**Liite 1 Tutkimussuunnitelma Versio 2/5.4.2016**



Tutkimusprojekti (AL-SMOQUIT-2)

**Acetium imeskelytabletin\* vaikutus nikotiiniriippuvuuteen ja tupakoinnista luopumiseen. Kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus**

**Toteuttajat**:

Business Science Helsinki Oy (Kuulas Helsinki); BIOHIT Oyj (Helsinki)

**Tutkimusryhmä**:

Anna Bäckström, Johanna Salminen, Lea Paloheimo, Panu Hendolin, Mikko Salaspuro, Kari Syrjänen

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\* **Luokka 1 Lääkinnällinen laite** (VALVIRA; Tuotenumero: 620050); Biohit Oyj:n (Helsinki) omistama tavaramerkki.

**Tausta:**

Tupakkariippuvuuden on perinteisesti ajateltu johtuvan nikotiinista, joka on tupakan merkittävin psykoaktiivinen komponentti. Tupakkariippuvuus on kuitenkin huomattavasti monimutkaisempi kokonaisuus kuin pelkkä nikotiiniriippuvuus, ja viimeisten vuosikymmenten aikana lukuisia eri lähestymistapoja on kokeiltu tupakasta vieroitukseen, mutta vaihtelevalla menestyksellä.

Tupakan savu sisältää useita eri karsinogeenejä, mukaan lukien suuria pitoisuuksia asetaldehydiä. Tupakansavun asetaldehydi liukenee helposti sylkeen tupakoinnin aikana, ja näin ollen myrkyllisten aldehydien karsinogeeninen vaikutus välittyy syljen kautta. Vuonna 2009 IARC julisti asetaldehydin luokan I karsinogeeniksi, eli samaan vaarallisuusluokkaan kuin esimerkiksi asbesti ja formaldehydi.

Koe-eläimillä tehtyjen havaintojen perusteella Talhout ym. (2007) ehdottivat, että harmaanit (asetaldehydin ja biogeenisten amiinien kondensaatiotuotteita) voisivat välittää asetaldehydin todettua nikotiinia vahvistavaa vaikutusta. Harmaania muodostuu tupakansavussa ja tupakoitsijoiden veren harmaanipitoisuudet voivat olla 2−10 kertaa suuremmat kuin tupakoimattomilla. Harmaani inhiboi monoamiinioksidaasia (MAO) ja voi muiden MAO-estäjien tavoin auttaa ylläpitämään nikotiiniriippuvuutta. Tämä sai kirjoittajat pohtimaan mahdollisuutta, että asetaldehydi voisi lisätä tupakkatuotteiden riippuvuutta aiheuttavaa vaikutusta tupakan savussa muodostuvien harmaanien välityksellä.

Jo useiden vuosikymmenien ajan on tiedetty, että l-kysteiini (ei-välttämätön aminohappo) pystyy eliminoimaan asetaldehydin reagoimalla sen kanssa kovalentisti muodostaen inaktiivista 2-metyylitiatsolidiini-4-karboksyylihappoa (MTCA). Tämän yksinkertaisen periaatteen pohjalta kehitettiin Biohit Oyj:n tuore innovaatio, 100 mg l-kysteiiniä sisältävä Acetium®-kapseli, joka on luokiteltu (VALVIRA) **Lääkinnälliseksi laitteeksi (Luokka 1; Tuotenumero: 620050).** Suun kautta otetun Acetium-kapselin osoitettiin sitovan tehokkaasti etanolin aineenvaihdunnasta peräisin olevaa asetaldehydiä mahalaukussa, mistä syntyi ajatus, voitaisiinko myös tupakoinnin yhteydessä sylkeen liuennut asetaldehydi eliminoida l-kysteiinillä. Salaspuro ym. (2006) osoittivatkin, että suun kautta otettu l-kysteiiniä (5 mg) sisältävä imeskelytabletti eliminoi tupakoinnin aikana sylkeen kertyvän asetaldehydin lähestulkoon täysin.

Tästä syntyi ajatus, että asetaldehydin eliminoiminen syljestä l-kysteiinillä tupakoinnin yhteydessä voisi tehokkaasti estää (tai vähentää) harmaanien muodostumista, alentaa niiden pitoisuutta veressä sekä tätä kautta lievittää asetaldehydin vahvistamaa nikotiiniriippuvuutta (vähentämällä MAO-inhibitiota). Tämä tutkimus on suunniteltu testaamaan tätä uutta hypoteesia, jonka mukaan Acetium imeskelytablettien säännöllinen käyttö (tupakoinnin yhteydessä) olisi tehokas edesauttamaan tupakasta vieroittamista.

**Tavoite:** Testata Acetium-imeskelytablettien (**lääkinnällinen laite, luokka 1**) tehoa (tupakoinnin yhteydessä käytettynä) tupakoinnin lopettamisen edistäjänä lumeeseen verrattuna.

**Toteutus:** Tutkimus toteutetaan kaksoissokkoutettuna lumekontrolloituna tutkimuksena, jossa verrataan Acetium imeskelytablettien ja lumeen tehoa tupakoinnin lopettamisen edistäjänä kuuden kuukauden intervention aikana.

**Menetelmät**: Tutkimukseen rekrytoidaan mm. lehti-ilmoituksilla, kuluttajapaneeleista ja digitaalisella ilmoittelulla 1800 nykyistä tupakoijaa. Tutkimushenkilöiden tulisi olla nykyisiä tupakoitsijoita (ei rajoitusta askivuosissa), motivoituneita lopettamaan tupakointi ja allekirjoittaa kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta. Tutkimushenkilöt satunnaistetaan kahteen ryhmään (n=900/ryhmä), joko Acetium imeskelytabletteja tai lumetta saaviin ryhmiin, kaksoissokkoutetusti niin etteivät tutkimushenkilöt eivätkä tutkijat tiedä kumpaa valmistetta tutkimushenkilö saa. Tutkimushenkilöiden tulisi mahdollisuuksien mukaan pyrkiä välttämään muita tupakoinnin lopettamiseen tähtääviä menetelmiä kuin tässä tutkimuksessa testattu menetelmä, eli imeskelytabletin ottaminen jokaisen savukkeen yhteydessä. Kaikki tutkimushenkilöt täyttävät elektronisen kyselylomakkeen, jolla selvitetään yksityiskohtaisesti tupakointihistoriaa sekä aikaisempia lopetusyrityksiä. Nikotiiniriippuvuutta arvioidaan lisäksi Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestillä (FTND) kerran kuussa. Tutkittavat pitävät elektronista tupakointipäiväkirjaa, johon kirjataan päivittäin poltettujen savukkeiden ja käytettyjen imeskelytablettien määrät sekä subjektiiviset tuntemukset tupakoinnista. Elektronisten päiväkirjojen yhteenveto-osa täytetään kerran kuussa.

Tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat ovat pitkittynyt tupakoimattomuus (PA, prolonged abstinence) ja tupakoimattomuus tietyllä hetkellä (PPA, point prevalence of abstinence), ja niitä käytetään ryhmien välisen riskisuhteen (OR) laskemiseen (95 % luottamusväli) logistisella regressiolla. FTND-pisteissä tapahtuneet muutokset ovat PPA:n ja PA:n sijaismuuttujia. Lisäksi lopettamiseen kulunutta aikaa ja lopettamisen kestoa voidaan käyttää päätetapahtumina yhden muuttujan (Kaplan-Meier) mallissa ja monimuuttujamalleissa (Cox). GEE- ja Poisson- monimuuttujamalleja käytetään arvioimaan intervention rinnakkaismuuttujia i) tupakoimattomuuden kestossa ja ii) lopetus-tapahtumissa (tapahtumia/kokonaisriskiaika), perustuen pitkittäistutkimuksen toistuviin mittauksiin (paneeliaineisto). Interventiotutkimuksen eri päätetapahtumien selittäviä tekijöitä voidaan arvioida myös uudella kilpailevien riskien mallilla, missä i) ei vaikutusta, ii) pysyvä lopetus, iii) lopetus, mutta uudelleen aloittaminen ja iv) tupakoinnin vähentäminen edustavat kilpailevia riskitapahtumia.

Tutkimuksen tilastollinen voima laskettiin aiemman tutkimuksen antamien tulosten perusteella käyttämällä kahden toisistaan riippumattoman ryhmän (Acetium/Lume) osamäärätestiä (two independent samples proportion testiä), jossa verrattiin lopettaneiden osuutta Acetium- (17.9%) ja lumeryhmissä (12.8%). Hyväksyttävän tilastollisen voiman (tyypin II virhe 0.80, tyypin I virhe 0.05) saavuttamiseksi tarvitaan molempiin ryhmiin 782 tutkittavaa (totaali n=1.564). Tämän mukaisesti valittu otoskoko (vähintään 1.800 henkilöä) kahteen yhtä suureen ryhmään satunnaistettuna omaa riittävän tilastollisen voiman osoittamaan, että Acetium imeskelytabletin teho tupakoinnin lopettamisessa eroaa tilastollisesti merkittävästi lumevalmisteesta. Tilastollinen voima tässä asetelmassa on 85.3%, ja se sallii vaikutusten eron pienenemisen tasolle 4.8%.

**Erityiset tavoitteet:** Tutkimuksen nollahypoteesin mukaan Acetium imeskelytabletti ei ole lumetta tehokkaampi tupakoinnin lopettamisen edistämisessä kuuden kuukauden interventiotutkimuksen aikana. Nollahypoteesin hylkääminen tai hyväksyminen perustuu kahden ryhmän vertailuun edellä mainituilla tilastollisilla menetelmillä.

**Tutkimuksen toteutus ja aikataulu**: Biohit Oyj on päättänyt toteuttaa tutkimuksen yhteistyössä tutkimusyritys Business Science Helsinki Oy:n (markkinointinimeltään Kuulas Helsinki, jatkossa Kuulas) kanssa. Kuulas vastaa tutkimushenkilöiden rekrytoinnista, tiedonkeräyksestä ja elektronisen tiedonkeräysalustan hallinasta. Hankkeen kokonaiskestoksi on arvioitu kahdeksan kuukautta. Tutkimuksen päätyttyä kaikki ne tutkittavat, jotka eivät ole päässeet eroon tupakasta, ohjataan toiseen hoitoon.

**Merkitys:** Tämä kaksoissokko lumekontrolloitu interventiotutkimus on toteutettu aikaisemmin 423 tutkimushenkilön aineistolla ja tulokset olivat lupaavat. Ongelmana oli tilastovoiman puuttuminen, minkä takia tutkimus toistetaan samalla asetelmalla riittävän tilastollisen voiman omaavalla aineistolla (1800 tutkimushenkilöä). Tutkimus testaa uutta hypoteesia, eli sitä onko Acetium imeskelytabletti tehokkaampi kuin lume auttamaan tupakoinnin lopettamisessa, kun sitä käytetään säännöllisesti tupakoinnin yhteydessä. Hypoteesin oikeaksi osoittamisella olisi laajakantoisia kansanterveydellisiä vaikutuksia, sillä se tarjoaisi kokonaan uuden ratkaisun, jonka avulla tupakoijat voisivat päästä eroon kaikin puolin epäterveelliseksi todetusta tupakoinnista.

