og 23 %) for vareniclin, 16 % (og 15 %) for bupropionSR og 8 % (og 10 %) for placebo. Odds ratio for vareniclin over for placebo var 2,7 og 3,1, hvil-

ket er højere end for bupropionSR og nikotinprodukter. Vareniclin var signifikant mere effektivt end bupropionSR efter 12 uger med tendens til samme effekt efter 12 måneder ( $P=0,004$  og  $0,057$ ).

I et ublindt studie med 1.927 rygere med 3 måneders behandling med vareniclin og rådgivning fandtes en meget høj ophørsrate efter 12 uger på 64 %. Yderligere 12 ugers behandling med vareniclin eller placebo til de rygere, der ikke røg efter 3 måneder, øgede ophørsraten efter  $1\frac{1}{2}$  år og i mindre grad efter 1 år (44 vs. 37 %).

I alle undersøgelserne er vareniclinbehandlingen kombineret med ugentlige møder med rådgivning og støtte. I ovennævnte vareniclinforsøg var der ugentlige individuelle konsultationer i de første 12 uger, som inkluderede mindre end 10 minutters rådgivning om rygestop ved hvert besøg. Forsøg med vareniclin kombineret med få korte besøg i almen praksis er nødvendige for at vurdere effekten med minimal rådgivning.

Bivirkninger er moderat kvalme, ofte forbigående i de første uger (32 %), opkastninger (5 %), søvnbesvær (19%), abnorme drømme (14 %). Ingen alvorlige bivirkninger er rapporteret, og kun ca. 3 % opførte sig med vareniclin pga. kvalme. For den knapt  $1\frac{1}{3}$ , der rapporterede

kvalme, var det ikke noget, der generede dem i dagligdagen. Bivirkningerne fra vareniclin syntes således ikke at være af væsentlig klinisk betydning. Der er stort set ingen kontraindikationer, men ved kreatininclearance  $<30$  ml/min bør vareniclindosis halveres.

Rygning er både i case-kontrol og kohortestudier associeret med selvmord, måske fordi rygere oftere har dispositioner, der øger deres risiko for selvmord. Rygeophør syntes at medføre depression hos nogle rygere, men rygeophør er ikke associeret med selvmord i de få foreliggende studier. FDA har meddelt, at bupropionSR, rimonabant (slankemidlet Acomplia) og vareniclin er associeret med selvmord. Vareniclin har været på markedet ca. 2 år nu, og post-marketing er der fremkommet rapporter om uventede psykiatriske fænomener hos patienter, der tog vareniclin, bl.a. agitation, depression, suicidal tanker og faktiske selvmord. Det er observeret både hos personer, der holdt op med at ryge, og hos personer, der fortsatte med at ryge og tog vareniclin samtidigt. 39 tilfælde af selvmord er rapporteret i hele verden, heraf 34 i USA. Pfizer har oplyst, at vareniclin har været anvendt til 4 millioner rygere. FDA i USA anbefaler, at personer, der oplever nogen af disse symptomer, straks bør

diskutere med deres behandler (læge), om de skal stoppe vareniclin. Efter påbud fra FDA og EMEA er indlæggssedlerne nu ændret. En kausal sammenhæng med vareniclin kan dog hverken af- eller bekræftes ud fra de foreliggende data. Jeg vurderer – ligesom flere andre eksperter – at rygere har en overrepræsentation af alvorlige somatiske og psykiatriske comorbiditeter, så ovennævnte tilfælde er forventelige i denne population og er næppe udløst af vareniclin, men når man foretager rygeafvænning, er det vigtigt at udsperge om tidligere depression og selvmordstanker og gentage disse spørgsmål under opfølgningssamtalerne uafhængigt af det anvendte rygestopmiddel.

### Bupropion

BupropionSR (Zyban, Wellbutrin) er et antidepressivum, hvor virkningen ved rygeafvænning antagelig er gennem dopaminfrigørelse i CNS. Ca. 21 % rapporterer søvnbesvær under behandling med bupropionSR mod 12-14 % for placebo og vareniclin. Den mest alvorlige bivirkning er universelle kramper, som er relateret til høj plasmakonzentration af bupropion. Derfor anvendes slow release tablet. Kramper kan forventes i 1 (-2) per 2.000 behandlede. Også allergiske reaktioner er rapporteret bl.a. urticaria (1-2 %), men også mere alvorlige allergiske reaktioner (0,1 %).

