

»Skademinimering« är ett omdiskuterat alternativ för dem som inte kan sluta röka

ÄNNU FÖR TIDIGT FÖR GENERELLA SVENSKA REKOMMENDATIONER

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA), brittiska hälsomyndigheter och det brittiska läkarförbundet har under det senaste året anslutit sig till tanken om att inkludera skademinimerande strategier (så kallad harm reduction) för att minska rökningens skadeverkningar.

Den internationella debatten om hur man på bästa sätt ska kunna minska skadorna av tobaksrökning har de senaste åren blivit alltmer intensiv. I centrum för debatten står frågan om det är en bra idé eller inte att erbjuda rökare som inte klarar att sluta röka med traditionella metoder andra nikotinhaltiga alternativ. Centralt i debatten är skadegraden av alternativa sätt att leverera nikotin. FDA har till och med gått så långt att man föreslagit en strategi där man minskar nivåerna av nikotin i cigaretter drastiskt och i stället försöker föra över de rökare som inte slutar till alternativa nikotinprodukter.

Den här artikeln ger en uppdatering av kunskapsläget om olika nikotinnehållande produkter och sätter detta i ett svenskt perspektiv.

Stefan Willers,
docent, överläkare,
lung- och allergienheten,
Lunds universitet;
Skånes universitets-
sjukhus, Lund
● stefan.willers@med.lu.se

HUVUDBUDSKAP

- Skademinimering (harm reduction) är en pragmatisk taktik för att minska men inte helt eliminera risker.
- Centralt i den internationella debatten om hur man på bästa sätt ska kunna minska skadorna av tobaksrökning är huruvida andra nikotinhaltiga alternativ bör erbjudas rökare som inte klarar att sluta röka med nuvarande metoder.
- Avgörande är skadegraden av alternativa sätt att leverera nikotin.
- Artikeln ger en uppdatering av kunskapsläget om olika nikotinnehållande produkter i ett svenskt perspektiv.

»Grunden till att använda skademinimeringsstrategi är att tobaksrökning ger så starkt beroende, är så dödligt och att många rökare inte slutar röka.«

Minska men inte helt eliminera risker

»Harm reduction« är ett internationellt begrepp, som ungefär betyder skademinimering. Skademinimering är en pragmatisk taktik för att minska men inte helt eliminera risker. Skademinimering används i flera andra sammanhang där riskfyllda beteenden förekommer, t ex utdelning av rena nålar till narkomaner, skydd i vissa sporter, kondom användning för sexarbetare eller emissionskontroller av fordon.

En helsvensk analogi är »folköl«, som infördes i stället för mellanöl när detta förbjöds i livsmedelsbutikerna på 1970-talet.

På 1950-1960-talen gjordes försök med filter och lägre tjärinnehåll i cigaretter, en typ av skademinimering som dock inte gav några uppenbara hälsoeffekter jämfört med att helt sluta röka, varför skademinimering vid nikotinberoende hamnade i vanrykte.

Grunden till att använda skademinimeringsstrategi är att tobaksrökning ger så starkt beroende, är så dödligt och att många rökare inte slutar röka. Det är till för dem som inte svarar på hälsoinformation eller inte lyckas sluta röka trots rekommenderade nu tillgängliga rökavvänjningsmetoder.

En stor del av minskningen i den allmänna rökprevalensen i Sverige de senaste 30 åren - från cirka 30 procent till 10 procent - kan tillskrivas samhällsinformation och restriktioner såsom rökfria restauranger. De resterande rökarna är dock förmodligen de med starkast beroende, och behovet av skademinimering gäller särskilt dem som röker trots att de har en rökrelaterad sjukdom (t ex kroniskt obstruktiv lungsjukdom, KOL). Frågan är vilken skademinimeringsstrategi vi ska rekommendera till terapiresistenta rökande patienter med KOL.