**1. TAUSTA**

Tupakointi on yhä edelleen merkittävin yksittäinen estettävissä olevan sairaustaakan ja ennenaikaisten kuolemien aiheuttaja. Sen lisäksi, että tupakointi lisää riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin ja kroonisiin ahtauttaviin keuhkosairauksiin, se on myös tunnettu keuhkojen, suuontelon, kurkunpään, ruokatorven, mahan, haiman, peräsuolen, rakon ja munuaisten syöpien rikitekijä.1 Viimeisimpien arvioiden mukaan maailmanlaajuisesti joka kolmas aikuinen (1,1 miljardia) tupakoi.2 Tupakoinnin määrä laski korkean tulotason maissa 1970- ja 1980-luvuilla, mutta nyt lasku näyttäisi olevan tasoittumassa.3 Onkin ensisijaisen tärkeää kehittää, arvioida ja toteuttaa tehokkaita interventioita ja menetelmiä tupakasta vieroittamiseksi, jotta tupakoinnin ja yleisesti kaikkien tupakkatuotteiden haittavaikutuksia kansanterveyteen voitaisiin vähentää.

Tupakasta vieroitus eli tupakoinnin lopettaminen on prosessi, jossa pyritään lopettamaan savua tuottavien tupakkatuotteiden inhaloiminen.4 Monet tupakoinnin lopettamiseen tähtäävät menetelmät soveltuvat vierotukseen mahdollisesti myös muille tupakkavalmisteille, joiden käytön lopettaminen voi olla yhtälailla vaikeaa vahvan fyysisen tai psyykkisen riippuvuuden takia. Tupakasta vieroitus voidaan saavuttaa kahdella periaatteiltaan erilaisella lähestymistavalla: joko omatoimisesti tai terveydenhuollon ammattilaisten tukemana, mikä sisältää myös lääkehoidon.5 Tehokkaaksi havaittuihin menetelmiin kuuluvat terveydenhuollon ammattilaisten tarjoamat tai välittämät interventiot, kuten i) lääkehoito, johon kuuluvat myös nikotiinikorvaushoito ja varenikliini, ii) yksilö- tai ryhmäohjaus sekä iii) erilaiset nettipohjaiset tai itsenäiset tietokoneohjelmat. Kuitenkin kolme neljäsosaa entisistä tupakoijista on ilmoittanut lopettaneensa ilman ulkopuolista apua (äkillinen lopettaminen tai ensin vähentäminen, sitten lopettaminen) ja lopettaminen ilman ammattiapua tai lääkitystä onkin yleisin entisten tupakoijien raportoima lopetustapa.5 Yhä useammissa maissa on enemmän tupakoinnin lopettaneita kuin nykyisiä tupakoijia. Alun epäonnistumiset ovat normaali osa lopettamisprosessia ja yleensä enemmän kuin yksi lopetusyritys vaaditaan ennen pidempiaikaista onnistumista.

Nikotiini on tupakan sisältämä kemikaali, joka säännöllisen tupakoinnin seurauksena aiheuttaa nikotiiniriippuvuutta.6 Yksinkertaistetusti nikotiiniriippuvuus kehittyy, kun nikotiini sitoutuu nikotiiniasetyylikoliinireseptoreihin ja vapauttaa hermovälittäjäaineita, kuten dopamiinia, glutamaattia ja gamma-aminovoihappoa. Nikotiini on epäilemättä tupakan pääasiallinen psykoaktiivinen komponentti, erityisesti nuorilla, jotka tuntuvat olevan herkempiä nikotiinin palkitseville vaikutuksille ja näin ollen myös alttiimpia nikotiiniriippuvuuden kehittymiselle. Tupakoinnin lopettaminen johtaa nikotiinin vieroitusoireisiin, kuten ahdistuksen ja ärsyyntymisen tunteisiin. Ammattimaiset tupakasta vieroitusta tukevat menetelmät pyrkivät kohdistumaan sekä nikotiiniriippuvuuteen että nikotiinin vieroitusoireisiin. Tutkimukset ovat osoittaneet, että lopettamisen jälkeen kestää 6−12 viikkoa ennen kuin nikotiinireseptorien määrä aivoissa on samalla tasolla kuin tupakoimattomilla henkilöillä.7 Vaikka tupakoinnin lopettamisella voi olla tilapäisiä sivuvaikutuksia, kuten painon nousu, vieroitukseen tarjotut menetelmät ja palvelut ovat kannattavia lopettamisen kansanterveydellisen hyödyn takia. Tupakkariippuvuus on kuitenkin huomattavasti monimutkaisempi kokonaisuus kuin pelkkä nikotiiniriippuvuus. Tutkimuksissa onkin osoitettu, että asetaldehydi, yksi tupakansavun pääkomponenteista, vahvistaa nikotiinin käyttäytymis-, hormonaalisia ja hermostollisia vasteita aikuisilla rotilla.8

* 1. **Tupakasta vieroitukseen käytetyt interventiomenetelmät**

Tupakasta vieroitukseen käytettyjen interventiomenetelmien tehosta on tehty lukuisia katsauksia ja meta-analyyseja. Yksittäisiin menetelmiin keskittyvien katsausten ja meta-analyysien tuloksia ei ole kuitenkaan tähän päivään mennessä koottu yhteen niiden tehokkuuden vertailemiseksi. Jos pystyttäisiin tunnistamaan parhaat interventiomenetelmät, joita voitaisiin toteuttaa suuressa mittakaavassa Euroopan maissa, päätöksentekijät voisivat tehdä tieteelliseen näyttöön perustuvia päätöksiä tehokkaimpien menetelmien rahoituksesta.9,10 Eri interventiomenetelmiä esitellään lyhyesti seuraavissa kappaleissa.

* + 1. Ilman apua lopettaminen

Entiset tupakoijat ovat yleensä käyneet läpi useita lopetusyrityksiä eri menetelmiä käyttäen, ennen kuin ovat onnistuneet pidempiaikaisessa lopettamisessa. Tehokkaan menetelmän tunnistaminen ennalta onkin vaikeaa.4 Kirjallisuuden perusteella yleisin ilman apua lopettamisen menetelmä on äkillinen lopettaminen sekä poltettujen savukkeiden asteittainen vähentäminen.11 Näitä menetelmiä arvioineen meta-analyysien mukaan ilman apua lopettaneista noin kymmenen kuukauden seuranta-ajan jälkeen lopettaneita oli 7,3 %.12 ”Cold turkey” on idiomaattinen ilmaisu, joka viittaa jonkin riippuvuutta aiheuttavan aineen, kuten nikotiinin, käytön yhtäkkiseen ja täydelliseen lopettamiseen.4 Useissa tutkimuksissa tämä on ollut yleisin lopetusmenetelmä (76−88 %) ja lopettamista on kuvailtu kommenteilla “ei lainkaan vaikeaa”, “kohtalaisen vaikeaa” ja “erittäin vaikeaa”.12

* + 1. Terveydenhuoltojärjestelmien ja palveluntuottajien tarjoamat interventiot

Terveydenhuoltojärjestelmien ja palveluntuottajien tarjoamien interventioiden on osoitettu edistävän tupakasta vieroitusta. Vuoden 2008 suositusten meta-analyysissa arvioitiin, että lääkärin kehotus lopettaa tupakointi johti 10,2 % lopetusprosenttiin. Niillä, jotka eivät saaneet kehotusta, lopetusprosentti oli 7,9 %.10 Kahdenkeskisessä ohjauksessa kunkin istunnon kesto, kontaktin kokonaismäärä ja istuntojen määrä korreloivat positiivisesti tupakoinnin lopettamisen kanssa. Sekä lääkärit että muu terveydenhuollon henkilökunta lisäsivät tupakoimattomina pysyneiden osuutta verrattuna omatoimiseen tai ilman terveydenhuollon ammattilaisten apua tapahtuneeseen lopettamiseen.10 Tuoreessa järjestelmällisessä katsauksessa ja meta-analyysissä todettiin terveydenhuollon tarjoamien kombinaatiomenetelmien nostavan lopettamisprosenttia.13

* + 1. Biokemiallinen palaute

On olemassa useita menetelmiä, joiden avulla tupakoijat voivat todentaa tupakoinnin sekä tupakoinnin lopettamisen aikaansaamia välittömiä vaikutuksia. Biokemialliseen palautteeseen perustuvilla menetelmillä tupakoitsijat voidaan tunnistaa, heidän tupakointitapojaan arvioida ja lopettamista yrittävien motivaatioita lisätä.14,15 Biokemialliseen palautteeseen perustuvia menetelmiä on kaksi: hengityksen hiilimonoksidin (CO) ja kotiniinin pitoisuuksien mittaaminen.

Koska hiilimonoksidi on tupakansavun merkittävä komponentti, uloshengityksen hiilimonoksidimittausta voidaan käyttää hiljattain tapahtuneen tupakoinnin havaitsemiseen. Tupakoijalle puolestaan hiilimonoksidipitoisuuden mittaaminen ei-kajoavalla puhallusnäytteellä osoittaa tupakoinnin ja sen aiheuttaman fysiologisen haitan yhteyden.15 Myös nikotiinin aineenvaihduntatuotteen kotiniinin pitoisuus voi CO-pitoisuuden tavoin toimia luotettavana tupakoinnin biomarkkerina. Kotiniinipitoisuus voidaan määrittää virtsa-, sylki-, veri- tai hiusnäytteistä. Hiilimonoksidin ja kotiniinin määritystä voidaan käyttää joko yhdessä tai erikseen esimerkiksi tilanteessa, jossa tupakoinnin lopettamisen todentamiseen tarvitaan lisänäyttöä.

* + 1. Lääkehoito

Amerikan Syöpäyhdistys on arvioinut, että noin 25−33 % lääkehoitoa lopetuksen tukena käyttävistä tupakoitsijoista voi olla tupakoimatta yli kuusi kuukautta.4 Lukuisia eri lääkkeitä on käytetty tupakasta vieroituksen interventioissa erittäin vaihtelevalla menestyksellä.

* + - 1. Nikotiinikorvaushoito (NRT)

Tällä hetkellä viisi FDA:n (Yhdysvallat) hyväksymää valmistetta sisältää nikotiinia muodossa, johon ei liity tupakoinnin riskejä. Nikotiinikorvaushoitotuotteita on tarkoitus käyttää lyhyen aikaa ja annosta tulisi asteittain vähentää ennen lopettamista. Cochrane-katsauksessa16 viisi eri NRT-lääkettä nosti mahdollisuuksia tupakoinnin lopettamiseen 50−70 % verrattuna lumeryhmään tai hoitoa saamattomaan ryhmään: 1) ihon nikotiinilaastarit, jotka lievittävät nikotiiniriippuvuuden oireita vapauttamalla nikotiinia asteittain. Nikotiinilaastareilla voi vähitellen heikentää nikotiiniriippuvuutta käyttämällä pienempiä ja pienempiä annoksia nikotiinia. Lopettamisen onnistumisen todennäköisyyttä voidaan parantaa yhdistämällä nikotiinilaastarin käyttö nopeammin vaikuttavaan valmistemuotoon.16 Samalla tavoin tämä menetelmä on tehokkain, kun se yhdistetään muuhun lääkehoitoon ja/tai psykologiseen tukeen. Muita nikotiinivalmisteita ovat: 2) purukumi, 3) imeskelytabletti, 4) suihke ja 5) inhalaattori. Valitettavasti itsehoitolääkkeisiin kuuluvien nikotiinikorvaushoitotuotteiden käyttäjien keskuudessa uudelleen aloittaneiden määrä on erittäin korkea: yli 90 % kuuden kuukauden kuluessa.