Der er derfor en række kontraindikationer (epilepsi, tidligere kramper, hovedtraumer). Se efter interaktioner i Interaktionsdatabasen. Samtidig brug af karbamazepin frarådes. Ved bl.a. clopidogrel, imipramin og sertralin tilrådes forsigtighed.

BupropionSR er fundet effektivt og sikkert til patienter med kardiovaskulære sygdomme og i almen praksis.

### Kombinationsbehandling

BupropionSR kan kombineres med NRT, men dette øger ikke langtidsophørsraten.

Kombination af vareniclin med bupropionSR eller med NRT syntes ikke rationel, men der er nogle patienter, der har anvendt NRT for at mindste abstinenser under vareniclin-

behandling. Både bupropionSR og vareniclin opdoseres de første 1-2 uger, mens rygningen fortsættes, så derfor kan NRT også anvendes uden risiko.

### Hvilken behandling er bedst?

Vareniclin er mere effektivt end bupropionSR med en odds ratio for vareniclin *versus* bupropionSR på 1,58 (95 % CI 1,22-2,05) og for vareniclin *versus* NRT med en odds ration på 1,66 (95 % CI 1,17-2,36). Der er dog kun publiceret et studie, der direkte sammenligner vareniclin med NRT i form af plaster. Det var et multinationalt 24 center studie med 376, der fik vareniclin i 12 uger og 370, der fik nikotinplaster i 10 uger. Ophørsraten var lidt højere for vareniclin *versus* nikotinplaster efter 12 uger (55,9 % vs. 43,2 %), mens den kontinuerlige ophørsrate uge 8-52 var 26,1 % for vareniclin og 20,3 % for nikotinplaster (P=0,056) altså ikke statistisk signifikant forskellig langtidsophør. Vareniclin havde dog større effekt på abstinenser og rygetilfredshed, mens bivirkninger var højere for vareniclin over for nikotinplaster (kvalme 37 % vs. 10 %, søvnbesvær 21 % vs. 19 %, hovedpine 19 % vs. 10 %, abnorme drømme 12 % vs. 8 %, opkastning 6 % vs. 1 %) og 8 % stoppede med vareniclin pga. bivirkninger mod 4 % med nikotinplaster. Selve studiet har desuden en række svagheder, der tenderer mod at favorisere vareniclin. Studiet var ikke-blindet, næsten halvdelen havde anvendt nikotinplaster før, hvorfor man ville forvente en meget lavere ophørsrate ved at anvende NRT igen. I et studie fandt vi en op-

hørsrate på 0 %, da vi behandlede deltagere i et rygeafvænningsforsøg med nikotinplaster med nikotinplaster igen efter 1 år. Der mangler derfor stadig et placebokontrolleret forsøg, der sammenligner vareniclin og NRT, for definitivt at sammenligne effekten af de to stoffer.

### Konklusion

Selv om NRT, vareniclin og bupropionSR alle betragtes som førstevalgspræparater, bør NRT være første valg og vareniclin og bupropionSR andet valg.

*NRT har følgende fordele:*

- Mest ekstensive videnskabelige dokumentation.
- Effektivt til raske og syge rygere.
- Effektivt i kombination med både lav og høj støtte også i almen praksis.
- Meget sikkert at anvende med få bivirkninger og uden nogen kontraindikationer.
- Det fås i håndkøb og i visse dagligvarebutikker.

Hovedproblemet med NRT er underdosering. Optimering af NRT-terapi kan opnås ved at starte behandlingen 1 uges tid før rygestopdagen, ved at kombinere 2 administrationsformer af NRT og ved ordentlig instruktion i dosisregulering. Til rygere, der ikke har anvendt NRT før (< 1 uge), vil jeg anvende NRT som første valg ifølge Tabel 1.

Alle, der ryger mindre end 10 cigaretter dagligt eller til unge < 18 år, vil jeg ligeledes anbefale NRT.

Til gravide, der ikke selv ophører i

**Tabel 2.** Vareniclin og bupropionSR til rygeophør (rygere >9 cigaretter/dagligt og >18 år).

|             | Dosis      | Bivirkninger          | Kontraindikationer                                                          |
|-------------|------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Vareniclin  | 1 mg × 2   | Kvalme                | Uræmi<br>Abnorme drømme<br>(Forsigtighed ved depression)                    |
| BupropionSR | 150 mg × 2 | Søvnbesvær<br>Kramper | Kramper, epilepsi<br>Farmaka der omsættes i CYP2B6 (og P450)<br>MAO-hæmmere |



1. trimester, kan NRT anvendes, selvom der har været enkelte rapporter om misdannelser.

