

Bupropion (Zyban®) vid rökavvänjning

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 02-01-29
Reviderad 02-06-04
Version 2

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Bupropion (Zyban®), det första registrerade läkemedlet för rökavvänjning som inte innehåller nikotin, introducerades i Sverige under år 2000. Ursprungligen är bupropion ett antidepressivt läkemedel. Det är receptbelagt och ingår inte i läkemedelsförmånen. Målgruppen för behandling med bupropion är rökare som inte lyckats sluta röka med hjälp av andra behandlingsmetoder.

Patientnytta: Effekten av bupropion, i kombination med individuellt stöd, har studerats i flera randomiserade placebokontrollerade studier. En sammanläggning av resultat från de två mest väsentliga studierna, där uppföljning gjorts efter ett år, visar att andelen kontinuerligt rökfria var 19 procent i gruppen som fått bupropion medan den var 9 procent hos placebogrupper. Detta innebär att tio behöver behandlas med bupropion för att en person ska bli rökfri. Bupropion gav måttliga biverkningar i form av muntorrhet och insomningsproblem hos ett mindre antal av deltagarna i studierna, men i sällsynta fall har personer drabbats av krampfall.

Ekonomiska aspekter: Det saknas i dag studier som belyser kostnadseffektiviteten vid behandling med bupropion i Sverige. Kostnaden för själva läkemedlet är omkring 1 000 kronor per behandlingsomgång. Utöver detta tillkommer kostnader för läkarinsatsen motsvarande minst ett läkarbesök i öppen vård samt ett varierande antal övriga kontakter med läkare eller sjuksköterska för eventuell uppföljning och stöd. Hälsoekonomiska analyser med hjälp av simuleringsmodeller pekar i riktning mot att framtida besparingar i sjukvårdskostnader till stor del skulle kunna uppväga kostnader för rökavvänjningsbehandlingen [6,16]. En modellanalys från Storbritannien tyder på att kostnaderna per hälsovinst är förhållandevis låga. Tillägg av bupropion till rådgivning kostar cirka 12 500-27 500 kronor [16].

Kunskapsläge: Det vetenskapliga kunskapsläget om effekten av bupropion tillsammans med individuellt uppföljande stöd vid rökavvänjning är god*. Däremot är kunskapen om metodens kostnadseffektivitet ringa*. Pga allvarliga, men sällsynta, biverkningar betraktas bupropion tills vidare som ett andrahandsmedel.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Bupropion (Zyban,®) introducerades i Sverige år 2000. Medlet är receptbelagt, men ingår inte i läkemedelsförmånen. Bupropion, som ursprungligen är ett antidepressivt läkemedel, är det första medlet för rökavvänjning som inte innehåller nikotin.

Många som slutar röka drabbas av humörförändringar och blir lättirriterade, okoncentrerade, labila och nedstämda. I enstaka fall drabbas rökare i samband med rökavvänjning av depression. Lugnande medel och antidepressiv medicin har prövats för att lindra rökarnas besvär, men det har inte lett till förbättrade avvänjningsresultat. En amerikansk psykiater observerade dock att då hon ordinerade bupropion till deprimerade patienter rapporterade flera av dem att de hade tappat lusten att röka [10]. Bupropion tycks mildra den obalans i hjärnan som orsakas av nikotinabstinens [1,7].

Behandlingen inleds vanligtvis med en tablett bupropion (150 mg) under de första sex dagarna och därefter med en tablett morgon och kväll (2 x 150 mg) under sju veckor. Varje behandlingsomgång kräver minst ett läkarbesök, eftersom bupropion är ett receptbelagt medel. Behandlingen ges i kombination med individuellt uppföljande stöd.

Målgrupp

Målgrupp för behandling med bupropion är rökare som tidigare misslyckats med att sluta röka med hjälp av nikotinläkemedel eller rökare som är emot användning av nikotinprodukter som avvänjningsmedel.

För närvarande beräknas att cirka 20 procent av den vuxna befolkningen i Sverige är dagligrökare. Andelen har sjunkit under de senaste decennierna men frågan är om gruppen rökare i dag rymmer en större andel starkt nikotinberoende personer än tidigare.

