

Medikamentell behandling av tobakksavhengighet

Oslo 10.11.23

Jørn Ossum

Spes. allmenmed.

Hønefoss



Conflicts of interest

I løpet av mine > 30 år som allmennlege:

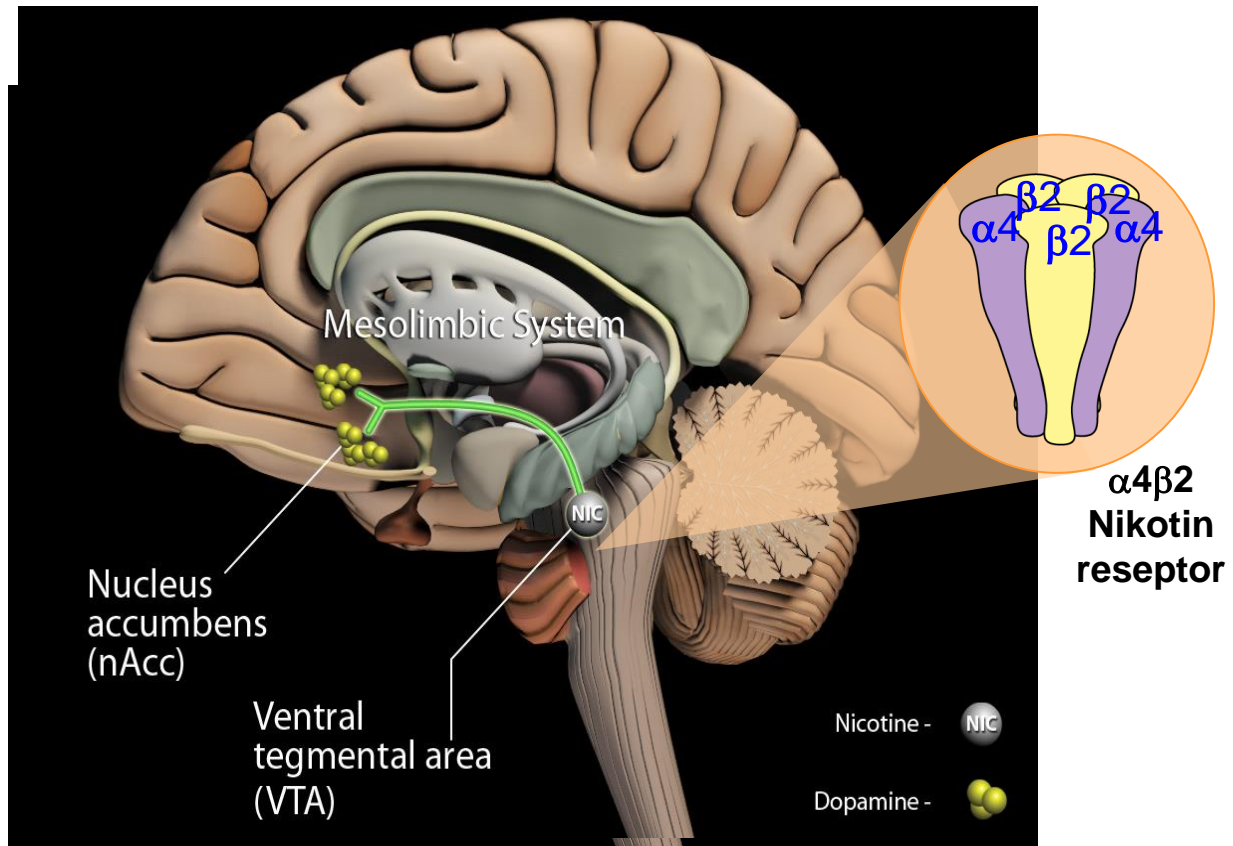
- Mottatt honorarer for foredrag av: GSK, Pfizer, Boehringer-Ingelheim
- Deltatt i Advisory Boards: GSK, Pfizer, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis
- Utført kliniske studier for: AstraZeneca, Pfizer, GSK, MSD, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo, Novo Nordisk
- Deltatt på internasjonale møter / kongresser betalt av: MSD, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, GSK, Novartis, Roche, BMS
- Jeg eller mine nærmeste har ikke aksjer i LMI
- GSK, Pfizer og Novartis har legemidler til røykeavvenning



Hva jeg skal snakke om?