* + - 1. Bupropioni

Masennuslääke bupropioni on FDA:n hyväksymä lääke tupakasta vieroitukseen ja sitä markkinoidaan kauppanimellä Zyban (GSK). Bupropionin kontraindikaatioita ovat epilepsia, kouristusriskiä lisäävä sairaus, anoreksia/bulimia, masennuslääkkeiden (MAO-inhibiittorit) käyttö 14 päivän sisällä sekä etanolin tai rauhoittavien lääkkeiden (myös bentsodiatsepiini) katkaisuhoito.17

* + - 1. Nikotiinireseptorin osittaiset agonistit

Kytisiini (Tabex) on kasviuute, jota on käytetty jo 1960-luvulta lähtien entisen Neuvostoliiton maissa. Se oli ensimmäinen lääke, joka hyväksyttiin tupakasta vierotukseen, ja pieninä annoksina sillä on hyvin vähän sivuvaikutuksia.18

Varenikliinitartraatti on reseptilääke, jota Pfizer markkinoi kauppanimellä Chantix Yhdysvalloissa ja nimellä Champix Yhdysvaltojen ulkopuolella.19 Varenikliini syntetisoitiin parannuksena kytisiinille, ja se vähentää tupakoinnin tarvetta ja vieroitusoireita. Kaksi järjestelmällistä katsausta ja meta-analyysia, vuosilta 200620 ja 200921, havaitsivat varenikliinin olevan tehokkaampi kuin nikotiinikorvaushoito tai bupropioni. Vuoden 2008 suositusten mukaan 2 mg/vrk varenikliini annoksella saavutetaan korkein tupakoimattomina pysyneiden osuus (33,2 %) kaikista yksittäisistä hoitomuodoista, kun taas 1 mg/vrk annoksella tupakoimattomina pysyneiden osuus on 25,4 %.10 Vuoden 2011 15 tutkimusta kattavassa Cochrane-katsauksessa havaittiin, että varenikliini oli merkitsevästi bupropionia tehokkaampi vuoden seuranta-aikana, mutta varenikliini ja nikotiinilaastarit olivat yhtä tehokkaita, johtaen tupakoimattomuuteen 24 viikossa.22 Tuoreemmassa kaksoissokkotutkimuksia arvioivassa katsauksessa (2011) varenikliinin huomattiin lisäävän vakavien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä lumelääkkeeseen verrattuna.23 Varenikliinilla voi olla myös neuropsykiatrisia sivuvaikutuksia, kuten itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä, minkä tulisi suuressa määrin rajoittaa sen pitkäaikaista käyttöä tupakasta vieroituksessa.23

* + - 1. Moklobemidi

Moklobemidin käyttö tupakasta vieroitukseen perustuu ajatukseen, että tupakointi voisi olla masennuksen itselääkinnän muoto ja moklobemidin tupakansavun MAO-A:ta estävä vaikutus voisi näin ollen lisätä tupakoimattomuutta. Lupaavista lyhyen aikavälin tuloksista huolimatta 12 kuukauden seuranta-aikana moklobemidin ja lumelääkkeen väliltä ei löytynyt eroa.24

Myös kahta muuta lääkettä on käytetty kliinisissä tutkimuksissa tupakasta vieroitukseen, mutta FDA ei ole hyväksynyt niitä tätä käyttötarkoitusta varten. Niitä voidaan kuitenkin käyttää lääkärin valvonnassa, jos ensisijaiset lääkkeet eivät sovi potilaalle.4,10 Klonidiini voi vähentää vieroitusoireita ja joidenkin tutkimusten mukaan kaksinkertaistaa tupakoimattomina pysyneiden osuuden lumelääkkeeseen verrattuna. Klonidiinilla on kuitenkin sivuvaikutuksia, kuten suun kuivuminen ja sedaatio, lisäksi lääkityksen äkillinen keskeyttäminen voi aiheuttaa korkeaa verenpainetta ja muita sivuvaikutuksia.10 Toinen masennuslääke, nortriptyliini, on teholtaan bupropionin tasoa, mutta myös sen haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen ja sedaatio.10

* + 1. Lääkkeiden yhdistelmät

Yhdysvaltojen vuoden 2008 suositusten mukaan kolmea eri lääkkeiden yhdistelmää voidaan käyttää tupakasta vieroituksen intreventioissa10: i) pitkäaikainen nikotiinilaastari ja *ad libitum* (mielin määrin) nikotiinipurukumia tai -suihketta, ii) nikotiinilaastari ja -inhalaattori sekä iii) nikotiinilaastari ja bupropioni. Nikotiinilaastarin ja bupropionin yhdistelmä on kuitenkin ainoa FDA:n hyväksymä lääkkeiden yhdistelmä tupakasta vieroitukseen.

* + 1. Vähentäminen ennen lopettamista

Yksi käytetty lähestymistapa tupakasta vieroituksessa on asteittainen vähentäminen, mikä perustuu päivittäisen nikotiiniannoksen hitaaseen pienentämiseen. Tämä voidaan teoriassa toteuttaa i) vaihtamalla savukkeisiin, joissa on alhaisempi nikotiinipitoisuus, ii) asteittain vähentämällä päivittäin poltettujen savukkeiden määrää, tai iii) polttamalla vain osa savukkeesta kunkin tupakointikerran aikana. Tuoreen Cochrane-katsauksen mukaan äkillinen lopettaminen ja nikotiinikorvaushoitoon yhdistetty asteittainen vähentäminen ennen lopettamista ovat yhtä tehokkaita riippumatta siitä, onko vieroitusta täydennetty lääkehoidolla tai psykologisella tuella.25

* + 1. Yhteisön interventiot

On runsaasti näyttöä siitä, että yhteisön tupakoimattomuutta monikanavaisesti lujittavat, tukevat ja normittavat interventiot todellakin vaikuttavat tupakoinnin lopettamiseen aikuisten keskuudessa.26 Yhteisön käyttämiä aikuisten tupakoimattomuuteen kannustavia menetelmiä ovat: 1) työpaikkojen ja julkisten tilojen savuttomaksi tekeminen. On arvioitu, että "kokonaisvaltaiseen puhtaaseen sisäilmaan" tähtäävät lakimuutokset voivat lisätä tupakoinnin lopettamista 12−38 %. 2) Vapaaehtoiset kotien savuttomuuteen tähtäävät säännöt, joiden uskotaan edistävän tupakoinnin lopettamista, 3) passiivisen tupakoinnin terveysvaikutuksista tiedottaminen ja 4) tupakkatuotteiden hintojen korottaminen, esimerkiksi verotuksella. On arvioitu, että hinnan nostaminen 10 %:lla nostaa tupakoinnin lopettamista 3−5 %:lla.26 Toisaalta erilaisten joukkotiedotusvälinekampanjoiden yksittäistä merkitystä on vaikea arvioida.

* + 1. Psykososiaaliset lähestymistavat

WHO:n Maailman tupakatonta päivää vietetään vuosittain 31. toukokuuta. Monissa maissa tarjotaan tukea tupakoinnin lopettamiseen internetin tai neuvontapuhelimen välityksellä tai henkilökohtaisesti. Kolmen eri meta-analyysin mukaan puhelimen välityksellä tarjottu lopettamisen tuki on tehokasta puhelinneuvontaa saamattomiin tai omatoimisesti lopettaneisiin verrattuna, ja puhelintuki lääkityksen tukena on tehokkaampaa kuin lääkehoito yksistään.10 Psykologinen ryhmä- tai yksilöohjaus voi auttaa niitä, jotka haluavat lopettaa tupakoinnin. Ohjaus voi olla tehokasta yksistäänkin, mutta sen yhdistäminen lääkehoitoon on vielä tehokkaampaa, ja lääkehoitoon yhdistettyjen ohjauskäyntien määrä korreloi tehokkuuden kanssa.10 Myös useiden eri psykososiaalisen ohjauksen menetelmien yhdistäminen kasvattaa lopettamisprosenttia: 10,8 % ilman ohjausta, 15,1 % yksi menetelmä, 18,5 % kaksi menetelmää ja 23,2 % kolme tai neljä menetelmää.10

* + 1. Omatoimiset toimenpiteet

Omatoimisten toimenpiteiden vaikutuksesta tupakoinnin lopettamiseen keskustellaan parhaillaan, ja niiden teho on kyseenalaistettu. Vuoden 2008 suositusten mukaan omatoimisten toimenpiteiden teho on heikko, eikä moni niistä nostanut tupakoimattomina pysyneiden osuutta.10 Lukuisia omatoimisia toimenpiteitä on tutkittu, mutta niiden teho on ollut vähäinen.

* + 1. Savukkeiden korvikkeet

Viime vuosina on kehitetty lukuisia menetelmiä, joita voidaan käyttää tupakan korvikkeena tupakoinnin lopettamisen apuna. Sähkösavukkeet on muotoiltu savukkeiden kaltaisiksi, jotta ne jäljittelisivät tupakoinnin tuntoaistiin perustuvaa kokemusta. Sähkösavukkeet sisältävät ladattavan akun sekä lämpenevän vastuksen, joka höyrystää nikotiinia ja muita makuaineita sisältävää sähkötupakkanestettä vaihdettavasta patruunasta. Sähkösavukkeiden kannattajat markkinoivat niitä usein tupakasta vieroituksen menetelmänä. Monet väittävät sähköisten savukkeiden luovan samankaltaisen tunteen kuin perinteinen tupakointi ilman tupakansavuun liittyviä haittavaikutuksia, tai että ne ainakin suuressa määrin vähentävät haittavaikutuksia.27 Kuitenkin syyskuussa 2008 WHO ilmoitti, ettei se pidä sähkösavukkeita suositeltavana tupakasta vieroituksen menetelmänä, sillä perusteellisia vertaisarviointiin perustuvia tutkimuksia sähkösavukkeiden turvallisuudesta ja tehokkuudesta nikotiinikorvaushoidon muotona ei ole tehty.28

* + 1. Vaihtoehtoiset lähestymistavat

Koska yhtä varmuudella tehokasta menetelmää tupakasta vieroitukseen ei ole vielä löydetty, lukuisien eri menetelmien sopivuutta tähän käyttötarkoitukseen on testattu. Näitä ovat esimerkiksi akupunktio, aromiterapia, hypnoosi ja yrtit. Näiden menetelmien tehoa ei ole kuitenkaan kunnolla osoitettu. Tuore meta-analyysi ei löytänyt eroa akupunktion ja lumeen väliltä.10 Vain yksi tutkimus löytyi aromiterapian käytöstä tupakasta vieroituksessa, ja siinä todettiin mustapippuriuutteen höyryn hengittämisen lievittävän tupakan vieroitusoireita. Hypnoosin ja hypnoterapian tehoa tupakasta vieroituksessa selvittäneet kliiniset tutkimukset ovat olleet tuloksettomia.29 Eräässä satunnaistetussa tutkimuksessa hypnoosin ja nikotiinilaastarin käytön teho ylsi kuitenkin standardina pidetyn ohjauksen ja nikotiinilaastareiden yhdistelmän tasolle, johtaen 12 kuukautta kestävään tupakoimattomuuteen.30 Useiden yrttien, kuten lobelian ja mäkikuisman, tehoa tupakasta vieroitukseen on tutkittu, mutta tulokset eivät ole olleet vakuuttavia. Lobeliaa on käytetty tupakasta vieroitukseen, sillä se muistuttaa kemiallisilta ominaisuuksiltaan tupakkaa. Se on nyt FDA:n myrkyllisten kasvien listalla, ja vaikka sitä yhä on monissa tupakasta vieroitukseen myytävissä tuotteissa, lobeliaa tulisi käyttää varoen.31

