

God effekt av vareniklin vid snusavvänjning

Läkemedlet jämfört med placebo i dubbelblindad studie

KARL OLOV FAGERSTRÖM, docent, psykolog, Rökarens informationscenter, Helsingborg
karl.fagerstrom@swipnet.se
HANS GILLJAM, professor, överläkare, Karolinska institutet; samhällsmedicinska kliniken

Karolinska universitetssjukhuset, Solna
SERENA TONSTAD, överläkare, avdelning för forebyggande medicin, Oslo universitetssjukhus, Norge

Sverige är speciellt med sin starka snustradition, låga rökingsprevalens och i jämförelse med andra länder låga frekvens av rökingsrelaterade sjukdomar [1]. Även om snusning inte är lika farlig som när man sätter eld på tobak har snuset ändå negativa inverkningar på hälsan [2]. Dessa är framför allt ökad risk för dödlig utgång av hjärtinfarkt samt att även snuset är beroendeframkallande [2]. Många snusare, liksom rökare, vill också sluta med tobaksbruket. I Folkhälsoinstitutets lägesrapport 2010 rapporterades att 42 procent av snusarna ville sluta [3].

Medan det finns hundratals välgjorda rökavvänjningsstudier som dokumenterat effekten av farmakoterapi är läget ett helt annat vid snusavvänjning. Av de åtta placebokontrollerade studierna i en Cochrane-översikt som använt farmakologisk terapi har ingen visat signifikant effekt [4]. I en nyligen publicerad studie där en nikotinhaltig sugtablett (4 mg) testades uppnåddes en signifikant effekt gentemot placebo vid självrapportering men inte då snusstatus kontrollerades objektivt [5].

Vareniklin (Champix), som är en partiell nikotinreceptor ($\alpha 4\beta 2$)-specifik agonist som har visat mycket god effekt vid rökavvänjning, kunde således vara av intresse att pröva även vid snusning. Vareniklin stimulerar utsöndringen av dopamin i tillräcklig mängd för att reducera abstinensbesvären. På samma gång har den en blockerande effekt på den viktiga $\alpha 4\beta 2$ -receptorn och minskar därmed effekten av nikotin vid återfall [6]. I denna studie undersöktes effekten och säkerheten av vareniklin vid snusavvänjning.

Studien har tidigare publicerats i BMJ [7], där framför allt metodiken och diskussionen av resultaten är fylligare.

METOD

I studien, som var en dubbelblindad, placebokontrollerad multicenterstudie, randomiserades 431 snusare till sju centra i Norge och nio i Sverige. Två var rökavvänjningskliniker och resten primärvårdsmottagningar. Studien sponsrades av Pfizer. För att få ingå i studien krävdes att deltagarna använde snus minst åtta gånger per dag och att inga andra nikotinhaltiga produkter användes. Deltagarna kom till åtta besök. Besöken varade ca 5–15 minuter. Rådgivning inom denna tid gavs enligt praxis och erfarenhet från respektive klinik. Under besöken utväxlades medicin, salivprov togs för analys av kotinin (huvudmetabolit till nikotin) och frågeformulär fylldes i. Deltagarna instruerades att sluta snusa tidigast dag 8 och senast dag 28 efter behandlingsstart.

TABELL I. Bakgrundsdata och demografiska data.