Dagens metoder för rökavvänjning

Motivationsbehandling, nikotinläkemedel, vareniklin och bupropion är de hjälpmedel som hittills använts som är utvärderade och som ger en signifikant ökad chans att rökstopp lyckas. Dessa rökavvänjningsmetoder fungerar dock inte tillräckligt bra, dvs de hjälper inte tillräckligt många av de svåra fallen av rökberoende. I Skåne lyckades vi bland patienter (huvudsakligen med KOL) få endast en tredjedel rökfria, trots intensiv terapi med motivationsbehandling och farmaka [1].

De flesta är överens om att tobaksrökningen i grunden drivs av nikotinberoende, men även sociala och beteendemässiga grunder spelar roll liksom skillnader i neurokemin. Ingen eller mycket få blir beroende av nikotinläkemedel; inget fall har rapporterats vid

användning av nikotinplåster, medan ca 5 procent av nikotintuggummi-användare tycks bli beroende. En möjlig förklaring till det låga beroendet av nikotinläkemedel är hastigheten med vilken dosen nikotin absorberas och avges till hjärnan, vilket troligen är avgörande för den beroendeframkallande effekten. Cigaretten levererar snabbare tillslag och högre halter av nikotin än nikotinläkemedel.

Inom vården finns flera särskilt ömmande grupper där rökstopp är livsavgörande men inte uppnås. Ett exempel är patienter med KOL, men även patienter med hjärt-kärlsjukdom, astma, lungcancer och annan cancer behöver bättre hjälp med rökavvänjning. Trots intensivterapi lyckas vi inte få mer än max två tredjedelar rökfria. En tredjedel av patienter med KOL röker således trots vetskapen om risken [2].

Nikotinläkemedel har sannolikt låga hälsorisker

Skadegraden av nikotin har genomgående överskattats bland allmänheten men även bland kollegor. Public Health England och en färsk norsk rapport lyfter fram att gemene man överskattar skadegraden av nikotin per se [3]. Detta togs också upp på 2018 års SRNT-konferens (Society for Research on Nicotine and Tobacco). Mycket lite evidens finns således för nikotinetns egen skadlighet förutom den beroendeframkallande effekten; nikotin har t ex inte konstaterats vara cancerogent. En studie på möss har dock visat att innehållet i elektroniska cigaretter (e-cigaretter) skulle kunna ge risk [4].

Jämfört med andra nikotinprodukter har nikotinläkemedel betydligt långsammare avgivning och upptag av nikotin, även om dosen för vissa blir tillräcklig. Här skiljer sig olika nikotinläkemedel åt: plåster är långsammast, oral sprej snabbast (ofta dock med relativt liten dos i blodet). Fördelen gentemot andra nikotinprodukter är att hälsoriskerna sannolikt är låga. Nikotinläkemedel ger inte upphov till några hittills kända risker förutom lokala irritationer (antalet studier är dock litet). Påpekas bör emellertid att gravida inte bör använda någon form av nikotin på grund av misstänkta neuroteratogena effekter.

Orala tobaksprodukter – snus ger mindre hälsorisker

Nikotinnehållande produkter för oralt bruk finns i flera olika former. Svenskt snus av tobak har traditionellt använts i Sverige och medför mindre hälsorisker än orala tobaksprodukter som används i andra länder [5]. Snus har under senare år genomgått en utveckling där mängden skadliga substanser har kunnat reduceras jämfört med tidigare. Numera finns det även snusliknande produkter för oralt bruk som inte innehåller tobak. Produkterna kan vara med eller utan nikotin.

»Engelska hälsomyndigheter har angett skadegraden av e-cigaretter till ca 95 procent lägre än vid rökning av cigaretter.«

»Nikotinläkemedel ger inte upphov till några hittills kända risker förutom lokala irritationer (antalet studier är dock litet).«

Gemensamt för samtliga tobaksprodukter för oralt bruk är att skadegraden är avsevärt lägre än för cigaretter. En stor epidemiologisk studie kunde nyligen inte påvisa någon ökad risk för sjukdom med svenskt snus [5]. Snus har långsammare avgivning och upptag av nikotin än cigaretter men ger lika hög nikotindos i blodet.