Relation till andra metoder

De metoder som hittills funnits tillgängliga för att bryta tobaksbruk har summerats och värderats i en SBU-rapport [15]. En slutsats i denna rapport är att nikotinsubstitution, exempelvis nikotinplåster, tillsammans med stödjande behandling är mer effektiv än varje delkomponent i sig. För en rad alternativa metoder, t ex aversionsbehandling och akupunktur, saknas vanligtvis tillräcklig vetenskaplig dokumentation om effekterna. Vid utvärdering av bupropion har jämförelser hittills endast gjorts med placebo och nikotinsubstitution.

Patientnytta

Sammanlagt har sju studier med bupropion för rökavvänjning kunnat identifieras [2,4,5,8,11,12,13], varav tre endast redovisats som konferensbidrag [2,4-5]. I samtliga studier har rökare, minst 18 år gamla, som rökt minst 10-15 cigaretter per dygn ingått. Patienter med anamnes på depression under senaste halvåret eller som under sin livstid haft psykos, bipolär sjukdom, panikångest eller ätstörningssjukdom ingick ej i studierna. Primärt effektmått i alla studierna var rökfrihet. Definitionen av rökfrihet var mycket strikt, patienterna skulle avstå från alla tobaksprodukter och rökfrihet skulle verifieras biokemiskt. I samtliga studier har läkemedlet getts i kombination med individuellt uppföljande stöd. Effekten av att enbart skriva ut bupropion och låta patienten sköta avvänjningen på egen hand har ännu inte studerats.

Resultat har publicerats från två randomiserade kontrollerade studier där effekten av bupropion hos rökare, som i övrigt var vid god hälsa, har undersökts. I den största av dessa studier deltog 893 personer, vilka delades in i fyra olika grupper [12]. En grupp fick placebo, en annan nikotinplåster, en tredje bupropion och en fjärde fick en kombination av bupropion och nikotinplåster. För att få ingå i studien skulle personerna ha rökt minst 15 cigaretter per dag och vara motiverade att sluta röka. Behandlingen varade under 9 veckor. Uppföljning efter ett år visade att 8 procent av de som fått placebo varit kontinuerligt rökfria. Andelen kontinuerligt rökfria var 12 procent i gruppen som fått nikotinplåster, 23 procent i gruppen som fått enbart bupropion och 28 procent i gruppen som fått både bupropion och nikotinplåster.

Drygt 10 procent av de personer som fick bupropion avbröt behandlingen pga biverkningar. Det totala bortfallet under behandlingstiden uppgick till närmare 20 procent. Resultatet för de patienter som enbart fick nikotinplåster var sämre än i många andra undersökningar där ungefär en tredjedel av rökarna hade lyckats sluta. Detta kan tänkas bero på urvalet av patienter i den aktuella studien eller på andra metodskillnader.

I den andra studien randomiserades 615 patienter till behandling med placebo eller bupropion i dagliga doser om 100, 150 respektive 300 mg [11]. Behandlingen pågick under sju veckor. Bortfallet i studien var 36 procent, varav 68 procent föll bort under behandlingsfasen. Vid uppföljning efter ett år var andelen kontinuerligt rökfria 11 procent i placebogruppen, 14 procent i gruppen som fått 100 mg bupropion per dag, 18 procent vid en dos om 150 mg och 24 procent då dosen uppgick till 300 mg per dag. Den genomsnittliga viktökningen hos dem som uppnått rökfrihet visade sig efter ett år vara omvänt proportionerlig med dosen bupropion, vilket innebär att den var högst i placebogruppen (2,9 kg) och 2,3 kg vid 100 och 150 mg bupropion per dag och 1,5 kg vid en dos om 300 mg per dag.

Det sammanlagda resultatet av de två ovan redovisade studierna var att cirka 9 procent av de personer som behandlats med placebo var kontinuerligt rökfria efter ett år medan motsvarande frekvens hos de bupropionbehandlade var 19 procent. Detta innebär att tio behöver behandlas med bupropion för att man ska uppnå rökfrihet hos en person [14].