Til rygere, der har anvendt NRT før uden særlig succes eller ikke ønsker at anvende NRT, vil jeg anbefale vareniclin frem for bupropionSR. Dette fordi vareniclin sammenlignet med bupropionSR er mere effektivt, har færre kontraindikationer og mindre alvorlige bivirkninger. At vareniclin er ca. 10 kr. dyrere pr. dag end bupropionSR vejer ikke tungt i valget mellem de 2 produkter.

Når der kommer mere postmarketing erfaring med vareniclin og flere studier (bl.a. sammenligning med

NRT), er det muligt, at vareniclin vil få en plads før NRT.

Til rygere, der tidligere har lidt af depression eller suicidal tanker, vil jeg anvende bupropionSR, eller hvis NRT og varenicilin ikke har virket.

Med alle 3 midler kan man forventes en 1-års ophørsrate på 20-25 %. Det er derfor vigtigt, at man gentager rygeafvænningen hos dem, der er faldet tilbage igen.

Rygeafvænnning med NRT, bupropion og vareniclin er yderst kosteffektivt også sammenlignet med mange andre medicinske behandlinger. Prismæssigt vil en 12 ugers behandling koste mellem 1.300 - 2.500 kr. for NRT, 1.328 kr. for bupropionSR og 2.245 Kr. for vareniclin dvs. mellem 15-25 kr. pr. dag.

Andetvalgspræparat er *nortriptylin* (Noritren) i doser på 50-75 mg, som i en meta-analyse har vist en odds ratio på 2,34 (95% CI 1,61-3,41) over for placebo. Der er en del kontraindikationer og bivirkninger, men alligevel stopper få behandlingen pga. bivirk-

ninger. Nortriptylin anvendes i en del lande, dels hvor bupropionSR og vareniclin ikke er markedsførte, dels pga. den lavere pris.

*Clonidin* (Catapresan) har vist signifikant effekt i Cochrane meta-analyser, og der er anvendt plasteradministration for at nedsætte bivirkningerne. Clonidin har dog mange bivirkninger specielt udtalt sedation, hvorfor jeg anser det for obsolet.

SSRI og sedativa ingen har ingen sikker effekt ved rygeophør.

Implementering af adækvat rygeafvænning og øget adhærence til de kliniske retningslinjer har vist sig at øges betragteligt, når der gives tilskud til rygeafvænningsbehandling og rygeafvænningsmidler. Ca. 80 % af førstevalgsrygeafvænningsmidler dækkes nu af sundhedsforsikringer i USA. I UK gives ligeledes tilskud til rygeafvænningsmidler, mindre i Sverige og Norge. Rygeafvænning er yderst kost-effektivt.

## Referencer

Se artikel med referencer på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

## Væk med sove- og nervemedicin

*Af Birgit Toft*

IRF har nu udarbejdet en plakat til lægernes venteværelse, som opfølgning på indsatsen mod overforbrug af venedannende medicin, så borgerne i fred og ro – mens de venter – kan orientere sig om forholdene. Borgerne kan se, hvilken medicin, der er særlig alvorlig i forhold til at køre bil – nemlig lægemidlerne med halveringstid over 10 timer, hvor en nedtrapning er nødvendig for at fortsætte med at køre bil.

Plakaten opfordrer til at komme ud af afhængighed. Benzodiazepiner og benzodiazepinlignende lægemidler kan

kun fås ved personlig konsultation og kun til en måneds forbrug.

Indsatsen virker. Forbruget faldt i perioden november 2007 til november 2008 samlet med 21% fordelt på benzodiazepiner 21%, sovemedicin af benzodiazepintypen 26% og de benzodiazepinlignende lægemidler (Z-stofferne) på 19% - det største fald, der endnu er registreret for alle tre lægemiddeltyper.

Plakaten sendes ud til alle lægepraksis i løbet af marts måned 2009. Det er muligt at rekvirere flere plakater på [irf@dkma.dk](mailto:irf@dkma.dk).

[illegible]