I Sverige har förutom samhällsinformation och trender troligtvis en övergång till snus delvis bidragit till den minskade rökprevalensen bland framför allt män. Denna förändring har dock skett utan att samhället givit några särskilda rekommendationer. Dock kan noteras att snus användningen ökat endast marginellt de senaste 30 åren. Bland män snusar 18 procent (dubbelt så många som röker) [6]. Förhållandena i Norden skiljer sig från andra länder, där snus användning inte intar samma kulturellt starka position. Även i Norge är snus användningen stor, liksom i Finland, där det dock råder snusförbud enligt EU-regler.

E-cigaretter har olika risk beroende på produkt

E-cigaretter fungerar genom att elektroniskt värma en e-vätska bestående av propylenglykol och glycerin till en ånga som inandas. Det finns en mängd olika typer av e-cigaretter och e-vätskor, som produceras av större och mindre tillverkare. Det finns e-cigaretter med och utan nikotin.

Beroende på typ av e-cigarett och typ av vätska ger olika produkter sannolikt olika risk vid användning [7]. Olika smakämnen genererar t ex vid upphettning olika mängd skadliga substanser. Forskning om e-cigaretter måste därför ta hänsyn till vilken typ av e-cigarett och e-vätska som använts. I Sverige finns en lagstiftning sedan 2017 som innehåller bestämmelser om anmälan, produktkrav, försäljning och marknadsföring av e-cigaretter och påfyllningsbehållare [8].

Även användarens inhalationsteknik kan spela roll för exponeringen för skadliga substanser. Leverering av nikotin varierar stort mellan olika typer av e-cigaretter. Som en generell regel levererar de cigarettliknande mindre e-cigaretterna lägre nikotinhalter än större system med tank, och de är därför ofta otillfredsställande för rökare som söker alternativ till cigaretter.

Det föreligger i dag ett relativt stort antal studier på e-cigaretter, och längre studier med uppföljning upp till 3,5 år har publicerats [3]. Mer forskning behövs dock, speciellt avseende långtidseffekter. Ångan från e-cigaretter innehåller skadliga substanser, och det kan finnas hälsorisker med dessa. För rökare som annars skulle fortsätta att röka är de dock sannolikt ett bättre alternativ.

Engelska hälsomyndigheter har angett skadegra-

den av e-cigarett till ca 95 procent lägre än vid rökning av cigaretter. Myndigheterna i England uppmanar därför via sin »stop smoking service« och i annonskampanjer till allmänheten rökare som inte klarar av att sluta röka med konventionella metoder att skifta till e-cigarett.

I Sverige används e-cigarett av mindre än 1 procent av befolkningen, medan Storbritannien har ca 2,9 miljoner användare, varav den stora merparten är personer som tidigare varit rökare. Cirka 50 procent av e-cigarettanvändarna uppskattas ha slutat med cigaretter helt, medan 50 procent uppskattas röka cigaretter samtidigt som de använder e-cigarett [9].

Vad som talar för e-cigarett (senaste generationens teknologi) som ersättare för cigaretter är snabb avgivning och upptag och hög dos av nikotin i blodet. Statistik i Storbritannien visar tecken på minskning av rökprevalens ned mot 16 procent parallellt med ökning av e-cigarettkonsumtionen. Det brittiska läkarförbundet BMA (British Medical Association) antog 2017 en policy om e-cigarett och förordar nu att dessa produkter rekommenderas till rökare som inte klarar att sluta att röka med traditionella metoder [10].

E-cigarett är förbjudna i Australien och Singapore, och fast de inte är förbjudna i Finland ser man mer restriktivt på dem där.

»Heat not burn«-produkter uppges vara mindre skadliga

Nikotinnehållande ånga kan genereras från tobak som specialbehandlats med tillsatt glycerin och som sedan värms elektroniskt till ca 300 graders temperatur. Vid 300 grader uppstår ingen förbränning i tobaken, men temperaturen är tillräcklig för att extrahera nikotin och smak.

Denna teknik, »heat not burn«, har utvecklats av stora multinationella tobaksbolag, som har investerat betydande belopp i forskning om produkternas potentiella hälsopåverkan i program som liknar dem som används vid utveckling av läkemedel. Antalet oberoende studier är lägre än för studier om e-cigarett, och långtidsstudier saknas.