- Hvorfor tilby hjelp?
- Hvem bør ha medikamenter?
- Nikotin-preparater
- Vareniklin
- Andre metoder
- Snus / e-sigaretter

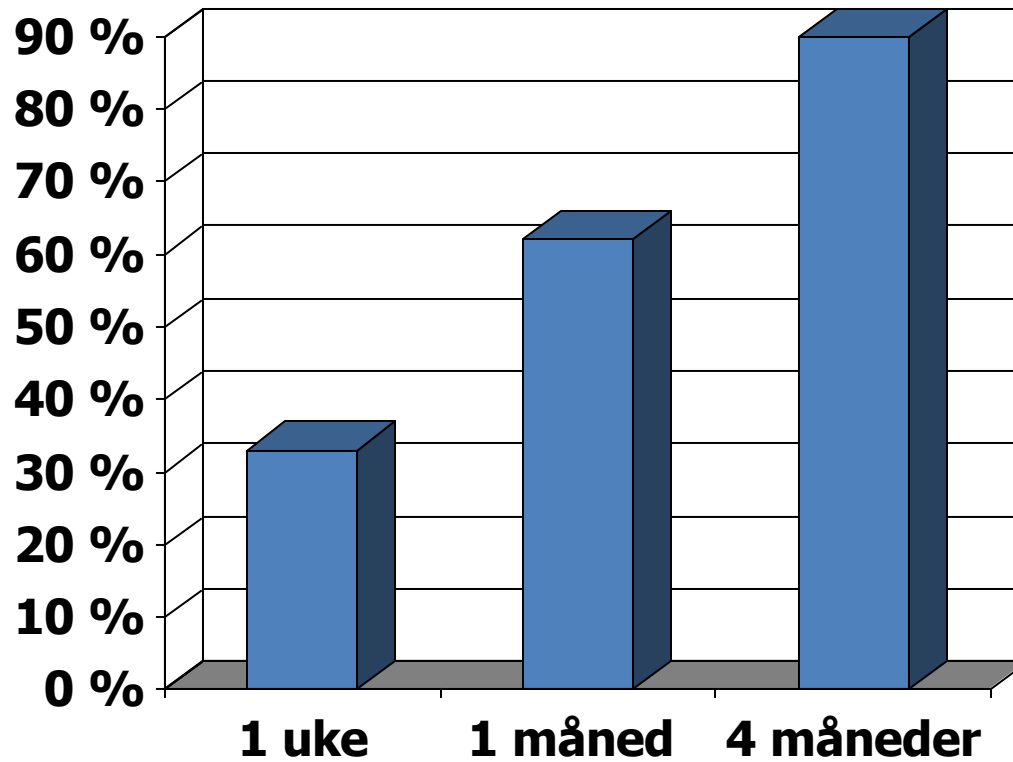




- Nikotin binder seg spesifikt til nikotin acetylkolin-reseptor (nACh) i sentralnervesystemet; primært til $\alpha 4 \beta 2$ nikotin-reseptor i Ventralt Tegment området (VTA)
- Etter binding til $\alpha 4 \beta 2$ nikotin reseptor i VTA, frigjøres dopamin i Nucleus Accumbens (nAcc) som er et antatt senter for belønning



Når skjer "sprekken" ?







To hovedgrunner til sprekk

- Indre ubehag / abstinens: Irritabilitet, nedstemthet
 - Med visshet om at røyking kan lindre
- Medisiner kan hjelpe for dette
- Eksterne faktorer / situasjoner
 - Synet av sigaretter, alkoholpåvirkning m.v.
- “Coping strategies” kan hjelpe her: F.eks. Hvordan takle røyksug?



Nikotinabstinens

- Max mellom 1-2 døgn
- Varighet 3-4 uker
- Angst / rastløshet / irritabel
- Konsentrasjonsvansker
- Nedstemthet
- Søvnforstyrrelser





Hvem bør tilbys medikamenter?

- Alle røykere som
 - Er nikotinavhengige dagligrøykere
 - Er motivert for å slutte

Medikamenter ekstra viktig ved:

Hjerte-kar-sykdom, KOLS, diabetes osv.



Hvor nikotinavhengig er du?





Hvor nikotinavhengig er du?



- Hvor lang tid går det fra du står opp til du tar den første sigaretten? (< 30 min tyder på høy avhengighet)



Hvor nikotinavhengig er du?