	Vareniklin (n = 213)	Placebo (n = 218)
Män, n (procent)	189 (88,7)	196 (89,9)
Ålder, medelvärde (SD)	43,9 (12,0)	43,9 (12,0)
Vikt, kg, medelvärde (SD)	86,0 (13,8)	86,3 (14,3)
Snushistoria		
Ålder då snusning startade		
medelvärde (SD)	22,9 (11,6)	21,7 (10,2)
variationsvidd	11–66	6–60
Snusat antal år		
medelvärde (SD)	20,3 (11,0)	21,7 (11,8)
variationsvidd	1–45	1–50
Antal snusadministrationer/dag		
medelvärde (SD)	15,4 (5,80)	15,9 (7,68)*
variationsvidd	8–40	8–80
Längsta tid utan snus, dagar		
medelvärde (SD)	3,14 (11,4)	5,45 (13,7)*
variationsvidd	0–90	0–90
Antal allvarliga snusstoppsförsök		
medelvärde (SD)	1,72 (2,67)	2,16 (5,04)*
variationsvidd	0–15	0–50
Aldrig försökt sluta, n (procent)	90 (42,25)	77 (35,32)
Före detta rökare, n (procent)	104 (47,7)	104 (48,8)

* Statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.

Huvudsyftet med studien var att undersöka om vareniklin var bättre än placebo beträffande total avhållsamhet från nikotin de sista fyra veckorna av behandlingen (9–12). Sekundära effektmått var grad av nikotinfrihet från vecka 9 till vecka 26 samt tolerabiliteten för vareniklin. Nikotinfrihet kontrol-

■ sammanfattat

Effekten och tolerabiliteten av en partiell nikotinacetylkolinreceptoragonist (vareniklin) vid snusavvänjning testades. Till studien randomiserades 431 (213 aktiv behandling, 218 placebo) deltagare.

Vareniklin användes i 12 veckor med uppföljning vid 26 veckor.

Effekten mättes som fullständig nikotinfrihet under veckorna 9–12 samt 9–26.

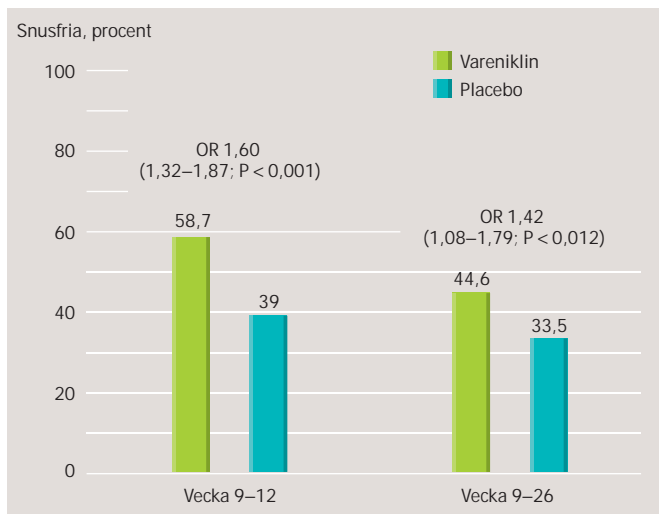
Vid slutet av terapin var 59 procent nikotinfria i den aktiva gruppen jämfört med 39 procent i placebogruppen.

Vid uppföljningen var resultaten 45 mot 34 procent.

Det goda resultatet i placebogruppen kan tyda på att det är lättare att sluta snusa än att sluta röka.

Vareniklin tolererades generellt väl men var förknippat med ökad frekvens av illamående och sömnstörningar. I övrigt sågs inga signifikanta skillnader i biverkningsfrekvens jämfört med placebo.

Det är väl belagt att vareniklin har god effekt vid rökavvänjning. Denna studie indikerar att så även kan vara fallet vid snusavvänjning.



Figur 1. Andel kontinuerligt snusfria i vareniklingruppen jämfört med i placebogruppen efter 12 respektive 26 veckor [1]. OR = Odds-kvot (95 procents konfidensintervall).

lerades med kotinin i saliv, som inte fick vara högre än 15 ng/ml. Biverkningar registrerades efter att första dosen tagits och fram till 28 dagar efter behandlingen avslutades.

I resultatanalyserna ingick alla patienter som tagit en dos. Effektvariablerna analyserades med en logistisk regressionsmodell för behandlingsgrupp och centra. Alla patienter som avslutade studien i förtid räknades som snusare. Studien var godkänd av etisk kommitté.