Tillverkarna uppger att ångan från heat not burn-produkter innehåller 90-95 procent mindre skadliga substanser än röken från cigaretter [11]. Liknande resultat har på senare tid också uppmätts av laboratorier ackrediterade av oberoende myndigheter och av amerikanska FDA [12-14].

I nuläget föreligger en ansökan hos amerikanska FDA från en tillverkare att få sin produkt godkänd som en tobaksprodukt med modifierad risk (modified risk tobacco product, MRTP) i USA. MRTP innebär ett myndighetsgodkännande av att produkten har mindre risk än cigaretter.

Andra tillverkare har också signalerat att de avser att sända in data för sina produkter till FDA för värdering. Heat not burn-produkter har på bara ett fåtal år nått mycket stor användning i Japan och Korea. I Japan uppskattas närmare 20 procent av den totala tobaksmarknaden (januari 2018) utgöras av heat not burn-produkter. Användarna är till stora delar före detta rökare av cigaretter, och majoriteten har skiftat till att använda dessa produkter som enda nikotinprodukt [15].

Kontinuum av risk

Efter flera års diskussioner för och emot skademi-

nering tycks dock FDA det senaste året ha accepterat det som en lämplig strategi [16].

Ett generellt accepterat resonemang har varit att bränd tobak, dvs rökning av cigaretter, ger störst hälsorisk. I fallande risk kan olika nikotinprodukter således graderas enligt följande:

- rökning
- rökfri tobak för oralt eller nasalt bruk
- e-cigarett och heat not burn-produkter (ingen förbränning sker)
- rökfri tobak för oralt bruk med lågt innehåll av nitrosaminer (t ex svenskt snus)
- nikotinläkemedel.

För att skademinimering ska kunna uppnås behövs en produkt som förser rökaren med nikotin och inte de skadliga ämnen som finns i tobaksrök [17]. Det förutsätts att det är högst osannolikt att nikotin självt bidrar till den död och sjuklighet som kopplas till rökningen. Samhällets regleringar och rekommendationer måste utformas för att stödja de rökare som inte slutar röka att välja det alternativ som medför så liten skada som möjligt och som samtidigt leder till att rökningen verkligen upphör.

Problemet är således att redan befintliga rekommenderade nikotinprodukter inte ger den nikotineffekt som den starkt beroende rökaren (läs patienten med KOL) vill ha och att många trots stöd därför inte slutar.

För och emot att introducera e-cigarett i praxis

Det har framförts att övergång till e-cigarett skulle innebära en normalisering av beteendet att röka. Vissa har pratat om e-cigarett som en trojansk häst som minskar antalet som slutar röka och att risk finns att de som startar med e-cigarett hamnar i cigarettmissbruk senare. Farhågor har framförts att den ånga som inhaleras kan ge nya typer av skador, eftersom mängden skadliga ämnen i ångan inte är noll. Det betonas ofta att den verkliga skadegraden ännu inte kan uppskattas säkert.

Inga övertygande kliniska risker har dock presenterats hittills. Det är viktigt att detta följs strukturerat framöver, eftersom riskerna kan framträda i senare skede (jämför med rökning). Innan e-cigarett kan rekommenderas behövs först klarhet i om e-cigarett

- är en väg till andra tobaksprodukter, framför allt cigaretter
- verkligen hjälper rökare sluta med cigaretterna helt
- faktiskt innebär skademinimering, dvs inga nya risker. ▶

»För selekterade patienter, t ex patienter med terapiresistent KOL, som inte slutar röka trots flera behandlingsförsök bör andra typer av nikotinprodukter kunna prövas redan nu ...«

Med anledning av de oklarheter som finns om e-cigarett har det i den internationella debatten föreslagits att

- tillåta endast aktuella rökare att få tillgång till e-cigarett
- försäljning endast får ske på apotek
- åldersrestriktioner införs
- införa skattesatser, dock lägre än dem för cigaretter.