- Hvor mange sigaretter røyker du per dag?
(> 10 sig./dag tyder på høy avhengighet)



Nikotinerstatningsprodukter

- NRT - ulike administrasjonsformer:
 - Nikotinplaster
 - Nikotintyggegummi
 - Nikotin-inhalator
 - Sugetabletter
 - Munnspray
 - Munnpulver (pose under overleppa)
 - Kombinasjon av flere adm.former:
 - Mer effektivt! (ex. plaster + gum/sugetabl)





Effekter av nikotinerstatninger

- Forhindrer eller demper abstinens
- Men: ikke samme nikotin-kick som røyk
- Anbefales primært ved full røykeslutt
- Metaanalyse: 77% bedre enn placebo
(Cochrane - 39 500 pas.)



Nikotin-plaster

- 3 ulike styrker / 16 eller 24 timer
- 24-timers: Best effekt på røyksug og irritabilitet
- 16-timers bedre ved søvnforstyrrelser





Nikotinplaster

- De fleste bør starte med høyeste styrke
- Viktig å holde på lenge nok
- Lokale hudreaksjoner forekommer
- Kvalme kan være en bivirkning





Nikotin-tyggegummi

- Oppsuging i munnslimhinnen
- Viktig med korrekt bruk: -Skal hvile i munnen etter noen tygg -Ikke svelg spyttet
- Finnes i 2 og 4 mg styrke, evt. m. smak
- Sterkt avhengige bør bruke 4 mg
- Evt. bivirkninger: Kvalme, irritasjon i hals og mage, hikke/flatulens





Nikotin-inhalator

- Munnstykke + nikotin-kapsel
- En kapsel tilsvarer 2-3 sigaretter
- Absorberes mest fra munn / svelg
- Virker dårlig i kulde (< 15 grader C)
- Svie i munn/hals, hoste



© 2010 COLLABORATION FOR MEDICAL CIGARETTES AND TOBACCO. ALL RIGHTS RESERVED.



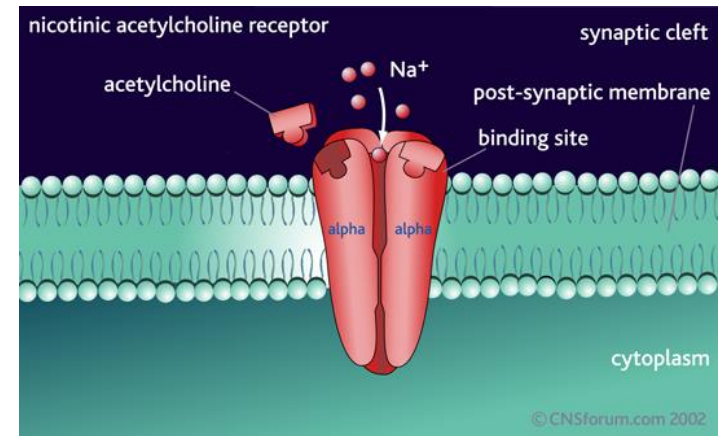
Nikotinerstatninger – risiko ?

- Ikke farlig for hjertepasienter
- Liten risiko for misbruk
- Lav bivirkningsfrekvens ved korrekt bruk

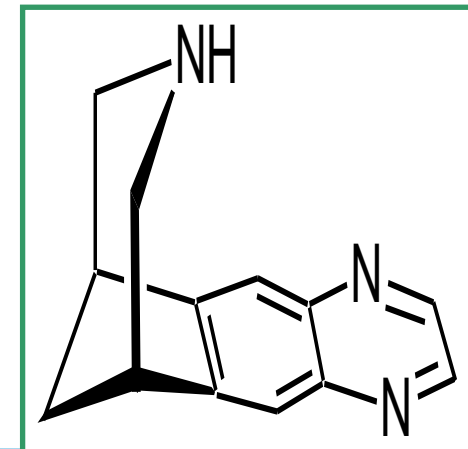


Vareniklin (Champix)

- Er utviklet spesifikt for røykeslutt – binder seg til nikotinreseptorene
- Partiell agonist med spesifisitet for $\alpha 4\beta 2$ acetylcholine-reseptoren
 - **Agonist:** stimulerer reseptoren og reduserer røyksug og abstinens
 - **Antagonist:** blokkerer reseptoren og reduserer belønningen som er assosiert med røyking