* 1. **Interventiomenetelmien vertailu**

Ei ole helppoa saada kokonaiskuvaa siitä, mikä edellä kuvatuista lukuisista tupakasta vieroitukseen käytettävistä interventioista on tehokkain, jos sellaista ylipäänsä on. Luultavasti kattavin katsaus aiheesta on Lemmensin ym. (2008) katsaus, jossa analysoitiin Medline ja Cochrane tietokantojen sisältämät järjestelmälliset katsaukset ja meta-analyysit vuodesta 2000 lähtien.9 Yhteensä 23 tutkimusta täytti valintakriteerit. Huomioidut interventiostrategiat ja -menettelytavat järjestettiin vaikutuskoon mukaan, huomioiden alkuperäisten tutkimusten määrä, positiivisten tulosten osuus sekä pitkäaikainen vaikutus. Tehokkaiksi todettuja menetelmiä olivat käyttäytymisterapia ryhmässä [riskisuhde (OR) 2.17, luottamusväli (CI, confidence interval) 1,37−3,45], bupropioni (OR 2,06, CI 1,77−2,40), intensiivinen lääkärin antama neuvonta (OR 2,04, CI 1,71−2,43), nikotiinikorvaushoito (OR 1,77, CI 1,66−1,88), yksilöohjaus (OR 1,56, CI 1,32−1,84), puhelinneuvonta (OR 1,56, CI 1,38−1,77), hoitointerventio (OR 1,47, CI 1.29−1 0,67) ja räätälöidyt omatoimiset interventiot (OR 1,42, CI 1,26−1,61). Lisäksi 10 % nousu hinnassa lisäsi lopettamista 3−5 %. Kattavat puhdasta sisäilmaa tukevat lakimuutokset lisäsivät lopettamista 12−38 %. Nämä tulokset osoittavat, että suurella joukolla eri lähestymis- ja menettelytapoja voi olla merkittävä vaikutus tupakoinnin lopettamiseen.9

* 1. **Asetaldehydi, l-kysteiini ja tupakoinnin lopettaminen**
     1. Asetaldehydi, ryhmän I karsinogeeni (IARC)

Tupakan savu sisältää useita luokkia karsinogeenejä, joita ovat muun muassa polysykliset aromaattiset hiilivedyt, aromaattiset amiinit ja nitrosamiinit. Tupakansavu sisältää myös suuria pitoisuuksia myrkyllistä aldehydejä.32 Aldehydeistä runsaimmin tupakansavussa on asetaldehydiä, jonka pitoisuus tupakansavussa on tuhat kertaa suurempi kuin polysyklisten aromaattisten hiilivetyjen ja tupakansavulle ominaisten nitrosamiinien pitoisuus.33 Asetaldehydi on myös etanolin hapettumisreaktion ensimmäinen aineenvaihduntatuote. Se sitoutuu DNA:han muodostaen vakaita DNA-addukteja, joita on löydetty alkoholin kuluttajilta. Lukuisat epidemiologiset tutkimukset alkoholin kuluttajilla, joilla on alkoholidehydrogenaasin (ADH) puutos tai matala aldehydidehydrogenaasi (ALDH2) aktiivisuus, tarjoavat vakuuttavia todisteita asetaldehydin syöpää aiheuttavasta vaikutuksesta.34 Näiden entsyymien puutos johtaa etanolin aineenvaihdunnan aikana asetaldehydin kertymiseen paikallisesti sylkeen sekä selvästi lisääntyneeseen riskiin saada ylemmän ruoansulatuskanavan syöpä.

Samoin myös tupakansavun asetaldehydin on hiljattain osoitettu liukenevan helposti sylkeen tupakoinnin aikana.35 Näin ollen myrkylliset aldehydit voivat välittää tupakansavun karsinogeenisen vaikutuksen syljen välityksellä kurkunpäähän, ruokatorveen ja jopa vatsaan. Vahvan epidemiologisen ja toksikologisen näytön perusteella IARC julisti (vuonna 2009) asetaldehydin luokan I karsinogeeniksi, eli samaan vaarallisuusluokkaan kuin esimerkiksi asbesti ja formaldehydi.36

1.3.2. L-kysteiini eliminoi asetaldehydin mahalaukusta ja syljestä

Kysteiini on luonnon ei-välttämätön aminohappo, jonka on osoitettu (lähes 40 vuotta sitten) eliminoivan astealdehydin myrkyllisyyden reagoimalla sen kanssa kovalentisti muodostaen 2-metyylitiatsolidiini-4-karboksyylihappoa (MTCA).37 MTCA on stabiili ja vaaraton yhdiste, joka poistuu elimistöstä ulosteen ja virtsan mukana, imeytymättä lainkaan verenkiertoon. Tätä yksinkertaista periaatetta on hyödynnetty Biohit Oyj:n tuoreessa innovaatiossa, 100 mg l-kysteiiniä sisältävässä Acetium™-kapselissa. **Valmiste on luokiteltu (VALVIRA) Lääkinnälliseksi laitteeksi (Luokka 1; Tuotenumero: 620050)**

Suun kautta otetun Acetium-kapselin on osoitettu sitovan tehokkaasti etanolin aineenvaihdunta-tuotetta asetaldehydiä hapottomassa mahassa.38 Tutkimuksessa asetaldehydipitoisuus mahanesteessä oli keskimäärin 2,6 kertaa korkeampi lumeryhmässä kuin l-kysteiiniä saaneilla (13 vs. 4,7 μM, p<0,05). Tulokset osoittivat, että l-kysteiiniä voidaan käyttää asetaldehydipitoisuuden vähentämiseen hapottomassa mahassa alkoholin käytön yhteydessä.

Tulokset saivat tutkijat pohtimaan mahdollisuutta eliminoida alkoholista peräisin oleva asetaldehydi myös syljestä, hyödyntäen hitaasti erityisestä imeskelytabletista vapautuvaa l-kysteiiniä (Acetium).39 Oletus osoittautuikin todeksi, kun imeskelytablettia testattiin vapaaehtoisilla, joiden syljen asetaldehydistä (alkoholijuoman nauttimisen jälkeen) saatiin eliminoitua jopa kaksi kolmasosaa l-kysteiiniä sisältävällä imeskelytabletilla. Tuloksella voi olla merkittävä vaikutus esimerkiksi ylemmän ruoansulatuskanavan syöpien ehkäisyssä henkilöillä, jotka altistuvat suurille asetaldehydipitoisuuksille (alkoholin suurkuluttajat, tupakoijat).39

Loogisena jatkeena tälle tutkimustyölle Biohit Oyj kehitti Acetium-imeskelytabletin, joka vapauttaa l-kysteiiniä suuhun tupakoinnin aikana, ja testasi valmisteen tehoa tupakansavun myrkyllisyyden vähentäjänä.40 Seitsemän vapaaehtoista polttivat viisi savuketta kukin ja jokaisen poltetun savukkeen ajan imeskelivät sokkoutetusti tablettia, joka sisälsi joko 0, 1.25, 2.5, 5 tai 10 mg l-kysteiiniä. Asetaldehydipitoisuus määritettiin sylkinäytteistä, jotka kerättiin 0-, 5- ja 10 minuutin kuluttua tupakoinnin alusta. L-kysteiini vähensi merkitsevästi syljen asetaldehydipitoisuutta. Itse asiassa 5 mg l-kysteiiniä sisältävällä tabletilla karsinogeeninen asetaldehydi voitaisiin täysin eliminoida syljestä tupakoinnin aikana.40

1.3.3. L-kysteiiniä sisältävät imeskelytabletit tupakasta vieroituksessa

Ajatus tutkia l-kysteiinin vaikutusta tupakoinnin lopettamiseen syntyi Acetium imeskelytabletteja testanneiden tupakoitsijoiden subjektiivisista havainnoista tutkimuksessa, jossa testattiin Acetiumin kykyä eliminoida tupakoinnin yhteydessä sylkeen liuennut asetaldehydi. Nämä tupakoitsijoiden subjektiiviset raportit viittaavat siihen, että Acetium imeskelytabletin yhtäaikainen käyttö savukkeiden kanssa vähentäisi tai jopa täysin poistaisi tupakointiin liittyvän hyvän olon tunteen, eli tupakkariippuvuuden merkittävimmän tekijän. Tupakkariippuvuus on perinteisesti yhdistetty tupakan tärkeimpään psykoaktiiviseen komponenttiin nikotiiniin, erityisesti nuorilla, jotka tuntuvat olevan herkempiä nikotiiniriippuvuuteen johtaville palkitseville vaikutuksille.6,7

Tupakkariippuvuus on kuitenkin huomattavasti monimutkaisempi kokonaisuus kuin pelkkä nikotiiniriippuvuus. Vaikka nikotiinin uskotaan olevan tupakan merkittävin psykoaktiivinen aine, ei nikotiinikorvaushoito ole kovin tehokas tupakkariippuvuuden hoidossa, etenkään nuorilla.4,10 Kuten aiemmin jo mainittiin, asetaldehydi on hyvin tunnettu etanolin aineenvaihduntatuote, jota on myös tupakansavussa puolet nikotiinin pitoisuudesta.32,33 Aiemmin on osoitettu, että itseannostelukokeessa nikotiinin ja asetaldehydin annostelun välillä on synergistinen vuorovaikutus nuorilla, mutta ei aikuisilla rotilla.41 Taustalla olevia mekanismeja ei kuitenkaan vielä tunneta. Asetaldehydin on osoitettu vaikuttavan käyttäytymiseen ja sillä on huomattu olevan palkitsevia vaikutuksia, mutta havainnot on tehty, kun asetaldehydiä on annosteltu suuria annoksia perifeerisesti tai sentraalisesti. Asetaldehydin kyvystä läpäistä veri-aivoeste on kiistelty, sillä asetaldehydin aineenvaihdunnan entsyymi (ALDH2) sijaitsee kapillaarien endoteelisolujen liitoskohdissa.

Kuitenkin Caon ym. (2007) tekemät selkeät kokeet osoittivat, että asetaldehydi, joka on tupakansavun merkittävä ainesosa, vahvistaa nikotiinin käyttäytymis-, hormonaalisia ja hermostollisia vasteita nuorilla ja aikuisilla rotilla.8 Vaikka nikotiinin ja asetaldehydin vuorovaikutuksen mekanismeja ei vielä täysin ymmärretä, tutkimustulokset viittaavat siihen, että asetaldehydi voi vaikuttaa stressiin tottumiseen mahdollisesti hypotalamuksen para-ventrikulaarisen tumakkeen välityksellä, jota veri-aivoeste ei suojaa. Tutkimustulosten mukaan myös muut tupakan ja tupakansavun ainesosat voivat osallistua nikotiinin vaikutuksiin, ja näin ollen myös tupakointikäyttäytymiseen.8 Onkin tarkoituksenmukaisempaa tutkia nikotiiniriippuvuuden lisäksi myös tupakkariippuvuutta ja huomioida nikotiinin lisäksi myös muut tupakan ainesosat. Tupakan muiden ainesosien vaikutusten selkeyttäminen tukisi todennäköisesti myös tehokkaampien tupakasta vieroitusmenetelmien kehittämistä.