En sekundärpreventiv klinisk studie publicerades under 2001 där målgruppen utgjordes av 404 patienter med kronisk bronkit som en del i kronisk obstruktiv lungsjukdom [13]. I studien, som var dubbel-blind och placebokontrollerad, gavs 150 mg bupropion eller placebo under 12 veckor tillsammans med rådgivning om rökstopp. Kontinuerlig rökfrihet från vecka 4 till 16 var signifikant högre hos de patienter som fått bupropion jämfört med dem som fått placebo (16 procent [32/204] jämfört med 9 procent [18/200] $p<0,05$). Även vid uppföljning efter sex månader var andelen kontinuerligt rökfria signifikant högre i den grupp som fått bupropion jämfört med placebogruppen. Slutsatsen i studien var att bupropion utgör ett väl tolererbart och användbart hjälpmedel för rökavvänjning hos patienter med mild till moderat kronisk obstruktiv lungsjukdom.

Bupropion har även använts för sekundärprevention hos patienter med manifest kardiovaskulär sjukdom [2]. I en internationell studie, där 629 rökare med kardiovaskulär sjukdom från 10 länder ingick, kunde man påvisa att andelen med kontinuerlig rökfrihet från vecka 4 till vecka 7 var signifikant högre i den grupp som fick bupropion jämfört med den placebobehandlade gruppen (43 procent jämfört med 19 procent).

I en studie har långtidseffekter för att förhindra återfall i rökvana efter initial rökfrihet undersökts [9]. Totalt ingick 784 personer i studien, som innebär att samtliga patienter först fick 300 mg bupropion dagligen under sju veckor. De som var rökfria efter initial behandling randomiserades antingen till fortsatt behandling med 300 mg bupropion dagligen eller placebo under ytterligare 45 veckor. Vid uppföljning ett år efter avslutad behandling förelåg ingen signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller rökfrihet, vilket indikerar att förlängd behandling inte tycks ge några fördelar. En signifikant lägre viktökning kunde dock konstateras i bupropiongruppen.

I en sammanfattande bedömning byggd på en metaanalys omfattande 14 studier med psykofarmaka (varav fyra med bupropion) för rökavvänjning [10] har man beräknat att odds ratio (OR) för permanent rökstopp efter 12 månader med hjälp av bupropion var 2,73 jämfört med placebo. I denna beräkning ingick resultat från ännu ej publicerade studier.

Komplikationer och biverkningar

Bland vanligt förekommande biverkningar vid användning av bupropion noteras insomningsbesvär och muntorrhet [12,13]. I sällsynta fall har patienter drabbats av krampfall. Risken har beräknats till 1/1 000 vid en dos på 300 mg om dagen. Bland kontraindikationer noteras graviditet och amning samt epilepsi, alkoholism, leversjukdom och njursvikt (se Läkemedelsverkets produktmonografi [14]).

Kostnader och kostnadseffektivitet

Det saknas i dag studier som belyser kostnadseffektiviteten vid behandling med bupropion i Sverige. Kostnaden för själva läkemedlet uppgår till cirka 1 000 kronor per behandlingsomgång. Utöver detta tillkommer personalkostnader i form av minst ett läkarbesök i öppen vård samt ett varierande antal övriga kontakter med läkare eller sjuksköterska för eventuell uppföljning och stöd i strävan till tobaksfrihet.

NICE har med hjälp av en modellanalys, baserad på resultat från flera olika studier, gjort en preliminär beräkning av kostnadseffektiviteten för bupropion [16]. Hälsovinsten för den som slutar röka beräknades till 2,7 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Vid beräkningen av de direkta kostnaderna för olika rökslutarstrategier utgick man från aktuella behandlingsrekommendationer. Kostnaden för att få en person att sluta röka med hjälp av rådgivning uppgick till cirka 2 750 kronor (£1 = SEK 13.95, 4 juni 2002). Då rådgivning kombineras med ett nikotinersättningsmedel eller bupropion blev kostnaden cirka 31 900 respektive 25 000 kronor. Kostnaden per QALY när man adderar nikotinersättning till rådgivning hamnade i intervallet 8 900-20 800 kronor. Intervallet beror på olikheter i de antaganden som analysen bygger på. Motsvarande kostnad för bupropion är cirka 12 400-27 500. NICE drar slutsatsen av sin preliminära analys att bupropion i allmänhet tycks vara något mer kostnadseffektivt än nikotinersättningsmedel, men påpekar att resultatet bör tolkas med försiktighet eftersom det grundar sig på osäkra data. Vidare framhåller de i sina slutsatser att bupropion har en sämre riskprofil än nikotinersättningsmedel [16].

Även en tidigare brittisk studie pekar i riktning mot att framtida besparingar i sjukvårdskostnaderna till stor del skulle kunna uppväga kostnader för behandling med bupropion [6].

Sjukvårdens struktur och organisation

I en tidigare SBU-rapport om metoder för rökavvänjning drogs slutsatsen att sjukvården har en viktig roll när det gäller att stödja rökare i deras strävan att uppnå rökfrihet [15]. I det sammanhanget kan bupropion i kombination med en aktiv uppföljning komma till användning inom sjukvårdens alla delar för att hjälpa rökare som inte lyckats sluta röka vid annan tillgänglig behandling. Behandling med bupropion bedöms dock endast ge marginell påverkan på sjukvårdens struktur och organisation.

Utbredning i Sverige

Bupropion används än så länge i liten omfattning. Under första halvåret 2001 uppgick försäljningen till 407 000 dygnsdoser till en sammanlagd kostnad av 8 miljoner kronor.

Pågående forskning

En multicenterstudie bedrivs vid 26 centra i Australien, Danmark, Frankrike, Nederländerna, Norge, Nya Zeeland, Sydafrika och Sverige. Delresultat har rapporterats vid läkarstämman 2000 och vid konferenser under 2001.

Vid den Tobakspreventiva enheten vid Regionsjukhuset i Örebro pågår en systematisk uppföljning av en konsekutiv patientserie om 80 patienter som behandlats med bupropion (varav 20 deltog i klinisk prövning), under åren 2000-2001.

Det är angeläget med mer praktiskt inriktad behandlingsforskning för att kunna visa hur användandet av läkemedel, som bupropion, kan passa in i en helhet av åtgärder mot tobaksmissbruk. Individuella eller gruppvisa aktiviteter samt olika metoder för samtal, stöd och återfallsprevention, vilka belystes i SBU-rapporten 1998 om metoder för rökavvänjning bör då inkluderas [15].

Sakkunnig

Peter Nilsson, docent, universitetslektor, Avdelningen för medicin, Institutionen för medicin, kirurgi och ortopedi, Universitetssjukhuset, Malmö

Granskare

Agneta Hjalmarson, leg psykolog, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

Bertil Johnsson, leg läkare, Läkemedelsverket.

Dessutom har synpunkter inhämtats från Per-Erik Lygner, medicinsk rådgivare, GlaxoSmithKline AB.

Metod för litteratursökning

Genom litteratursökning på Pubmed/Medline har alla studier identifierats med hjälp av sökorden: "bupropion", "randomised", och "smoking". Med hjälp av en i augusti 2000 uppdaterad metaanalys [10] från Cochrane Collaboration , har ytterligare studier inom andra databaser kunnat identifieras.

Referenser

1. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC et al. Bupropion: a review of its mechanisms of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;56:395-401.
2. Astbury C, Tonstad S, Farsang C, Manolis A, Hider A, Sweet R. Zyban is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease. (Abstract). *European Society of Cardiology*, Stockholm, 2001.
3. Britton J, Jarvis MJ. Bupropion: a new treatment for smokers. *BMJ* 2000;321:65-66.
4. Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. (Abstract). *J Addict Dis* 1994;13:249.
5. Ferry LH, Robbins AS, Scariatti PD et al. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride (Abstract 2670). *Circulation* 1992;86(Suppl. 4):I-671.
6. Halpern MT, Khan ZM, Young TL, Battista C. Economic model of sustained-release bupropion hydrochloride in health plan and work site smoking-cessation programs. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1421-9.
7. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, Schroeder DR, Offord KP, Croghan IT et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999;174:173-8.
8. Hays JT, Hurt RD, Rigotti N, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et al. A randomised controlled trial of sustained-release bupropion for pharmacological relapse prevention following smoking cessation. *Ann Behav Med* 2001 (in press).
9. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423-33.
10. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD000031. Review.
11. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC et al. A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
12. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR 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.
13. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
14. Läkemedelsverkets hemsida: <http://www.mpa.se>
15. SBU-rapport nr. 138. Metoder för rökavvänjning. Stockholm, 1998.

Referens tillkommen vid uppdatering 2002-06-04

16. The National Institute of Clinical Excellence (NICE). A rapid and systematic review of the clinical and cost effectiveness of bupropion SR and nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. www.nice.org.uk