Acetylcholin-reseptor



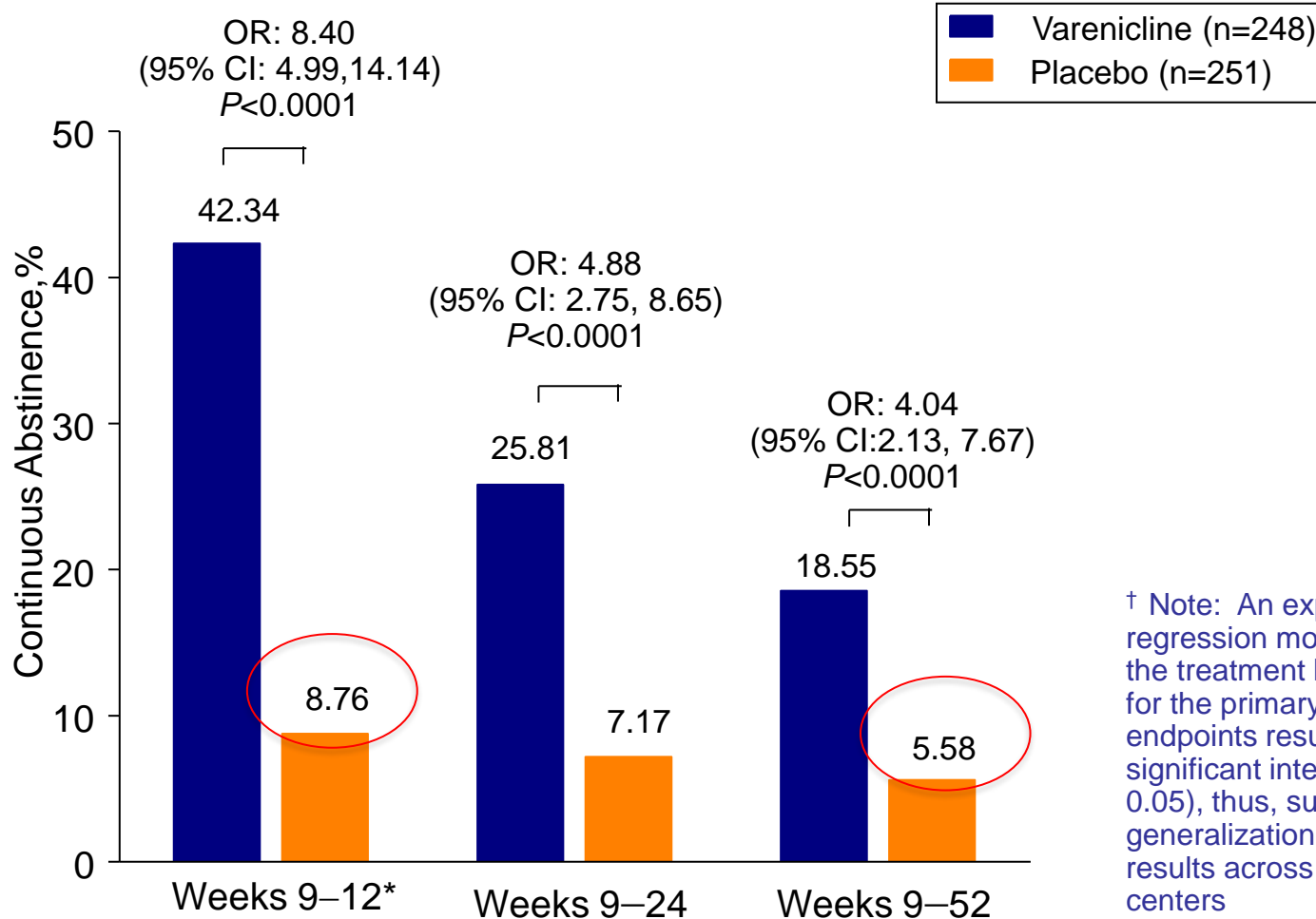
Vareniklin



Spesielle pasientgrupper

- Gode resultater for vareniklin er vist ved:
 - Stabil hjertesykdom
 - KOLS
 - Psykiatriske pasienter
 - Ikke økt selvmordsrisiko

Studie på KOLS-pasienter - Continuous Abstinence Rates[†]



*Primary endpoint

[†] Note: An expanded logistic regression model also containing the treatment by center interaction for the primary and key secondary endpoints resulted in no significant interaction (p-value > 0.05), thus, supporting the generalization of the combined results across the investigative centers



Hyppigst rapporterte bivirkninger

Hyppigste bivirkninger* *oppstått hos $\geq 5\%$ av deltagerne	Vareniklin (n=353)	Placebo (n=350)
	n (%)	n (%)
Kvalme	104 (29.5%)	30 (8.6%)
Hodepine	45 (12.7%)	39 (11.1%)
Innsovingsvansker	42 (11.9%)	23 (6.6%)
Oppkast	29 (8.2%)	4 (1.1%)
Unormale drømmer	28 (7.9%)	6 (1.7%)

- Alvorlige bivirkninger oppstod blant 6.5% i vareniklin og 6.0% i placebo- gruppen
- Ingen alvorlige bivirkninger som omfattet depresjon, selvmordsproblematikk eller unormal oppførsel ble rapportert



Vareniklin – oppsummering:

- Mest effektive preparat
 - Odds ratio: 2,88
- Lite bivirkninger
- Kvalme: viktigste bivirkning
- utfordring: å få pasienter til å bruke det lenge nok (12 uker)





Midlertidig salgsstopp fra 2021

- Pga. urenheter i produksjonen
- For høye nivåer av N-nitroso-vareniklin
 - Carcinogen?
- Pfizer forventer nå at det vil være tilgjengelig fra 3. kvartal 2024



Gratis hjelp til røykeslutt: Pilotprosjekt i Vestre Viken

- Via Frisklivssentralen
- Individuell veiledning eller gruppebasert
- Gratis røykeslutt-medisiner
 - Vareniklin eller NRT



Målet med prosjektet

- Å få flere til å slutte å røyke ved å tilby den mest effektive metode:
- Profesjonell veiledning kombinert med legemidler
- Henvis til Frisklivssentralen



Best langtidseffekt ved kombinasjon av støttesamtaler og medikamentell behandling

	Støtte- samtaler	Kort rådgivning	Ingen terapi
Medikasjon	30%	20%	10%
Ingen medikasjon el. placebo	15%	10%	5%



Hva var det vi snakket om?

- Hvorfor tilby hjelp?
- Hvem bør ha medikamenter?
- Nikotin-preparater
- Vareniklin
- Andre metoder





Snus-bruk i Norge

■ Dagligbrukere: 15% (21/9)

■ Doblet på 10 år

■ Av-og-til-brukere: 4%

■ Unge (16-24): 22% dagligbrukere (7% av-og-til)

■ Unge menn: 17-→29% (på 10 år)

■ Unge kvinner: 16%





Er snus helsefarlig?



- Mye mindre skadelig enn røyk, men...



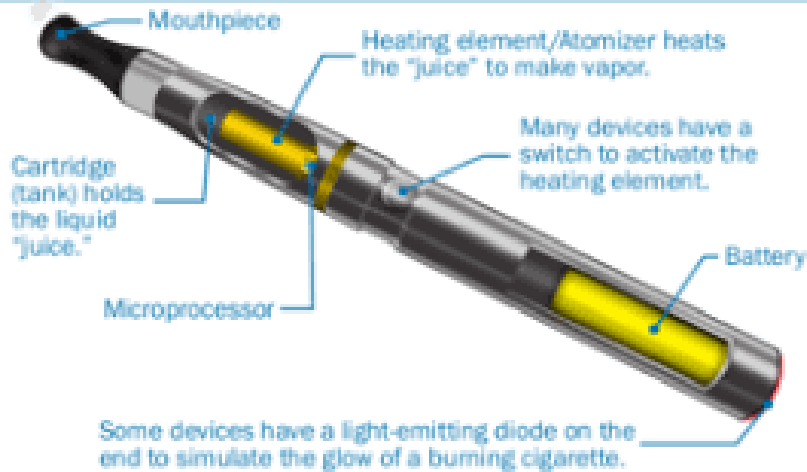
Fakta om snus

- Økt risiko for kreft i spiserør (x 3), bukspyttkjertel (x 2), magesekk (x 1,4) og munnhule (?)
- Økt dødelighet ved hjerteinfarkt / hjerneslag
- Like skadelig for fostere som sigaretttrøyking: Lav fødselsvekt, risiko for prematur fødsel og dødfødsel, økt risiko for svangerskapsforgiftning
- Skader tannkjøtt, lange tannhalser og ising i tennene
- Høyt forbruk av snus: Økt diabetes-risiko (?)