* 1. **Tutkimushypoteesi**

Kaikissa edellä mainituissa kokeissa asetaldehydi on annosteltu koe-eläimille suonensisäisesti tai sentraalisesti.8,41,42 Lisäksi tiedetään, että tupakoinnin (tai alkoholin nauttimisen) seurauksena syntyvä asetaldehydi ei imeydy verenkiertoon eikä näin ollen läpäise veri-aivoestettä (Salaspuro M, henkilökohtainen tiedonanto, 2013). Tämä sulkee pois tupakansavun i) asetaldehydin ja ii) nikotiinin välisen suoran keskushermostollisen vuorovaikutuksen, mitä edellä mainituissa eläinkokeissa kuvailtiin.8

Tämän takia on alettu etsiä erilaisia epäsuoria mekanismeja, joiden välityksellä asetaldehydi vaikuttaisi tupakkariippuvuuteen, kuten Talhout työryhmineen ensimmäisinä ehdotti vuonna 2007.43 Koska jyrsijöillä asetaldehydi vahvistaa nikotiinin vaikutuksia, Talhout ym. ehdottivat, että harmaani ja salsolinoli, jotka ovat asetaldehydin ja biogeenisten amiinien kondensaatiotuotteita, voisivat välittää asetaldehydin palkitsevia vaikutuksia. Ihmisessä näiden beta-karboliinien tiedetään syntetisoituvan tryptofaanin ja indolialkyyliamiinien kondensaatioreaktiossa aldehydien kanssa.44 Sen vuoksi 1-metyylitetrahydro-betakarboliinia (tetrahydroharmaani) muodostuu elimistössä asetaldehydin kondensaattina alkoholin nauttimisen jälkeen ja sen pitoisuus on yleensä suurin krapulan aikaan. Sen hapettumistuotetta, 1-metyyli-betakarboliinia (harmaani) on löydetty myös ihmisen virtsasta ja verihiutaleista. Harmaaneja esiintyy monissa elintarvikkeissa ja tupakansavussa sekä myös sisäsyntyisesti elimistössä.45

Norharmaani ja harmaani ovat luonnossa esiintyviä beta-karboliini alkaloideja, joilla on lukuisia ​​biologisia, psykofarmakologisia ja toksikologisia vaikutuksia. Harmaania muodostuu tupakansavussa ja tupakoitsijoilla veren harmaanipitoisuus on 2−10 kertaa suurempi tupakoimattomiin verrattuna. Sekä harmaani että salsolinoli inhiboivat monoamiinioksidaasia (MAO), ja joidenkin MAO-inhibiittoreiden tiedetään lisäävän nikotiinin itseannostelua ja ylläpitävän nikotiinin aiheuttamaa mielihyvän tunnetta.43 Koska harmaani läpäisee veri-aivoesteen helposti ja sillä on riittävä MAO-estovaikutus, se saattaa osaltaan vaikuttaa tupakoitsijoiden aivoissa havaittuun alhaisempaan MAO-aktiivisuuteen.43 **Tämä sai kirjoittajat pohtimaan mahdollisuutta, että asetaldehydi lisäisi tupakan riippuvuutta aiheuttavaa vaikutusta tupakansavussa ja/tai *in vivo* muodostuvien asetaldehydin ja biogeenisten amiinien kondensaatiotuotteiden (harmaanien) välityksellä.43**

Tähän mennessä tätä oletusta ei ole lainkaan tutkittu tupakoitsijoilla. On kuitenkin houkuttelevaa spekuloida, että asetaldehydin eliminoiminen l-kysteiiniä sisältävällä imeskelytabletilla40 tupakoinnin yhteydessä voisi tehokkaasti estää (tai vähentää) asetaldehydin ja biogeenisten amiinien välisten kondensaattien (harmaanit) muodostumista, vähentää niiden korkeita pitoisuuksia veressä ja näin ollen lievittää tupakoitsijoiden asetaldehydiin liittyvää nikotiiniriippuvuutta (vähentämällä MAO-inhibitiota).43

Tämä tutkimus on suunniteltu testaamaan tätä uutta hypoteesia, jonka mukaan Acetium-imeskelytablettien säännöllinen käyttö tupakoinnin yhteydessä voisi edistää tupakoinnin lopettamista.

1. **TUTKIMUSASETELMA**

Tämän kaksoissokkoutetun lumekontrolloidun tutkimuksen tarkoituksena on selvittää tupakoinnin yhteydessä käytettävien Acetium imeskelytablettien vaikutusta tupakasta vieroitukseen verrattuna samalla tavalla annosteltuun lumeeseen. Tutkimus on toteutettu aikaisemmin 423 tutkimushenkilön aineistolla ja tulokset olivat lupaavat. Ongelmana oli tilastovoiman puuttuminen, minkä takia tutkimus toistetaan samalla asetelmalla riittävän tilastollisen voiman omaavalla aineistolla (1800 tutkimushenkilöä). Kuulas Helsinki rekrytoi tutkimukseen mm. lehti-ilmoituksilla, kuluttajapaneeleista ja digitaalisella ilmoittelulla vähintään 1800 nykyistä tupakoijaa, jotka jaetaan satunnaisesti kahteen ryhmään, joko Acetiumia tai lumetta saaviin ryhmiin (n=900/ryhmä). Kaikkia tutkittavia pyydetään täyttämään elektroninen kyselylomake, jossa selvitetään yksityiskohtaisesti tupakointitottumuksia sekä yleistä terveydentilaa. Tutkittavat pitävät elektronista tupakointipäiväkirjaa päivittäin ja täyttämistä seurataan reaaliaikaisesti, jotta tutkimusasetelman noudattamista voidaan seurata ja kirjata mahdolliset lopetuspäivämäärät, sekä poikkeamat tutkimusasetelmasta (mm. muiden vieroitusmenetelmien käyttö).

* 1. **Tutkimuksen tavoitteet**

Tämän tutkimuksen tärkeimpänä tavoitteena on selvittää, onko Acetium-imeskelytabletti tehokas menetelmä tupakasta vieroituksessa. Tutkimuksen nollahypoteesin mukaan Acetium-imeskelytabletti ei ole lumeeseen verrattuna tehokas tupakasta vieroituksessa kuuden kuukauden seuranta-aikana. Nollahypoteesin hylkäys tai hyväksyminen perustuu kahden intervention (Acetium ja lume) vertaamiseen kahden tarkasteltavan päätetapahtuman suhteen: tupakoimattomuus tietyllä hetkellä (PPA, point prevalence of abstinence) ja tupakoimattomuuden kesto (PA, prolonged abstinence). Vaikka PPA ja PA korreloivat, niiden antamat arviot lopettaneiden määrästä ovat jossain määrin erilaiset, minkä takia meta-analyysissä suositellaan käyttämään sekä PPA:ta että PA:ta kaikissa tulevissa tupakasta vieroituksen interventiotutkimuksissa.46

Näiden primaarien päätetapahtumien (PPA, PA) lisäksi tutkimuksessa yritetään myös arvioida Acetium-imeskelytablettia itsenäisenä selittävänä tekijänä tupakasta vieroituksessa käyttämällä GEE (Generalized Estimating Equation) mallintamista, jossa huomioidaan mahdolliset sekoittavat tekijät (ikä, sukupuoli, askivuodet, alkoholi, muut hoitomuodot).

Lisäksi tavoitteena on arvioida, voidaanko pitkittäisaineistoa mallintaa uudella vastikään kuvatulla tilastollisella menetelmällä, kilpailevien riskien mallilla (competing risks regression).47,48 Tässä tutkimusasetelmassa kilpailevat päätetapahtumat ovat: i) ei vaikutusta (=tupakointi jatkuu ennallaan verrattuna lähtötasoon), ii) lopettaminen (=tupakoinnin lopettaminen tiettynä päivämääränä), iii) uudelleenaloittaminen (= tupakoinnin lopettaminen tietyksi ajaksi, mutta sitten uudelleen aloittaminen) ja iv) tupakoinnin vähentäminen (=poltettujen savukkeiden määrä vähentynyt tutkimuksen päättyessä) (lisätietoja menetelmät osassa).

* 1. **Tutkimushenkilöt**

Tämän interventiotutkimuksen toteuttaa Biohit Oyj (Helsinki) yhteistyössä tutkimusyritys Business Science Helsinki Oy:n (markkinointinimeltään Kuulas Helsinki, jatkossa Kuulas) kanssa.

Tutkimukseen rekrytoidaan vähintään 1800 tupakoitsijaa (molempia sukupuolia, 18−65-vuotiaita) eri ilmoitusmenetelmiä käyttäen. Tutkimushenkilöiden tulee olla nykyisiä tupakoitsijoita (ei rajoitusta askivuosissa), motivoituneita lopettamaan tupakointi ja allekirjoittaa suostumus (sähköinen tai kirjallinen) tutkimukseen osallistumisesta. Tutkimushenkilöt satunnaistetaan kahteen yhtä suureen ryhmään (n=900/ryhmä): Acetium imeskelytabletteja tai lumetta saaviin ryhmiin, kaksoissokkoutetusti, niin etteivät tutkimushenkilöt eivätkä tutkijat tiedä kumpaa valmistetta tutkimushenkilö saa. Satunnaistaminen tehdään sukupuolen mukaan jaotellen (stratified by gender) Tutkimushenkilöiden tulisi pyrkiä välttämään muita tupakoinnin lopettamiseen tähtääviä menetelmiä (ks. kohta 1.1.) kuin tässä tutkimuksessa testattava Acetium imeskelytabletti.

Periaatteessa tutkimushenkilöiksi soveltuvat kaikki henkilöt, jotka ovat nykyisiä tupakoitsijoita (aikuisia naisia ja miehiä) ja ovat motivoituneita lopettamaan tupakoinnin riippumatta siitä, kuinka kauan he ovat polttaneet ja kuinka paljon he tällä hetkellä polttavat (askivuotta). Tutkimukseen eivät kuitenkaan sovellu sellaiset henkilöt, jotka: 1) käyttävät muita tupakkatuotteita kuin savukkeita, 2) käyttävät tupakoinnin lopettamiseen tarkoitettuja lääkkeitä (Champix, Zyban, Moclobemid), 3) kieltäytyvät allekirjoittamasta (kirjallista tai elektronista) suostumusta, tai 4) eivät ole motivoituneita lopettamaan tupakointia.

* 1. **Menetelmät**

2.3.1. Perustiedot

Kuulas Helsinki mainostaa tutkimusta mm. lehti-ilmoituksilla ja digitaalisella ilmoittelulla. Ilmoitus ohjaa tutkimushenkilöt tutkimuksen omalle internetsivulle, josta löytyy lisätietoa tutkimuksesta sekä ilmoittautumisohjeet. Tutkimushenkilö voi luoda itselleen käyttäjätunnuksen ja salasanan, minkä jälkeen hän saa luettavakseen tutkittavan tiedotteen ja suostumuslomakkeen, ja hänellä on mahdollisuus esittää kysymyksiä puhelimitse tai sähköpostilla. Suostumuksen allekirjoitus tapahtuu digitaalisesti pääsääntöisesti pankkitunnuksilla tai vastaavilla menetelmillä. Jos digitaalinen tunnistus ei onnistu, suostumuslomakkeen voi palauttaa postitse. Suostumuksen vastaanottajana on Kuulas Helsinki.

Tutkimuksen alkaessa tutkimushenkilöt täyttävät sisäänotto- ja poissulkukriteerejä koskevan kyselyn sekä elektronisen taustatietolomakkeen, jolla selvitetään yksityiskohtaisesti tupakointihistoriaa sekä aikaisempia lopetusyrityksiä (LIITE 1). Nikotiiniriippuvuutta arvioidaan myös hyvän toistettavuuden omaavalla Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestillä (FTND)49 (LIITE 2).