RESULTAT

I Tabell I ses bakgrundsdata och demografiska data. Att observera är att det var ganska »tunga« snusare som ingick i studien: medelkonsumtionen var 15 portioner/dag, 48 procent var tidigare rökare och att majoriteten hade försökt sluta tidigare men bara kunnat hålla upp i genomsnitt i fyra dagar.

Fullständig nikotinfrihet under vecka 9–12 var statistiskt signifikant högre i vareniklingruppen än i placebogruppen (59 mot 39 procent; relativ risk, RR, 1,60; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,32–1,87; P < 0,001). Även under vecka 9–26 observerades en statistiskt signifikant skillnad (45 mot 34 procent; RR 1,42; 95 procents CI 1,08–1,79; P < 0,012) (Figur 1). De fd rökarna (sammantaget i båda grupperna) lyckades sluta snusa i högre grad än de som aldrig rök (44 mot 34 procent; P < 0,05).

Vid en stegvis regressionsanalys visade sig följande variabler vara statistiskt signifikant relaterade till snusfrihet vid 26 veckor: längre tids snusande, behandling med vareniklin, färre prillor/dag, senare debut (marginellt signifikant P < 0,08). Kön, ålder, kotininkoncentration, lös- eller pässnus och antal tidigare snusavvänjningsförsök var inte relaterade till snusfrihet (data ej inkluderade).

De vanligaste biverkningarna ses i Tabell II. De överensstämmer med vad som rapporterats från tidigare rökavvänjningsstudier [8]. Den klart vanligaste biverkningen var illamående, som uppträdde hos ungefär en tredjedel i början av behandlingen. För fem patienter rapporterades allvarliga biverkningar, två med aktiv behandling och tre med placebo-

»Mer förvånande var att längre tids snusning var en positiv prognostisk faktor ...«

TABELL II. Biverkningar per behandlingsgrupp, antal (procent).

Biverkningar	Vareniklin (n = 213)	Placebo (n = 218)
Någon biverkan	168 (78,9)	126 (57,8)*
Dosreduktion	17 (8,0)	12 (5,5)
Utgick ur studien i förtid	19 (9,0)	9 (4,0)
Antal allvarliga biverkningar	2 (0,9)	3 (1,4)
Vanligaste biverkning (≥5 procent i endera gruppen)		
Mag-tarmbesvär		
magsmärtor	11 (5,2)	5 (2,3)
diarré	10 (4,7)	11 (5,0)
väderspänning	18 (8,5)	7 (3,2)*
illamående	74 (34,7)	14 (6,4)*
Allmänna tillstånd		
trötthet	22 (10,3)	15 (6,9)
irritabilitet	11 (5,2)	9 (4,1)
Infektioner		
nasofaryngit	12 (5,6)	8 (3,7)
Nervsystemet		
huvudvärk	22 (10,3)	20 (9,2)
Neuropsykiatriska biverkningar, alla		
Sömnstörning	22 (10,3)	15 (6,9)
Abnorma drömmar	17 (8,0)	3 (1,4)
Insomni	13 (6,1)	6 (2,8)
Mardrömmar	4 (1,9)	3 (1,4)
Sänkt stämningsläge	4 (1,9)	3 (1,4)
Rastlöshet	2 (0,9)	4 (1,8)
Depression	2 (0,9)	5 (2,3)

* Statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.

handling. En av dessa skattades som relaterad till studieläke-medlet. Det var en man med aktiv behandling som fick ett momentant medvetandebortfall, som resulterade i en trafikolycka två dagar efter att medicinerings slutförts.

DISKUSSION

Behandling med vareniklin resulterade i en signifikant högre andel totalt snusfria under de fyra sista veckorna av behandlingstiden och vid uppföljningen efter 26 veckor. Den vanligaste biverkningen var illamående, som oftast var av lindrig och övergående art och som är väl känd från rökavvänjningsbehandling med vareniklin. Neuropsykiatriska biverkningar skilde sig inte mellan behandlingarna, med undantag för sömnstörningar.

Förvånande god respons

Jämfört med de resultat som ses vid rökavvänjning var andelen nikotinfria i denna studie mycket högre [9, 10]. Det noterades en förvånansvärt hög andel snusfria i placebogruppen med 34 procent totalt snusfria vid 26 veckor – siffror som sällan ses vid rökavvänjning. Andelen snusfria var särskilt hög bland dem som tidigare varit rökare, där 44 procent (placebo och aktiv behandling sammantaget) var nikotinfria vid 26-veckorsuppföljningen. Som förväntat var ett högre antal prillor per dag en negativ prognostisk faktor. Mer förvånande var att längre tids snusning var en positiv prognostisk faktor och att kotininnivån i saliv inte var relaterad till utfallet, som brukar vara fallet hos rökare.

Denna förhållandevis mycket goda respons kan möjligen bero på att snusarna är en mindre socialt skiktad och belastad grupp än rökarna. Rökning är också ett komplexare och bredare beroende. Det är mer ritualiserat och innehåller sociala

och interpersonella aspekter som att röka tillsammans och rättfärdiga en paus m.m. Den oro som fanns vid planeringen av studien – att det skulle visa sig vara svårt att hjälpa snusare att sluta på grund av starkt beroende eller bristfällig motivation jämfört med rökare – visade sig vara helt ogrundad. Intresset var stort. Några svagheter med studien var att i princip endast friska snusare ingick liksom att det vore intressant att göra en längre uppföljning än sex månader för att se om resultatet upprätthålls.

Förutom den goda effekt som vareniklin visat vid rökstopp har initiala studier visat på effekt vid avvänjning från långtidsanvändning av nikotinersättningsmedel [11]. Det finns så-

ledes god anledning att tro att vareniklin inte har en specifik effekt mot cigarrettrökning utan mot tobaks- eller nikotinberoende i stort.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Karl Olov Fagerström har erhållit ersättning från Glaxo Smith Klein, Novartis, Nicovum och Pfizer för föreläsningar och konsultverksamhet. Hans Gilljam har arvoderats som föreläsare för Pfizer och Glaxo Smith Klein. Serena Tonstad har erhållit ersättning från Pfizer för föredrag och konsultverksamhet.*

■ *Studien har sponsrats av Pfizer.*

REFERENSER

1. Folkhälsorapporten 2009. Kap 10: Tobak. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer/2009/2009-126-71>
2. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Health effects of smokeless tobacco products. Brussels: European Commission; 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_009.pdf
3. Levnadsvanor. Lägesrapport 2010. Stockholm: Statens folkhälsoinstitut; 2010. A:2010:13. <http://www.fhi.se/Publikationer/Alla-publikationer/Levnadsvanor-Lagesrapport-20101/>
4. Ebbert JO, Montori V, Vickers KS, Erwin PC, Dale LC, Stead LF. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD004306.
5. Ebbert JO, Severson HH, Croghan IT, Danaher BG, Schroeder DR. A randomized clinical trial of nicotine lozenge for smokeless tobacco use. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(12):1415-23.
6. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD006103.
7. Fagerström K, Gilljam H, Metcalfe M, Tonstad S, Messig M. Stopping smokeless tobacco with varenicline: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c6549. doi: 10.1136/bmj.c6549
8. Fagerström K, Nakamura M, Cho HJ, Tsai ST, Wang C, Davies S, et al. Varenicline treatment for smoking cessation in Asian populations: a pooled analysis of placebo-controlled trials conducted in six countries. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(9):2165-73.
9. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):47-55.
10. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):56-63.
11. Gerlik DA. Nicotine gum dependence treated with varenicline – a case report. *Nicotine Tob Res.* 2010;12:1041-2.