E-sigaretter

Parts of an Electronic Cigarette



Tank med «e-juice»
Batteri
Fordampningsenhet
Munnstykke



Hva inneholder e-væsken?

- Propylenglykol
- Glyserol
- Nikotin (ulike styrker)
- Smakstilsetninger
 - Fruktsmaker og mentol mest populært





Et uoversiktelig marked

- 132 000 ulike produkter godkjent i Tyskland
- Flere hundre tilsetningsstoffer





EVALI-epidemien i USA:

E-cig. Vaping Associated Lung Injury

- 2800 tilfeller rapportert i USA, 68 dødsfall (2019)
- Symptomer: Dyspné, wheezing, hoste, brystmerter, kvalme (evt. også feber, fatigue, vekttap)
- De fleste tilfelle knyttet til inhalasjon av e-væske som er ulovlig tilsatt THC (tetrahydrocannabinol)
- Vitamin E-acetat er sannsynlig årsak



Potensielle skadeeffekter

- Propylenglykol og akrolein: lokalirriterende
- Obs. forgiftningstilfeller hos barn
- Carcinogene stoffer påvist i e-sigaretter
 - TSNA: Tobakksspesifikke nitrosaminer
 - Propylenglykol og glycerol kan danne carcinogene stoffer ved oppvarming
 - Slike stoffer er påvist i urin hos dampere
 - Metabolitter av acrylonitril, acrolein, propylenoksyd, acrylamid, crotonaldehyd



Effektivt som røykeavvenning?

- Noe økt suksessrate sammenliknet med NRT
 - Cochrane-review fra 2022 (RR 1,63)
- Men: 70% av dampere i G.B. røyker også
 - Vedlikeholder nikotin-avhengigheten?
- Hvorfor ikke tilby røykerne det som er dokumentert mest effektivt?
 - Kombinasjonen av støttesamtaler og effektive medikamenter



Andre bekymringer ved e-sig.

- Inngangsport til røyking for unge?
 - Er foreløpig ikke sett i Norge, hvor e-sigaretter er vanskelig tilgjengelig (heller ikke i England)
 - USA: bruk av e-sigaretter utbredt hos unge
 - E-sig.-bruk siste måned - High school: 20% i 2020 mot 27% i 2019 (sigaretter: 6%)
 - Markedsføring, fruktsmaker, oppfattes som trygt
 - Sjef for CDC (Tom Frieden): «Deeply alarming»



Ny forskning om e-sigaretter

- Gir lungekreft hos mus (+ urotel-hyperplasi i blæren)
 - E-sigaretter uten nikotin ga ikke tilsvarende resultater
- Nikotinreseptorer utbredt i bronkialepitel
- E-sigaretter -> fibrose i lunger hos mus
- Gir også økt slimproduksjon + økt airway resistance / emfysemutvikling
- Humane eksperimenter:
 - Gir inflammasjon og svekket makrofag-funksjon i alveolene
 - Nikotin svekker ciliær funksjon
 - Induserer frigjøring av cytokiner
 - Mulig link til utvikling av kols?
 - Ugunstig mikrobiom i munn øker risiko for tannkjøttssykdom



Hva med passiv damping?

- Kan trigge astmaanfall
- Tilfører nikotin til omgivelsene som vanlig passiv røyking + en del partikler
(Helserisiko ved bruk av e-sigaretter. Folkehelseinst. 2015)
- Å se folk dampe e-sigaretter kan trigge røyksug både hos røykere og ex-røykere, og kan bidra til å ødelegge den pågående denormalisering av røyking i vårt samfunn
(Health Communication/University of Pennsylvania)



Oppsummering

- E-sigaretter er ikke ufarlige
- Dog langt mindre skadelig enn sigaretter
- Har ikke vist positive helseeffekter på befolkningsnivå
- Kan bidra til å skape en ny generasjon av nikotinavhengige





Public Health England

- Anbefaler e-sigaretter som et klart mindre skadelig alternativ enn sigaretter
- Anbefaler røykere å gå over til e-sigaretter
- Hevder at faren for å rekruttere nye unge til nikotin-avhengighet er neglisjerbar
- ERS: Tar avstand fra e-sig. som hjelpemiddel ved røykeslutt





Flere spørsmål?