2.3.2. Tupakasta vieroituksen interventio Acetium- ja lumeimeskelytableteilla

Interventiotutkimus toteutetaan kaksoissokkotutkimuksena, niin että sekä tutkijat että tutkimushenkilöt eivät tiedä ketkä saavat tutkimusvalmistetta ja ketkä lumetta. Tutkimukseen osallistuvat vapaaehtoiset (vähintään 1 800) jaetaan kahteen samankokoiseen ryhmään (tapaus ja verrokki) käyttäen satunnaislukugeneraattoria (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>). Lopullinen satunnaistaminen tehdään erikseen sukupuolen mukaan ryhmitellen siten, että ensin satunnaislukugeneraattorilla tulostetaan (käyttäen blokkijakoa 4) yksilöidyt 5-merkkiä sisältävät koodit (kirjain-numeroyhdistelmä) yhtensä 2000:lle (1:1; tapaus:verrokki). Näistä muodostetaan kaksi koodisarjaa; 1000 koodia varataan naisille ja 1000 koodia miehille. Tämä varmistaa sen, että jokainen saa yksilöidyn koodin, mikä ei välttämättä toteudu, jos ajetaan kaksi erillistä satunnaistamislistaa, toinen (n=1000) naisille ja toinen (n=1000) miehille. Yhteensä 2000:n koodin tulostaminen takaa myös sen, että tutkimuksen mahdollisesti keskeyttävien (ennen 4kk:n minimiaikaa) tilalle voidaan rekrytoida tarvittaessa lisää tutkittavia (tavoitteena olevan n-määrän saavuttamiseksi) ilman, että kahdelle tutkittavalle osuu sama identifiointikoodi. Lopulliset satunnaistamislistat tulostetaan CSV Excel muodossa suoraan generaattorista, ja yksi kopio talletetaan suljettuun kuoreen Biohit Oyj:n kassakaappiin (varmuuskopio).

Kaikki tutkittavat saavat kirjallisen tiedotteen tutkimuksesta sekä ohjeet tutkimusvalmisteen (Acetium tai lume) käytöstä tupakoinnin yhteydessä. Satunnaistamisen jälkeen kaikille tutkittaville postitetaan tutkimusvalmistetta (Acetium tai lume) tutkimuskoodilla merkittyinä paketteina kahden kuukauden arvioitua tarvetta vastaava määrä: Tämä on laskettu käyttäen lähtökohtana aiemmin toteutetun tutkimuksen (AL-SMOQUIT; DNo: 288/13/03/00/13; 5.11.2013 ) perusteella laskettuja keskimääräisiä käyttömääriä (+10% ylimäärä 95% luottamusvälin ylärajaan). Kaikkia tutkimushenkilöitä ohjeistetaan noudattamaan tutkimusasetelmaa huolellisesti sekä ennen kaikkea tunnollisesti ottamaan imeskelytabletti jokaisen poltetun tupakan yhteydessä. Ohjeiden noudattaminen on erityisen tärkeää, jotta Acetium toimii oikealla tavalla, sillä Acetiumin teho perustuu sen kykyyn reagoida sylkeen tupakoinnin yhteydessä liuenneen asetaldehydin kanssa.

2.3.3. Seurantatiedot

Tupakointitapojen ja niiden mahdollisten muutosten seuraamiseksi kaikki tutkimushenkilöt pitävät tupakointipäiväkirjaa, johon kirjataan päivittäin poltettujen savukkeiden ja käytettyjen imeskelytablettien määrä. Lisäksi raportoitua tupakointia/tupakoimattomuutta seurataan objektiivisella Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestillä (FTND).

2.3.3.1. Tupakointipäiväkirja

Tupakointipäiväkirjan (LIITE 3) avulla saadaan arvokasta tietoa tutkimushenkilöiden tupakointitavoista, ja sen tarkoituksena on myös helpottaa valmistautumista tupakoinnin lopettamiseen. Tupakointipäiväkirja täytetään päivittäin joko online-ympäristössä tai mobiili-sovelluksena, ja siinä rekisteröidään kunakin päivänä poltettujen savukkeiden kokonaismäärä. Lisäksi viikoittain ja kuukausittain vastataan muutamiin tarkentaviin kysymyksiin mm. muiden vieroitusmenetelmien käytöstä, tupakoinnissa tapahtuvista muutoksista, sen aiheuttamista tuntemuksista sekä kokeen aikana havaituista mahdollisista haittavaikutuksista.

Tupakointipäiväkirjoja seurataan reaaliaikaisesti, jotta tutkimusasetelman noudattamista voidaan seurata ja kirjata mahdolliset lopetuspäivämäärät, sekä poikkeamat tutkimusasetelmasta (mm. muiden vieroitusmenetelmien käyttö).

2.3.3.2. Fagerströmin nikotiiniriippuvuustesti

Fagerströmin nikotiiniriippuvuustesti (FTND) on alun perin otettu käyttöön vuonna 1978 ja viimeisin versio perustuu kuuteen kysymykseen, joilla kartoitetaan tupakointitottumuksia.49 Testi on validoitu useissa tutkimuksissa, ja vaikka se ei korreloi tupakoinnin biokemiallisten markkereiden kanssa, se on arvokas psyykkisen nikotiiniriippuvuuden seurannassa. Yhdistettynä tupakointipäiväkirjaan sen uskotaan parantavan Acetium imeskelytabletin tehon objektiivista arviointia.

2.3.4. Tutkimuksen päätetapahtumat

2.3.4.1. Tutkimusasetelman noudattaminen

Tutkimusasetelman (kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus) takia tutkimuksen päätetapahtumat voidaan arvioida vasta kun satunnaistamiskoodi avataan. Koodi avataan kuuden kuukauden intervention päätyttyä kaikilta tutkimushenkilöiltä.

Koska tutkimusasetelma on suhteellisen monimutkainen, on odotettavissa, että molemmissa ryhmissä on kohtalaisesti tutkimushenkilöitä, jotka keskeyttävät tutkimuksen, eivät noudata tutkimusasetelmaa tunnollisesti tai keskeyttävät tutkimuksen muista syistä. Sen takia on todennäköistä, että lopulliset tilastoanalyysit tehdään erikseen kahdelle eri ryhmälle: 1) protokollan mukaisesti (PP, Per Protocol) ja 2) muuttuneen hoitoaikeen mukaisesti (mITT, modified intention-to-treat). Ensimmäinen ryhmä sisältää kaikki tutkimushenkilöt (molemmista ryhmistä), jotka ovat noudattaneet tutkimusprotokollaa ilman merkittäviä rikkomuksia i) tutkimustuotteen käytön ja ii) seurantatietojen kirjaamisen suhteen (ks. 2.3.3). Jälkimmäiseen ryhmään kuuluvat kaikki ne tutkimushenkilöt, jotka eivät välttämättä täysin noudattaneet tutkimusprotokollaa, mutta jotka ovat jatkaneet tutkimusta vähintään 4 kuukautta (4 täytettyä päiväkirjaa).

2.3.4.2. Ensisijaiset päätetapahtumat

Tutkimuksella on useita mahdollisia päätetapahtumia, koska aineisto on kerätty sekä objektiivisilla että (osittain) subjektiivisilla menetelmillä. Kaksi tyypillisesti kliinisissä tupakointitutkimuksissa käytettyä päätetapahtumaa ovat **tupakoimattomuuden kesto (PA, prolonged abstinence) ja tupakoimattomuus tietyllä hetkellä (PPA, point prevalence of abstinence).46** Sekä PA ja PPA ovat yleensä sidottuja i) seuranta-aikaan (joka jatkuu vaihtelevan ajanjakson kirjatun lopettamispäivän jälkeen), mutta ne voidaan sitoa myös ii) intervention loppuun tai iii) tulosten analysoimista edeltävään aikaan. PA, eli pitkittynyt tai jatkuva tupakoimattomuus, tarkoittaa lopetusyrityksen jälkeistä pidempään kestävää tupakoimattomuutta. Toisinaan tämä tarkoittaa koko ajanjaksoa lopetuspäivästä lähtien ja joskus se alkaa vaihtelevan pituisen totutteluvaiheen (grace period) jälkeen. PPA määritellään yleensä tupakoimattomuudeksi seurantapäivänä (tai muutamana päivänä ennen sitä).

Sekä PA:n että PPA:n käytölle löytyy kannatusta kirjallisuudesta.46 PA:n käytön suurimmat hyödyt ovat, että se on a) vakaampi, b) parempi elinikäisen lopettamisen mittari, c) parempi terveyshyötyjen mittari ja d) läheisemmin yhteydessä interventioon kuin PPA. PPA:n käytön suurimmat hyödyt puolestaan ovat, että siinä on a) vähemmän muistin aiheuttamaa harhaa, b) vähemmän vaihtelua puuttuvien tietojen takia ja c) se pystyy havaitsemaan myöhemmän lopettamisen. Vaikka nämä menetelmät korreloivat läheisesti, niiden tulokset antavat hieman erilaisia arvioita lopettaneiden määrästä​​, ja tästä syystä tuoreimmat meta-analyysit suosittelevat käyttämään sekä PA:ta että PPA:tä kaikissa tupakoinnin lopettamiseen tähtäävissä interventiotutkimuksissa.46

2.3.4.3. Sijaismuuttujat

Näiden kahden ensisijaisen päätetapahtuman lisäksi voidaan FTND-pisteitä arvioida päätetapahtumana, jota voidaan pitää PA:n ja PPA:n sijaismuuttujana. FTND on psykologisen nikotiiniriippuvuuden mitta. Kun FTND-kysely tehdään toistuvasti seuranta-aikana, näiden muuttujien arvot eivät ole toisistaan riippumattomia, vaan liittyvät toisiinsa ja sopivat näin ollen erityisen hyvin yksilönsisäinen vaihtelun mittareiksi pitkittäistutkimuksen aikana. FTND-pisteitä voidaan pitää PA:n ja PPA:n sijaismuuttujina, mikä puolestaan on PA:n ja PPA:n rekisteröimisen perusedellytys. Kun aineisto tallennetaan paneeli-muodossa, molempia voidaan käyttää sijaismuuttujina esimerkiksi monimuuttujamalleissa (GEE, Panel Poisson). Näin voidaan arvioida l-kysteiiniä sisältäviä imeskelytabletteja itsenäisenä tupakoinnin lopettamisen (PA, PPA) tai sen sijaismuuttujien (FTND) ennustajana.

2.3.5. Tulosten tilastollinen käsittely

Kaikki tilastolliset analyysit tehdään SPSS 23.0.0.2 for Windows (IBM, NY, USA) ja STATA/SE 14.1 (STATA Corp., Texas, USAt) -tilasto-ohjelmilla. Kuvailevat tilastoanalyysit tehdään rutiinimenetelmien mukaisesti. Frekvenssitaulukot analysoidaan χ2-testillä, todennäköisyyssuhteella (LR, likelihood ratio) tai Fisherin tarkalla testillä kategoriselle muuttujalle. Erot jatkuvien muuttujien keskiarvoissa analysoidaan vastaavasti ei-parametrisilla (Mann-Whitney tai Kruskal-Wallis) kahden tai useamman ​​riippumattoman muuttujan testeillä. On olemassa erilaisia ​​tapoja arvioida tutkimuksen ensisijaisia (ja toissijaisia) päätetapahtumia. Yksinkertaisin on laskea Acetium-ryhmän PA:n ja PPA:n riskisuhteet lumeryhmään verrattuna perinteisillä yhden muuttujan regressiomalleilla, joissa tulokset ilmaistaan ​​korjaamattomalla (crude) riskisuhteella (OR, odds ratio) 95 %:n luottamusvälillä (95 % CI).

Lopettamiseen kulunutta aikaa (TTQ, time to quit) eri ryhmissä voidaan verrata elinaikataulutekniikoilla, esimerkiksi yhden muuttujan elinaika-analyysillä (Kaplan-Meier) käyttäen lopetuspäivää tapahtumana ja vertaamalla ryhmiä log-rank -testillä (Mantel-Cox). Samaa lähestymistapaa käyttäen voidaan laskea ryhmien välinen tupakoimattomuuden keston (AT; abstinence time) ero. Acetiumiin yhdistettävän tupakoinnin lopettamisen yhteys käytettyyn Acetium-annokseen voidaan analysoida (jos tarpeen) Coxin suhteellisen vaaran mallilla (yhdellä muuttujalla), missä Acetium imeskelytabletit käsitellään jatkuvana muuttujana (eli käytettyjen imeskelytablettien määrä lopettamiseen asti).