I en nyligen publicerad rapport från Public Health England [18] anges preliminärt att ett skifte till enbart e-cigarettanvändning borde innebära en risk mindre än 5 procent av risken vid rökning och att fördelarna överväger nackdelarna.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), som ger ut behandlingsrekommendationer för engelsk sjukvård, anmodar därför nu all hälso- och sjukvårdspersonal att göra denna information känd för de engelska rökande patienterna [19]. På den engelska sluta-röka-linjen inkluderar man också e-cigarett som en möjlighet när nikotinläkemedel inte fungerar.

Det är för tidigt att ge sådana generella rekommendationer i Sverige. Utfallet av rekommendationerna i England behöver dock följas noga, och frågan bör

framöver belysas systematiskt även av svenska myndigheter. För selekterade patienter, t ex patienter med terapieresistent KOL, som inte slutar röka trots flera behandlingsförsök bör andra typer av nikotinprodukter kunna prövas redan nu som en sista utväg bort från cigaretterna. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Stefan Willers har erhållit konsultarvoden från tillverkare av samtliga nikotinprodukter och läkemedel som nämns i artikeln men inget avseende e-cigarett eller cigaretter. De företag som konsulterat Stefan Willers är Niconovum, GlaxoSmithKline, Pfizer AB, Swedish Match och Philip Morris AB.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:FCDP*

REFERENSER

- Willers S. Smoking cessation treatment using varenicline in a patient population with mostly heart and lung diseases - a follow-up study of possible side effects and success rates at 3, 6, and 12 months [abstract]. Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT), 17th annual meeting, Toronto, 16-19 feb 2011.
- Kull I, Stållberg B. Nya kriterier för astma/KOL-mottagningar i primärvården. *Läkartidningen*. 2018;115:EWLT.
- McNeill A, Brose LS, Calder R, et al. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. London: Public Health England, 2018.
- García-Arcos I, Geraghty P, Baumlín N et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine dependent manner. *Thorax*. 2016;71(12):1119-29.
- GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1345-422.
- Folkhälsomyndigheten. Nationella folkhälsoenkäten 2016.
- Dinakar C, O'Connor G. The health effects of electronic cigarettes. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1372-81.
- SFS 2017:245. Lag om elektroniska cigaretter och påfyllningsbehållare.
- ASH (Action on Smoking and Health) Fact sheet. Use of e-cigarettes (vapourisers) among adults in Great Britain. May 2017. <https://ctri.wiscweb.wisc.edu/wp-content/uploads/sites/240/2017/06/Use-of-e-cigarettes-among-adults-in-Great-Britain-May-2017-1.pdf>
- E-cigarettes: balancing risks and opportunities. London: British Medical Association (BMA); 2017.
- Schaller JP, Keller P, Pöget L, et al. Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;81(Suppl 2):527-47.
- Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, et al. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH*. 2017;39(3):201-7.
- Li X, Luo Y, Jiang X, et al. Chemical analysis and simulated pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 compared to conventional cigarettes. *Nicotine Tob Res*. Epub 8 jan 2018. doi: 10.1093/ntn/nty005.
- Food and Drug Administration, Center for Tobacco Products. FDA Briefing document. Modified Risk Tobacco Product Applications (MRTPA) MR0000059-MR0000061.
- Philip Morris Products S.A. Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TSPAC), 24-25 jan 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Advisory-Committees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM593109.pdf>. Philip Morris International investor presentation. Analyst Group of New York (CAGNY) Conference, 21 feb 2018. <https://www.pmi.com/investor-relations/overview/event-details/eventid=5267394>.
- Gottlieb S, Zeller M. A nicotine-focused framework for public health. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1111-4.
- Fairchild, Lee JS, Bayer R, et al. E-cigarettes and the harm-reduction continuum. *N Engl J Med*. 2018;378(3):216-9.
- Nicotine without smoke. Tobacco harm reduction. A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London: Royal College of Physicians; 2016.
- Iacobucci G. Doctors should advise smokers on using e-cigarettes, says NICE. *BMJ*. 2018;360:k1449.