Acetiumin teho lumeeseen verrattuna voidaan mallintaa myös tapahtumien (events) eroa mittaavilla regressiotekniikoilla, kuten Poissonin regressiolla, käyttämällä ensimmäistä lopetuskertaa (pysyvä tai ei) päätetapahtumana. Siinä tapauksessa lopettamiset ilmaistaan tapahtumina per kokonaisriskiaika (kk), ja Acetium- ja lumeryhmää verrataan tapahtumien ilmaantumissuhteen (IRR, incidence rate ratio) avulla. Kun sitä sovelletaan paneeli-muodossa tallennettuun tiedostoon (Panel Poisson), voidaan kontrolloida myös yksityisen koehenkilön muuttujien vaihtelu eri seurantakäynneillä, mikä on selvä etu tämän tyyppisessä pitkittäistutkimuksessa. Samantapaisella paneeliaineistoon perustuvalla lähestymistavalla, esimerkiksi GEE-mallintamisella (generalized estimating equation), voidaan arvioida Acetiumin tehoa lopettamisen pysyvyyteen, käyttäen jokaisella seurantakäynnillä kirjattua PPA:ta (tupakoimattomuus kyllä/ei) muuttujana.

Jotta Acetium-imeskelytablettien roolia itsenäisenä tupakoinnin lopettamisen selittävänä tekijänä voitaisiin arvioida, kaikki edellä mainitut analyysit (logistinen regressio, Coxin suhteellisen vaaran regressio, Panel Poisson, GEE) toistetaan monimuuttujamalleissa, huomioiden mahdolliset sekoittavat tekijät, kuten ikä, sukupuoli, alkoholin käyttö, askivuodet, edelliset interventiot jne. Lisäksi tässä tutkimuksessa kokeillaan täysin uutta lähestymistapaa mallintaa tupakoinnin lopettamisen monimutkainen prosessi (ks. 2.3.5.1).

2.3.5.1. Tupakoinnin lopettamisen mallintaminen kilpailevien riskien mallilla

Tämän tyyppinen tupakoinnin lopettamisen interventiotutkimus on monimutkaisempi kuin jos tuloksena olisi pelkkä binomiaalinen lopettanut/ei-lopettanut -tulos. Tarkkaan mallinnettuna voidaan ennakoida, **että Acetium-interventiossa voidaan havaita useita keskenään kilpailevia päätetapahtumia: i) ei lainkaan vaikutusta (=tupakointi jatkuu muuttumattomana lähtötasoon verrattuna), ii) lopettaminen (=tupakoinnin lopettaminen lopetuspäivämäärän jälkeen joko totutteluvaiheen jälkeen tai ilman), iii) uudelleen aloittaminen (=tupakoinnin lopettaminen joksikin aikaa, mutta aloittaminen uudelleen) ja iv) tupakoinnin vähentäminen (=päivittäin poltettujen savukkeiden määrä vähentynyt tutkimuksen päättyessä).**

Tämän monimutkaisen aineiston mallintamiseen päätettiin käyttää toista menetelmää, ottaen huomioon, että i) pitkittäistutkimuksen koko aineisto voitaisiin hyödyntää, ii) seurantakäyntien toistuvien mittausten riippuvuus huomioidaan ja iii) useita mahdollisia päätetapahtumia (ei muutosta, lopettaminen, uudelleen aloittaminen, vähentäminen) käsitellään yhdellä tilastollisella mallilla. Kaikki nämä edellytykset täyttyvät **kilpailevien riskien regressiomallissa**47,48, jota käytetään tässä tutkimuksessa arvioimaan Acetiumin (ja muiden rinnakkaismuuttujien) vaikutusta näihin kilpaileviin riskeihin.

2.3.5.2. Tilastollisen voiman laskeminen

Aiemmin toteutetussa vastaavassa AL-SMOQUIT-tutkimuksessa (DNo: 288/13/03/00/13; 5.11.2013 ) tilastollisen voiman laskeminen perustui osin konservatiivisiin estimaatteihin lumeen tehosta (erityisesti PP-ryhmässä) sekä oletukseen 10%:n todellisesta erosta tutkimusryhmien välillä (PP ja mITT ryhmät huomioiden) vaikutustasolla 10-20%. Lumeen teho PP-ryhmässä oli kuitenkin huomattavasti arvioitua suurempi (>30%) ja ero Acetium-valmisteeseen oli >11%, kun taas mITT-ryhmässä lumeen vaikutus jäi alle 10%:n ja ryhmien välinen ero oli vain reilut 5%, jolloin tutkimuksen otoskoko (n=423) oli liian pieni riittävän tilastollisen voiman saavuttamiseksi. Tästä johtuen tämän AL-SMOQUIT-2 tutkimuksen tilastollinen voima on nyt laskettu uudelleen, käyttäen lähtökohtana AL-SMOQUIT tutkimuksen todellisia vaikutuseroja Acetium- ja lumeryhmien välillä.

Käyttämällä kahden toisistaan riippumattoman ryhmän (Acetium/Lume) osamäärätestiä (two independent samples proportion test; likelihood-ratio muunnos) )(STATA SE 14.2), jossa verrataan lopettaneiden osuutta Acetium- (17.9%) ja lumeryhmissä (12.8%), hyväksyttävän tilastollisen voiman (tyypin II virhe 0.80, tyypin I virhe 0.05) saavuttamiseksi tarvitaan **molempiin ryhmiin 782 tutkittavaa** (totaali n=1.564). Mikäli käytetään aiemman tutkimuksen antamia tuloksia pelkästään PP ryhmässä (42.9% vs. 31.1%), riittävä tilastollinen voima saavutetaan, kun molemmissa ryhmissä on 262 henkilöä (totaali n=524). Vastaavasti mITT ryhmässä (aiemmat tulokset 13.5% vs. 7.4%), riittävän voiman saavuttamiseen tarvitaan 390 henkilöä per ryhmä (totaali n=780). Koska kuitenkaan ei ole olemassa keinoa etukäteen arvioida, kuinka suuri osuus tutkittavista noudattaa tutkimussuunnitelmaa PP-kriteerien mukaisesti ja kuinka suuri osa siirtyy mITT-ryhmään, tutkimuksen otoskoko on laskettava yhteisesti molemmat ryhmät huomioiden. Tämän mukaisesti valittu otoskoko (**vähintään 1.800** henkilöä) kahteen yhtä suureen ryhmään satunnaistettuna omaa riittävän tilastollisen voiman osoittamaan, että Acetium imeskelytabletin teho tupakoinnin lopettamisessa eroaa tilastollisesti merkittävästi lumevalmisteesta, mikäli vaikutusten ero AL-SMOQUIT-2 tutkimuksessa on vähintään yhtä suuri (5.1%) kuin aiemmin toteutetussa AL-SMOQUIT tutkimuksessa. Tilastollinen voima (tyypin II virhe) tässä asetelmassa on 85.3%, ja se sallii vaikutusten eron pienenemisen tasolle 4.8%.

1. **TUTKIMUKSEN TOTEUTUS JA AIKATAULU**

Biohit Oyj on päättänyt toteuttaa tutkimuksen yhteistyössä tutkimusyritys Business Science Helsinki Oy:n (markkinointinimeltään Kuulas Helsinki) kanssa. Kuulas vastaa tutkimushenkilöiden rekrytoinnista, tiedonkeräyksestä ja elektronisen tiedonkeräysalustan hallinasta. Hankkeen kokonaiskestoksi on arvioitu kahdeksan kuukautta.

Tutkimuksen päätyttyä kaikki ne tutkittavat, jotka eivät ole päässeet eroon tupakasta, ohjataan toiseen hoitoon. Tämä toteutetaan kunkin tutkittavan omaehtoisuuden pohjalta siten, että hoitoon ohjauksen apuvälineenä käytetään Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen julkaisemaa Käypä hoito-suositusta: Tupakkariippuvuus ja tupakasta vieroitus (Päivitetty 19.1.2012). Tämä dokumentti: hoi40020 (040.20), toimitetaan tutkimuksen päättyessä kaikille, jotka eivät ole pystyneet lopettamaan tupakointia, kehottaen jokaista valitsemaan itselleen parhaiten sopivan vaihtoehtoisen tavan pyrkiä eroon tupakoinnista. Vaihtoehtoisen hoidon kustannuksista jokainen vastaa kuitenkin itse.

1. **PROJEKTIN KULUT**

Tutkimushankkeelle on sovittu kokonaisbudjetti. Se on esitetty Liitteessä 9.

**LÄHTEET**

1. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994). Mortality in relation to smoking: 40 years’ observations on male British doctors. Br Med J 309:901–911.
2. Mackay JL (2001). The Tobacco Atlas. Geneva: World Health Organization.
3. Samet JM, Yoon SY (2001). Woman and the tobacco epidemic: challenges for the 21st century. Geneva: World Health Organization.
4. Guide to quitting smoking. American Cancer Society. [http://www.cancer.org/docroot/ ped/content/ped\_10\_13x\_guide\_for\_quitting\_smoking](http://www.cancer.org/docroot/%20ped/content/ped_10_13x_guide_for_quitting_smoking). Retrieved 15.2.2013.
5. Chapman S, MacKenzie R (2010). The global research neglect of unassisted smoking cessation: causes and consequences. PLoS Medicine 7(2): e1000216. doi:10.1371/journal.pmed.1000216.
6. Benowitz NL (2010). Nicotine addiction. N Engl J Med 362: 2295–303.
7. Abstinent Smokers' Nicotinic Receptors Take More Than a Month to Normalize. <http://www.drugabuse.gov/news-events/nida-notes/2009/10/abstinent-smokers-nicotinic-receptors-take-more-than-month-to-normalize>.
8. Cao J, Belluzzi JD, Loughlin SE, Keyler DE, Pentel PR, Leslie FM. (2007) Acetaldehyde, a major constituent of tobacco smoke, enhances behavioral, endocrine, and neuronal responses to nicotine in adolescent and adult rats. Neuropsychopharmacol 32:2025-2035.
9. Lemmens V, Oenema A, Klepp KI, Brug J (2008). Effectiveness of smoking cessation interventions among adults: a systematic review of reviews. Eur J Cancer Prev 17:535–544.
10. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al (2008). Clinical practice guideline: treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating\_tobacco\_use08.pdf. Retrieved 16.2.2013.
11. Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, Giovino GA, Hatziandreu EJ, Newcomb PA, Surawicz TS, Davis RM (1990). Methods used to quit smoking in the United States. Do cessation programs help? JAMA 263: 2760–2765.
12. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W (1995). Quitting smoking: estimation by meta-analysis of the rate of unaided smoking cessation. Aust J Public Health 19: 129–131.
13. Papadakis S, McDonald P, Mullen KA, Reid R, Skulsky K, Pipe A (2010). Strategies to increase the delivery of smoking cessation treatments in primary care settings: a systematic review and meta-analysis. Prev Med 51: 199–213.
14. Bittoun R. (2008). Carbon monoxide meter: The essential clinical tool- the ‘stethoscope"-of smoking cessation. J Smoking Cessat 3; 69-70.
15. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Nicholas W, Parker G, and van Vunakis H. (1984). Controlled trial of three different anti-smoking interventions in general practice. Brit Med J 288;1499-1503.
16. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T (2008). In: Stead, Lindsay F. ed. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev (1):CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub3.
17. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2007). Hughes, John R. ed. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev (1): CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub3.
18. Etter JF, Lukas RJ, Benowitz NL, West R, Dresler CM (2008). Cytisine for smoking cessation: a research agenda. Drug Alcohol Depend 92: 3–8. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.06.017.
19. Pfizer Canada Inc. (2010). Product monograph. PrChampix (varenicline tartrate tablets). http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00010641. Retrieved 22.2.2013.
20. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ (2006). Effectiveness of smoking cessation therapies: a. BMC Public Health 6: 300. doi:10.1186/1471-2458-6-300.
21. Mills EJ, Wu P, Spurden D, Ebbert JO, Wilson K (2009). Efficacy of pharmacotherapies for short-term smoking abstinence: a systematic review and meta-analysis. Harm Reduct J 6:25. doi:10.1186/1477-7517-6-25.
22. Cahill K, Stead LF, Lancaster T (2011). In: Cahill, Kate. ed. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2(2): CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub5.http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab006103.html. Retrieved 25.2.2013.
23. Singh S, Loke Y, Spangler J, Furberg C (2011). Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. Can Med Assoc J (CMAJ) 183: 1359–66. doi:10.1503/cmaj.110218. <http://www.cmaj.ca/>content/early/ 2011/07/04/cmaj.110218. Retrieved 22.2.2013
24. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2007). Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev (1): CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub3. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000031.pub3/full>.
25. Joseph J (2010). Cut down to quit approach no better. Pharmacy News (Reed Business Information). <http://www.pharmacynews.com.au/article/Cut-down-to-quit-approach-no-better/514634.aspx>.
26. Secker-Walker RH, Gnich W, Platt S, Lancaster T (2002). In: Stead, Lindsay F. ed. Community interventions for reducing smoking among adults. Cochrane Database Syst Rev (3):CD001745. doi:10.1002/14651858.CD001745. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001745.html>.
27. E-Cigarette-An Excellent Substitute to Tobacco Cigarettes. AbsolutelyeCigs.com (2012). http://www.absolutelyecigs.com/blog/e-cigarette-excellent-subsitute-tobacco-cigarettes/. Retrieved 26.2.2013.
28. Marketers of electronic cigarettes should halt unproved therapy claims. World Health Organization. 2008-09-19. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/> 2008/pr34/en/index.html. Retrieved 26.2.2013.
29. Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF (2010). In: Barnes, Jo. ed. Hypnotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev (10):CD001008. doi:10.1002/14651858.CD001008.pub2. <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001008.html>.
30. Carmody TP, Duncan C, Simon JA, Solkowitz S, Huggins J, Lee S, Delucchi K (2008). Hypnosis for smoking cessation: a randomized trial. Nicotine Tob Res 10(5):811–818.
31. FDA Poisonous Plant Database. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/Plantox/Detail.CFM?ID=21006>.
32. Hoffmann D, Hecht S (1990). Advances in tobacco carcinogenesis. In: Cooper CS, Grover P, editors. Handbook of experimental pharmacology. Heidelberg: Springer Verlag; pp. 63–102.
33. Hoffmann D, Hoffmann I (1997). The changing cigarette, 1950–1995. J Toxicol Environ Health 50:307–364.
34. Salaspuro M (2009). Acetaldehyde as a common denominator and cumulative carcinogen in digestive tract cancers. Scand J Gastroenterol 24:1–15.
35. Salaspuro V, Salaspuro M (2004). Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. Int J Cancer 111:480 –483.
36. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V (2009). WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol 10(11): 1033-1034.
37. Sprince H, Parker C, Smith CJ, Gonzales L (1975). Protective action of ascorbic acid and sulfur compounds against acetaldehyde toxicity: implications in alcoholism and smoking. Agents Actions 5:164–73.
38. Linderborg K, Marvola T, Marvola M, Salaspuro M, Färkkilä M, Väkeväinen S (2011). Reducing carcinogenic acetaldehyde exposure in the achlorhydric stomach with cysteine. Alcohol Clin Exp Res, Vol 35, No 3, 2011: pp 516–522.
39. Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne L, Marvola M, Salaspuro M (2002). Removal of acetaldehyde from saliva by a slow-release buccal tablet of L-cysteine. Int J Cancer 97:361–364.
40. Salaspuro VJ, Hietala JM, Marvola ML, Salaspuro MP (2006). Eliminating carcinogenic acetaldehyde by cysteine from saliva during smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15: 146-149.
41. Belluzzi JD, Wang R, Leslie FM (2005). Acetaldehyde enhances acquisition of nicotine self-administration in adolescent rats. Neuropsychopharmacol 30:705–712.
42. Quertemont E, Tambour S, Tirelli E (2005). The role of acetaldehyde in the neurobehavioral effects of ethanol: a comprehensive review of animal studies. Prog Neurobiol 75:247–274.
43. Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JG (2007). Role of acetaldehyde in tobacco smoke addiction. Eur Neuropsychopharmacol 17:627-636.
44. Airaksinen MM, Kari I (1981). Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part I: Occurrence, origin and metabolism. Med Biol 59:21-34.
45. Herraiz T, Guillén H, Arán VJ (2008). Oxidative metabolism of the bioactive and naturally occurring beta-carboline alkaloids, norharman and harman, by human cytochrome P450 enzymes. Chem Res Toxicol 21:2172-2180.
46. Hughes JR, Carpenter MJ, Naud S (2010). Do point prevalence and prolonged abstinence measures produce similar results in smoking cessation studies? A systematic review. Nicotine & Tobacco Research, 12:756-762.
47. Fine JP, Gray RJ (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc 94: 496-507.
48. Putter H, Fiocco M, Geskus RB (2007). Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. Stat Med 26:2389-2398.
49. Heatherton TF, Kozlowskı LT, Frecker RC, Fagerstrom KO (1991). The Fagerstrom test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 86:1119-1127.
50. Rommelspacher, H., Meier-Henco,M., Smolka, M., Kloft, C., 2002. The levels of norharman are high enough after smoking to affect monoamineoxidase B in platelets. Eur. J. Pharmacol. 441, 115–125.

**LIITE 1 TAUSTATIETOLOMAKE Tutkimusnumero\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Haastattelupäivämäärä | Pv: | | | Kk: | | | | | | | V: | | | | | | |
| Ikä |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sukupuoli | Nainen: | | | | | | | | | Mies: | | | | | | | |
| Koulutusaste | 1. Peruskoulu | | | | | 2. Ammattikoulu | | | | | | | 3. Ylioppilas | | | | |
| 4. Opistotason tutkinto | | | | | 5. Korkeakoulu | | | | | | | | | | | |
| **Alkoholinkäyttö:** |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Yleisin alkoholijuoma | Olut: | Viini: | | | | | | Liköörit: | | | | Väkevät: | | | | | Muu: |
| Viikoittainen kulutus (annosta/viikko) |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **Tupakointi:** |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tupakoinnin aloitusikä |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Onko tupakointi jatkunut siitä asti yhtäjaksoisesti? | Kyllä: | | | | | | | | | Ei: | | | | | | | |
| Jos ei, arvioi kuinka monta vuotta olette yhteensä polttanut säännöllisesti? |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Päivittäin poltettujen savukkeiden määrä |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sama määrä, kuinka monta vuotta? |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Muutos päivittäin poltettujen savukkeiden määrässä (alusta lähtien) | Vähentynyt: | | | | | | Vakio: | | | | | | | Lisääntynyt: | | | |
| Tupakointi perheessä | Puoliso: | | Vanhemmat: | | | | | | | Sisarukset: | | | | | | Lapset: | |
| **Tiedot aikaisemmista lopetusyrityksistä:** |  | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aikaisemmat lopetusyritykset | Ei: | | | | Kyllä: | | | | | | Montako?: | | | | | | |
| Aika edellisestä lopetusyrityksestä | Kuukautta: | | | | | | | | | Vuotta: | | | | | | | |
| Pisin yhtäjaksoinen aika tupakoimatta | Päivää: | | Viikkoa: | | | | | | Kuukautta: | | | | | | Vuotta: | | |
| Oletteko käyttäneet muita tupakoinnin lopettamiseen pyrkiviä menetelmiä? | Kyllä: | | | | | | Ei: | | | | | | | | | | |
| Jos kyllä, mitä? | 1. Nikotiinikorvaushoito: | | | | 2. Sähkösavuke | | | | | | | 3. Reseptilääke | | | | | |
| 4. Ammattihenkilön antama ohjaus | | | | 5. Muu, mikä? | | | | | | | | | | | | |

**LIITE 2:**  **FagerströmIN nikotiiniriippuvuustesti (FTND):**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| TUTKIMUSNUMERO: | Pv: | Kk: | V: |

**Tämä testi mittaa, kuinka riippuvainen olet nikotiinista!**

**1. Kuinka pian heräämisen jälkeen poltat ensimmäisen savukkeen?**

[ ] Viiden minuutin kuluessa 3 p

[ ] 6-30 minuutin kuluessa 2 p

[ ] 31-60 minuutin kuluessa 1 p

[ ] 60 minuutin jälkeen 0 p

**2. Onko sinun vaikeaa olla tupakoimatta tiloissa, joissa se on kiellettyä (ravintolat, marketit, kirjastot, elokuvat)?**

[ ] Ei 0 p

[ ] Kyllä 1 p

**3. Mistä tupakointikerrasta sinun olisi vaikeinta luopua?**

[ ] Aamun ensimmäisestä 1 p

[ ] Jostain muusta 0 p

**4. Kuinka monta savuketta poltat vuorokaudessa?**

[ ] 1 - 10 0 p

[ ] 11 – 20 1 p

[ ] 21 – 30 2 p

[ ] 31 tai enemmän 3 p

**5. Poltatko aamun ensimmäisinä tunteina enemmän kuin loppupäivän aikana?**

[ ] En 0 p

[ ] Kyllä 1 p

**6. Tupakoitko myös, jos olet niin sairas, että joudut olemaan vuoteessa suurimman osan päivää?**

[ ] En 0 p

[ ] Kyllä 1 p

Fagerströmin nikotiiniriippuvuustestin (FTND) pisteytyksessä annetaan kolmelle kyllä/ei -vastaukselle pisteet 0 (ei) ja 1 (kyllä). Kolmesta monivalintakysymyksestä voi saada pisteitä 0-3. Pisteet lasketaan yhteen ja kyselyn yhteispistemäärä on välillä 0-10.

**Nikotiiniriippuvuuden luokittelu**:

0-2: Erittäin vähäinen riippuvuus

3-4: Vähäinen riippuvuus

5: Kohtalainen riippuvuus

6-7: Voimakas riippuvuus

8-10: Erittäin voimakas riippuvuus

**LIITE 3**. **TUPAKOINTIPÄIVÄKIRJA** Tutkimusnumero:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Päivämäärä** | **Kuinka monta savuketta poltin?** | **Kuinka monta imeskelytablettia käytin?** |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Kerran viikossa vastattavat kysymykset:**

Oletteko käyttäneet muita tupakoinnin lopettamiseen pyrkiviä menetelmiä?

Jos kyllä, mitä?

1. Nikotiinikorvaushoito

2. Sähkösavuke

3. Reseptilääke

4. Ammattihenkilön antama ohjaus

5. Muu, mikä?\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Kerran kuukaudessa vastattavat kysymykset:**

Onko tutkimuksen aikana ilmennyt uusia oireita tai vaivoja, jotka yhdistätte tutkimusvalmisteen käyttöön? (Kyllä/Ei)

Jos kyllä, mitä oireita havaitsitte?\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Oireiden intensiivisyys:

1. Lievä

2. Keskivaikea

3. Vaikea

Ovatko tupakointitottumuksenne ennallaan (Kyllä/Ei)?

Ovatko tuntemuksenne tupakoinnista ennallaan (Kyllä/Ei)?

Kuvaile tupakoinnista saatavaa nautinnon astetta asteikolla 1−10: