

**Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van rookstop, gevolgd door de Transparantiefiche van juni 2008.**

## **Rookstop**

Zoekdatum tot 15 maart 2015

### **Niet-medicamenteuze behandeling**

Een pragmatische studie onderzocht het effect op rookstop door middel van een **proactieve benadering**. Rokers (ook rokers zonder rookstopwens) werden benaderd via email gevolgd door een telefonische gesprek over motivatie en informatie, gecombineerd met gemakkelijke toegang tot rookstop behandeling (telefonische of persoonlijke begeleiding). Deze proactieve aanpak werd vergeleken met een gebruikelijke behandeling (rookstopadvies tijdens een consult voor een andere aandoening gevolgd door niet-medicamenteuze of medicamenteuze behandeling)<sup>1</sup>. Primair eindpunt was rookstop 1 jaar na randomisatie en minimum 6 maanden abstinentie. In de proactieve groep bleek 30% van de rokers geïnteresseerd om te stoppen. De proactieve benadering is effectiever, namelijk 13,5% is gestopt met roken gedurende minimum zes maanden versus 10,9% in de groep met gebruikelijke behandeling.

Een Cochrane review ging het effect na van **geprinte zelfhulp interventies** bij rokers zonder rookstopwens<sup>2</sup>. Honderd personen moeten standaard geprinte zelfhulp krijgen om 1 persoon extra te laten stoppen met roken t.o.v. geen interventie. Indien vergeleken werd met een groep die een minimale interventie kreeg, was er geen significant verschil.

Gepersonaliseerde geprinte zelfhulp interventies hebben een groter effect versus standaard geprinte zelfhulp interventies (RR = 1,32; 95%-BI 1,09 tot 1,61), maar dit kan ook verklaard worden door het additionele contact dat de rokers hadden met een gezondheidsmedewerker om de individuele data te bekomen<sup>2</sup>.

Een *Cochrane review*<sup>a</sup> beoordeelt het effect van **lichaamsbeweging** op rookstop<sup>3</sup>. Vier van de twintig studies (n=187) kon een hogere abstinentiegraad op het einde van de behandeling aantonen versus controle. De andere studies konden geen effect aantonen, mogelijk door te kleine groepen en in zeven studies werd een trend waargenomen voor een hogere abstinentiegraad. Het uitvoeren van een meta-analyse was niet mogelijk vanwege de verschillende types en verschillende intensiteiten aan lichaamsbeweging.

- a) Een *Cochrane review* (N=20, n=5870) includeerde enkel studies met voldoende lange follow-up. Acht trials hadden minder dan 30 deelnemers per studiearm en slechts zeven studies waren voldoende groot om een significant verschil aan te kunnen tonen. Lichaamsbeweging in de meeste studies was gedefinieerd als cardiovasculaire lichaamsbeweging in groep en onder supervisie, aangevuld met oefeningen thuis. Eén studie (n=281) kan een randsignificantie aantonen voor een hogere abstinentiegraad na 12 maanden follow-up (11,9% versus 5,4%, RR = 2,19; 95%-BI 0,97 tot 4,96). Een tweede studie (n=233) toont een hogere

aandeel aan stoppers na 6 maanden follow-up in het voordeel van lichaamsbeweging gecombineerd met een rookstop programma versus controle met een verkort rookstop programma (RR = 2,81; 95%-BI 1,44 tot 5,49), maar niet versus controle met het volledige rookstop programma. Een derde studie (n=217) toonde een hogere abstinentiegraad aan na 3 maanden, maar niet na 12 maanden follow-up. Hogere levels van fysieke activiteit geven een hogere abstinentiegraad.

### **Medicamenteuze behandeling**

Een nieuwe *Cochrane Review* beoordeelt de **elektronische sigaret met nicotine**<sup>a,4</sup>. Gezien het beperkte aantal RCT's werden ook 11 cohort studies besproken.

In de vorige transparantiefiche werd reeds 1 RCT besproken die de e-sigaret met nicotine vergeleek met nicotinepleisters en met een placebo e-sigaret zonder nicotine. Deze studie werd in de *Cochrane Review* samen met nog 1 andere RCT opgenomen in een meta-analyse. Het gebruik van de e-sigaret met nicotine geeft een grotere kans om na 6 maanden gestopt te zijn met roken dan een placebo e-sigaret zonder nicotine (9% versus 4%, 2 RCT's met 662 patiënten). Met de e-sigaret met nicotine kan 36% van de deelnemers het roken van gewone sigaretten na zes maanden met minstens de helft verminderen, tegenover 27% met de placebo e-sigaret.

De RCT die de e-sigaret met nicotine vergeleek met nicotinepleisters werd reeds besproken in de vorige update van de transparantiefiche. Er was geen verschil voor het eindpunt rookstop na zes maanden, maar met de e-sigaret met nicotine hadden meer deelnemers het roken van gewone sigaretten verminderd.

Ongewenste effecten verschilden niet tussen de e-sigaret met nicotine en de placebo e-sigaret of de nicotinepleister. In 6 kleine cohortstudies bleek irritatie van mond en keel het frequentst gerapporteerde ongewenste effect van de e-sigaret met nicotine.

Gezien de huidige gegevens beperkt zijn, oordelen de auteurs dat meer studies nodig zijn om de werkzaamheid en veiligheid van de e-sigaret met nicotine beter in te schatten.

De *Cochrane review* bespreekt een vroeg model van e-sigaret, gezien de evolutie en de veelheid van producten op de markt is er nood aan onderzoek met nieuwere modellen.

- a) Twee RCT's vergeleken de e-sigaret met nicotine met een placebo e-sigaret bij 662 personen. 1 studie rekruteerde rokers die niet van plan waren te stoppen met roken. Beide studies gebruikten een vroeg model van e-sigaret met laag nicotinegehalte. Na 6 maanden was 9% van de e-sigaret gebruikers gestopt met roken, tegenover 4% van de placebo e-sigaret gebruikers (RR 2,29; 95%-BI 1,05 tot 4,96). Het gebruik van de gewone sigaret daalde met minstens de helft bij 36% van de e-sigaret gebruikers, tegenover 27% van de placebo e-sigaret gebruikers (RR 1,31; 95%-BI 1,02 tot 1,68).

- b) 1 RCT vergeleek de e-sigaret met nicotine met een nicotinepleister. Zie update 2014.
- c) 11 kleine cohortstudies gaven informatie over de werkzaamheid of veiligheid van de e-sigaret met nicotine. De populaties in deze studies verschilden sterk op vlak van motivatie en context (bv. psychiatrisch ziekenhuis, rookstopkliniek, jongvolwassenen met zelfgerapporteerd gebruik van de e-sigaret, ...). Abstinentie na 12 maanden gebruik van de e-sigaret met nicotine varieerde van 10% tot 46%. De meest gerapporteerde ongewenste effecten in 6 cohortstudies waren irritatie van mond en keel.

Verschillende studies tonen aan dat de e-sigaret eigenlijk geen aanleiding geeft tot stoppen met roken, maar wel het aantal sigaretten per dag kan verminderen. Het gezondheidsvoordeel van rookstop is bewezen, maar het gezondheidsvoordeel van reductie van het aantal sigaretten blijft echter onduidelijk.<sup>5-7</sup>

Lange termijn gegevens over de veiligheid van de e-sigaret ontbreken. Een FDA analyse kon sporen van het kankerverwekkende nitrosamine detecteren in de nicotine-bevattende vloeistof van de e-sigaret. De vloeistof kan ook sporen bevatten van zware metalen door contact van de vloeistof met het verhittingselement. Door het gebruik van de e-sigaret worden ook fijne stofdeeltjes geïnhaleerd die gelijkaardig zijn aan die van conventionele sigaretten. Sommige e-sigaretten bevatten smaakmakers die gebruikt worden in de voedingsindustrie maar niet getest zijn op veiligheid wanneer ze geïnhaleerd worden<sup>5-7</sup>.

Sinds het gebruik van de e-sigaret worden in de USA meer meldingen van **nicotine overdosering** geregistreerd met blootstelling door inhalatie, oogcontact of contact met de huid of orale inname<sup>8, 9</sup>. Ongeveer 95% van de meldingen over e-sigaretten betrof kinderen vanaf 5 jaar. Bij kinderen waren er voornamelijk meldingen van orale inname van de nicotine oplossing met symptomen als braken, diarree, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie en ataxie<sup>8</sup>, in extreme gevallen neuromusculaire blokkade, ademhalingsmoeilijkheden, stuiptrekkingen en dood.

Volgens een nieuwe Europese richtlijn vallen e-sigaretten met nicotine concentratie tot 20 mg/ml onder tabaksproducten. E-sigaretten met een hogere nicotine concentratie worden behandeld als medische hulpmiddelen. De nieuwe richtlijn voorziet ook in additionele regels waarbij de verpakking informatie moet vermelden over ingrediënten, emissie en nicotine opname<sup>5, 6</sup>. Door de vele mogelijkheden wat betreft smaak en vorm valt de e-sigaret in de smaak bij jongeren, waardoor het gevaar bestaat dat roken weer als hip wordt aanzien. De noodzaak ontstaat om ook regulering te voorzien wat betreft het gebruik van de e-sigaret in openbare plaatsen en restaurants. De e-sigaret wordt vaak gepromoot als veiliger dan de e-sigaret. Het blijft dan ook noodzaak om gebruikers te waarschuwen voor de veiligheid<sup>7</sup>.

Het heeft geen zin om de **dosis te verhogen** bij patiënten die bij het starten van **varenicline** niet lijken te reageren op een standaarddosis<sup>a, 10, 11</sup>. Optitreren van varenicline van 2x1mg/d naar maximum 5mg/d in de

periode vóór de geplande stopdatum, leidde niet tot een hogere abstinente graad: na 12 weken was 26% van de rokers die varenicline kregen volledig gestopt, versus 23% in de placebogroep. Slechts 60% van de deelnemers kon worden opgevolgd tot de voorziene 12 weken. De grootte van deze studie was onvoldoende om eventuele kleine, maar mogelijk klinisch relevante verschillen op te sporen. De huidige resultaten suggereren echter niet dat een klinisch relevant effect aanwezig zou zijn<sup>11</sup>.

- a) In deze RCT werden 503 rokers uit een rookstopkliniek, die gestart waren met varenicline (2x1mg), geëvalueerd na 12 dagen. 200 deelnemers die geen sterke nausea vertoonden, geen duidelijke vermindering van het genieten van het roken en minder dan 50% rookvermindering vertoonden, werden gerandomiseerd over twee groepen. 1 groep kreeg een graduele dosisverhoging met varenicline (verhoogd met 2x 0,5 mg om de 2 dagen, tot max. 5 mg), de andere groep kreeg een optitreringsschema met placebotabletten. De stopdatum was voorzien na 21 dagen varenicline. De dosisverhoging had geen effect op de graad van abstinentie 1 week na de stopdatum, evenmin na 4 weken en na 12 weken (abstinentie na 12 weken: 26% met ophoging varenicline versus 23% met placebo-ophoging,  $p=0,61$ ). Nausea (80% versus 18%) en braken (36% versus 3%) waren frequenter met de varenicline ophoging.

In de update van 2014 werd reeds een RCT besproken die de **combinatie van varenicline en bupropion** vergeleek met varenicline alleen. De meerwaarde van combinatietherapie op korte termijn bleef niet behouden op lange termijn (52 weken), behalve bij een subgroep zware rokers.<sup>12</sup>

Een nieuwe gerandomiseerde studie die **de associatie varenicline en bupropion** vergeleek met enkel varenicline werd uitgevoerd bij 221 personen die niet spontaan minder rookten met nicotinepleisters<sup>a</sup>, <sup>13, 14</sup>. Bij deze personen was de kans om volledig gestopt te zijn na 12 weken hoger met de associatie (40% versus 29% met enkel varenicline). In enkele subgroepanalyses die niet vooraf gepland waren (en waarvan de resultaten hierdoor minder betrouwbaar zijn) bleek de associatie werkzamer bij mannen, bij zware rokers en bij personen met een hoge nicotine-afhankelijkheid.

De rookstatus na 6 maanden werd niet gerapporteerd voor de volledige groep. In niet vooraf geplande subgroepanalyses was er na 6 maanden een voordeel van de associatie bij mannen en personen met hoge nicotine-afhankelijkheid.

Er werden geen verschillen in ongewenste effecten waargenomen tussen combinatietherapie en enkel varenicline.

Het voordeel op lange termijn van varenicline + bupropion blijft twijfelachtig. Studies die specifiek gericht zijn naar deze specifieke subgroepen zouden zinvol zijn.

- a) In een dubbelblinde RCT kregen 349 rokers een nicotinepleister gedurende 1 week. 222 personen die onvoldoende reageerden op de pleister (<50% vermindering van het aantal sigaretten) werden gerandomiseerd naar varenicline (max. 2x1 mg/d) + bupropion (max. 2x150mg/d) of varenicline + placebo gedurende 12 weken.

Na 12 weken was 40% van de personen uit de combinatiegroep volledig abstinente gedurende  $\geq 1$  maand versus 29% met enkel varenicline. Dit verschil was statistisch significant.

Er werden verschillende subgroepanalyses uitgevoerd waarvoor niet gestratificeerd werd bij randomisatie. In de subgroep mannen was combinatietherapie werkzaamere dan varenicline alleen (abstinentie 51% versus 20%). Een statistisch significant voordeel van de combinatietherapie zag men ook bij zware rokers ( $\geq 20$  sigaretten/dag; abstinentie 42% versus 24%) en bij personen met hoge nicotine-afhankelijkheid (Fagerströmscore  $> 5$ ; abstinentie 44% vs 18%). Succesvolle rookstop was geassocieerd met gewichtstoename (2,8 kg versus 1,0 kg,  $p < 0.001$ ). Ongewenste effecten bleken niet statistisch significant verschillend tussen beide groepen. Mogelijk was de steekproef te klein om verschillen adequaat te kunnen aantonen.

Na 6 maanden werd de rookstatus van de laatste week beoordeeld. De abstinentiegraad voor de volledige groep werd niet gerapporteerd maar beschreven als 'similar'. In subgroepanalyses was er een statistisch significant voordeel van combinatietherapie bij mannen (abstinentie 29% versus 11% met monotherapie), en bij personen met hoge nicotine-afhankelijkheid (abstinentie 29% versus 10% met monotherapie). Bij zware rokers was de abstinentie na 6 maanden hoger met combinatietherapie dan met varenicline alleen (25% versus 13%), maar het verschil was niet statistisch significant.

In een dubbelblinde gerandomiseerde studie bleek de **combinatie van varenicline en een nicotinepleister** werkzaamere dan enkel varenicline in het bereiken van rookstop bij 446 personen die 10 of meer sigaretten per dag roken<sup>a, 15, 16</sup>. Na 12 weken bleef 45% van de deelnemers met combinatietherapie rookvrij, tegenover 31% met enkel varenicline. Cijfers op 24 weken werden gerapporteerd, maar zijn niet betrouwbaar wegens te grote uitval.

De studie had onvoldoende *power* om ongewenste effecten te detecteren. Enkel huidreacties kwamen statistisch significant vaker voor met de combinatietherapie dan met varenicline + een placebopleister.

Aangezien een eerdere, kleinere studie geen statistisch significant effect kon aantonen met varenicline + nicotinepleister zijn meer studies nodig om de werkzaamheid na te gaan van deze combinatietherapie.

- a) Deze dubbelblinde RCT bestudeerde de werkzaamheid en de veiligheid van varenicline (max. 1mg 2x/d) en een nicotinepleister (15mg ged 16u/d) in vergelijking met varenicline en een placebopleister. 446 deelnemers, die het afgelopen jaar minstens 10 sigaretten per dag rookten, werden geïncludeerd. Vele comorbiditeiten bleken een reden tot exclusie. Varenicline werd gedurende 1 week opgetitreerd tot de geplande rookstopdatum. De nicotine- of placebopleister werd gestart 2 weken voor de geplande rookstopdatum. De behandeling werd voortgezet gedurende 12 weken en de proefpersonen werden opgevolgd tot 24 weken. Slechts 62,3% van de deelnemers kon worden opgevolgd tot 24 weken. Het primair eindpunt was abstinentie gedurende de 4 laatste weken van behandeling (week 9 tot 12).

Na 12 weken was volgens de *intention-to-treat*-analyse 44,6% van de personen met combinatietherapie continu abstinente, tegenover 31,3% van de personen die enkel varenicline namen (OR=1,77; 95%-BI 1,18 tot 2,66).

Na 24 weken bleek volgens een *per protocol* analyse in de combinatiegroep 32,9% langdurig abstinente (week 9 tot 24) tegenover 19,2% in de vareniclinegroep (OR=2,06; 95%-BI 1,33 tot 3,21). Op het moment van de meting na 24 weken was 43,5% in de combinatiegroep gestopt, tegenover 28,8% met enkel varenicline (OR= 1,9; 95%-BI 1,28 tot 2,84).

De auteurs doen ook een *multiple imputations* analyse uit, waarbij rookgedrag van personen die stoppen met de studie wordt geschat via een statistisch programma. Deze laatste analyse wordt door de auteurs als *post hoc* beschreven in het artikel. We kiezen ervoor om deze laatste cijfers niet te rapporteren.

De groep met combinatietherapie vertoonde vaker huidreacties (14,4%) dan de groep met varenicline en een placebopleister (7,8%,  $p = 0,03$ ). Andere ongewenste effecten verschilden niet statistisch significant tussen beide groepen, maar de auteurs vermelden zelf dat de studie onvoldoende power had om veiligheid en tolerabiliteit van de combinatietherapie adequaat te beoordelen.

Een open-label non-inferiority trial toont aan dat de **cytisine** (een partiële agonist van de nicotine-acetylcholinereceptor in het centrale zenuwstelsel zoals varenicline, niet geregistreerd in België) superieur is in vergelijking met nicotinevervangende therapie na 1 maand (40 versus 31% zelf-gerapporteerde continue abstinente graad) (primair eindpunt) en 6 maanden (22 versus 15% zelf-gerapporteerde continue abstinente graad) behandeling<sup>17</sup>. Beide behandelingsgroepen hadden toegang tot telefonische gedragstherapie. Ongewenste effecten kwamen vaker voor in de cytisine groep (nausea, braken en slaapproblemen). De resultaten van deze studie zijn toepasbaar in verschillende settings door de weinige exclusiecriteria, maar een editoriaal waarschuwt wel voor reporting bias<sup>18</sup>.

## Rookstopinterventies in bijzondere doelgroepen

### *Pre-operatieve rookstop*

Een *Cochrane review*<sup>a</sup> toont aan dat intensieve gedragstherapeutische ondersteuning (eventueel gecombineerd met nicotine vervangende therapie) vanaf 4 tot 8 weken voor de operatie een impact heeft op korte en lange termijn rookstop (12 maanden) en post-operatieve complicaties en wondgenezing<sup>19</sup>. Dit is echter gebaseerd op bewijs van gemiddelde kwaliteit (2 kleine studies met laag aantal patiënten per studie-arm) waardoor onduidelijkheid bestaat over de intensiteit en de duur van de gedragstherapie. Varenicline (1 studie) kon geen effect aantonen op pre-operatieve rookstop en post-operatieve complicaties, maar heeft wel een voordeel op lange termijn rookstop (12 maanden).

- a. Pre-operatieve rookstop met behulp van gedragstherapeutische ondersteuning (N=10) waarvan 8 studies gecombineerd met nicotine vervangende therapie verhoogt rookstop op korte termijn voor de operatie. Intensieve gedragstherapeutische ondersteuning (2 trials,  $n=210$ ,  $RR=10,76$ ; 95%-BI 4,55 tot 25,46), dwz *face-to-face counselling* vanaf vier tot acht weken voor de operatie, lijkt een groter effect te hebben dan een korte interventie (7 trials met  $n=1141$ ,  $RR=1,30$ ; 95%-BI 1,16 tot 4,47).

Intensieve gedragstherapeutische ondersteuning geeft ook een significant effect op rookstop op lange termijn (2 trials en  $n=209$ ,  $RR=2,95$ ; 95%-BI 1,57 tot 5,55, 12 maanden).

Intensieve gedragstherapeutische ondersteuning vermindert post-operatieve morbiditeit ( $RR=0,42$ ; 95%-BI 0,27 tot 0,65) en wondgenezing (2 trials met  $n = 210$ ,  $RR=0,31$ ; 95%-BI 0,16 tot 0,62). De impact van de korte interventie op post operatieve complicaties en wondgenezing is beperkt. <sup>19</sup>

Varenicline (N=1, 12 weken behandeling waarvan 1 week pre-operatief) geeft geen voordeel voor rookstop op korte termijn (vlak voor de operatie), maar wel op lange termijn rookstop (n=286, RR=1,14; 95%-BI 1,01 tot 2,07, 12 maanden), maar kon geen voordeel aantonen op post-operatieve complicaties (RR=0,94 met 95%-BI 0,52 tot 1,72). Rokers werden in deze studie gevraagd te stoppen met roken de dag voor de operatie.

#### *Rookstop na hospitalisatie*

Ondersteunde interventie na ontslag uit het hospitaal (telefonisch contact en advies en gratis rookstop medicatie gedurende 90 dagen) resulteerde in een hoger percentage abstinentie (26% versus 15%, RR=1,71; 95%-BI 1,14 tot 2,56) na zes maanden vergeleken met standaard aanbevelingen<sup>20</sup>. Zelf-gerapporteerde rookstop na 1 jaar was ook hoger in de groep met ondersteunende interventie versus de standaard aanbevelingen (27% versus 16%, RR=1,70; 95%-BI 1,15 tot 2,51).

#### **Ongewenste effecten**

De TGA (Australische registratie autoriteit) heeft meerdere spontane meldingen van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen door **bupropion** ontvangen (myocardinfarct, CVA, TIA); en combineren met nicotinevervangende middelen kan een extra risico geven op cardiovasculaire problemen. Aanbevolen wordt om bupropion niet voor te schrijven bij patiënten met hypertensie, recent myocardinfarct of instabiele hartaandoening en om gedurende het gebruik van bupropion de bloeddruk te controleren en wekelijks de bloeddruk te controleren bij patiënten die ook nicotinevervangende producten gebruiken<sup>21</sup>.

Een netwerkmeta-analyse die als doel had om **de veiligheid van farmacotherapie bij rookstop te evalueren bij cardiovasculaire patiënten** vond echter geen bewijs dat bupropion (RR=0,98; 95%-BI 0,54 tot 1,73) of varenicline (RR=1,30; 95%-BI 0,79 tot 2,23) het cardiovasculair risico verhogen, terwijl een verhoogd cardiovasculair risico gevonden werd met nicotinevervangende therapie (RR=2,29; 95%-BI 1,39 tot 3,82)<sup>22, 23</sup>. Een editoriaal vraagt om deze nieuwe gegevens in het juiste perspectief te plaatsen en aandacht te geven aan de voordelen van rookstop met behulp van farmacotherapie versus het niet bewezen of mineure cardiovasculair risico van bupropion, varenicline of nicotinevervangende therapie<sup>22</sup>.

- a) Deze netwerkmeta-analyse (63 RCT's met 30.508 patiënten) includeerde RCT's en US Food and Drug Administration rapporten over nicotine vervangende therapie (21 studies), bupropion (28) en varenicline (18) die cardiovasculaire eindpunten bevatten bij patiënten met of zonder reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen<sup>23</sup>. In deze meta-analyse hebben bupropion (RR=0,98; 95%-BI 0,54 tot 1,73) en varenicline (RR=1,30; 95%-BI 0,79 tot 2,23) geen effect op het cardiovasculair risico, terwijl een verhoogd cardiovasculair risico gevonden werd met nicotinevervangende therapie (RR=2,29; 95%-BI 1,39 tot 3,82), vooral voor mineure cardiovasculaire ongewenste effecten (voornamelijk tachycardie en aritmie). Het relatief risico van nicotine vervangende therapie voor majeure cardiovasculaire ongewenste effecten was niet significant (RR=1,95; 95%-BI 0,92 tot 4,30). Indien een onderscheid gemaakt werd tussen mineure en majeure (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA) cardiovasculaire ongewenste effecten, bleek bupropion zelfs een beschermend effect te hebben

op het majeure cardiovasculair risico (RR=0,45; 95%-BI 0,21 tot 0,85). Ook bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (sensitiviteitsanalyse met een kleiner aantal patiënten en dus minder *power*) was er geen verhoogd risico op cardiovasculaire ongewenste effecten door bupropion (RR=1,06; 95%-BI 0,59 tot 2,04), varenicline (RR=0,99; 95%-BI 0,45 tot 1,88) en nicotine vervangende therapie (RR=1,31; 94%-BI 0,58 tot 3,32).

## Referenties

1. Fu SS, van Ryn M, Sherman SE, et al. Proactive Tobacco Treatment and Population-Level Cessation: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2014, Mar 10. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.177.
2. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001118. DOI: 10.1002/14651858.CD001118.pub3.
3. Ussher MH, Taylor AH, Faulkner GE. Exercise interventions for smoking cessation (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD002295. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD002295.pub5.
4. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD010216, Dec 17. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
5. DTB. Do electronic cigarettes help with smoking cessation? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2014;52:126-9. DOI: 10.1136/dtb.2014.11.0288.
6. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972-86, May 13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667.
7. Anonymous. E-Zigaretten mit Lifestyle-flair...unterhalten und fördern Nikotinsucht. *Arznei-telegramm* 2014;45:17-9.
8. Anonymous. US-Vergiftungszentralen - "Red Flag" für E-Zigaretten. *Arznei Telegramm* 2014;45:63.
9. Voelker R. Poison Centers Field Increasing Calls About e-Cigarette Exposure. *JAMA* 2014;311:2164.
10. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, et al. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:266-71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6916.
11. Rigotti NA. Improving the success of treating tobacco smokers. *JAMA Intern Med* 2015;175:272-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6921.
12. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
13. Yager J. Quitting smoking when the nicotine patch is not enough. *NEJM* 2014, June 30. Comment on: Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014;171:1199-205. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.
14. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry* 2014. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13050595.
15. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-61. DOI: 10.1001/jama.2014.7195.
16. DTB. Varenicline plus NRT better than varenicline alone for stopping smoking. *Drug Ther Bull* 2014;52:100. Comment on: Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-61; Hajek P et al. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med* 2013; 11: 140.



17. Walker N, Howe C, Glover M, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353-62. DOI: 10.1056/NEJMoa1407764.
18. Rigotti NA. Cytisine--a tobacco treatment hiding in plain sight. *N Engl J Med* 2014;371:2429-30. DOI: 10.1056/NEJMe1412313.
19. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002294. DOI: 10.1002/14651858.CD002294.pub4.
20. Rigotti NA, Regan S, Levy DE, et al. Sustained care intervention and postdischarge smoking cessation among hospitalized adults: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:719-28. DOI: 10.1001/jama.2014.9237.
21. Bijl D. Bupropion en ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:140-41.
22. Pipe AL. Network meta-analysis demonstrates the safety of pharmacotherapy for smoking cessation in cardiovascular patients. *Evid Based Med* 2014;19:193. Comment on: Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41, DOI: 10.1136/eb-2014-110030.
23. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961.

# Rookstop

Publicatiedatum tot 1 maart 2014

## Natuurlijk verloop

Uit een grootschalige prospectieve cohortstudie is gebleken dat stoppen met roken op de leeftijd van 40 jaar bij vrouwen het risico van overlijden vanwege aan roken gerelateerde aandoeningen over twaalf jaar tijd met 90% vermindert. Bij vrouwen die op 50-jarige leeftijd stoppen, vermindert de kans met twee derden<sup>a, 1, 2</sup>.

- a. In de *Million Women Study* werden 1,2 miljoen vrouwen gedurende 12 jaar opgevolgd voor hun rookgedrag en andere sociodemografische en gezondheidsgegevens. Zes procent van de vrouwen overleed in de opvolgingsperiode. Het risico van overlijden lag drie maal zo hoog bij vrouwen die rookten als bij vrouwen die nog nooit gerookt hadden (RR=2,76; 95% - BI 2,71 tot 2,81). De meest voorkomende ziektes bij de rokers waren longkanker of andere longaandoeningen, hartaandoeningen en CVA. Vrouwen die stopten op 50-jarige leeftijd hadden twee derden minder kans om te overlijden vanwege aan roken gerelateerde aandoeningen in vergelijking met vrouwen die bleven roken. Vrouwen die stopten op 40-jarige leeftijd hadden 90% minder kans om te overlijden vanwege aan roken gerelateerde aandoeningen, en bij vrouwen die op 30-jarige leeftijd gestopt waren nam de kans af met 97%.

In de Transparantiefiche werd reeds vermeld dat rookstop het cardiovasculaire risico vermindert. Eén van de problemen bij rookstop is dat dit gepaard kan gaan met een gewichtstoename (over het algemeen tussen 3 en 6 kg), waardoor de cardiovasculaire winst kan vervallen. Dergelijk nadelig effect kon niet vastgesteld worden in een prospectieve cohortstudie van de V.S.<sup>a,3, 4</sup>.

- a. 3.251 deelnemers van de '*Framingham Heart Study*' die bij aanvang van de studie geen cardiovasculaire pathologie hadden, werden opgevolgd voor de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen over een periode van zes jaar en in functie van de gewichtstoename tijdens de eerste vier jaar na het stoppen met roken. In de opvolgingsperiode daalde de prevalentie van roken van 31% tot 13%. In vergelijking met de rokers was de *hazard ratio* voor cardiovasculaire events gedaald met 53% bij recente stoppers en met 54% bij personen die al langer gestopt waren. De incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen veranderde niet na correctie voor al dan niet gewichtstoename.

Een argument om niet te stoppen met roken is de vrees voor een negatief effect op het psychisch welbevinden. Uit een meta-analyse van observationele studies (opvolgingsduur 6 tot 12 maanden) blijkt het tegendeel: stoppen met roken leidt tot een betere evolutie op het vlak van angst, depressie, stress, psychische levenskwaliteit en positief affect dan verder blijven roken, ook bij personen met een psychiatrische problematiek<sup>5, 6</sup>.

## Niet-medicamenteuze behandeling van rookstop

Een update van de *Cochrane Review* over het effect van doktersadvies om te stoppen met roken vindt nieuwe studies maar de conclusies blijven ongewijzigd: minimaal advies heeft een klein maar statistisch significant effect; intensiever advies is iets werkzamer dan minimaal advies maar vraagt meer inspanning<sup>7</sup>.

Proactieve telefonische counseling bij personen die naar een hulplijn gebeld hebben om te stoppen met roken, verhoogt volgens een *Cochrane Review* de kans op slagen<sup>8</sup>.

De werkomgeving is een interessante setting voor het aanbieden van rookstopinterventies omdat er grote groepen mensen kunnen bereikt worden. Uit een update van een *Cochrane Review* over rookstopinterventies op de werkplaats bleek dat groepstherapie, individuele counseling, farmacologische interventies en gecombineerde programma's werkzaam waren<sup>9</sup>. Zelfhulpprogramma's hadden geen effect en ook incentives deden (op één positieve studie na) de kans op succesvolle rookstop niet toenemen.

In een gerandomiseerde studie resulteerde een eenvoudige interventie bij rokers tijdens hun ziekenhuisverblijf na vier weken in dubbel zoveel abstinenties als gangbare zorg (38% vs. 17%). Het verschil was niet statistisch significant, wat mogelijk te wijten is aan de weerstand tegen een rookstopinterventie in de afdeling oncologie<sup>a</sup>. Na zes maanden was het aantal successen in beide groepen sterk gedaald, met 19% patiënten die met roken gestopt waren in de interventiegroep versus 9% in de controlegroep (verschil niet statistisch significant)<sup>10, 11</sup>.

- a. De open label RCT randomiseerde de verschillende afdelingen van een Brits ziekenhuis over een interventie- en controlegroep. In de interventiegroep (n=264) kregen alle rokers een eenmalig rookstopadvies en persoonlijke rookstopbegeleiding plus medicamenteuze behandeling tijdens hun opname. Na ontslag kregen ze een aanbod voor verwijzing naar ambulante ondersteuning en werden ze eenmalig telefonisch gecontacteerd door de rookstopbegeleider. In de groep die gangbare zorg kreeg (n=229) werd het stopadvies overgelaten aan het initiatief van de zorgverstrekkers (46% kreeg uiteindelijk het advies om te stoppen). Na vier weken was 38% van de interventiegroep volledig gestopt versus 17% van de controlegroep (primair eindpunt; OR=2,10; 95% BI 0,96 tot 4,61; p=0,06). Wanneer de oncologie-afdeling, die deel uitmaakte van de interventiegroep, niet opgenomen werd in de analyse, bedroegen de rookstoppercentages na vier weken 42% vs. 17% (OR=2,71; 95% - BI 1,33 tot 5,54). Na zes maanden was het slaagpercentage in beide groepen afgenomen en bleek het verschil tussen de interventie en controlegroep niet meer statistisch significant (OR=1,53; 95% - BI 0,60 tot 3,91, p=0,37).

Een update van de *Cochrane Review* over de werkzaamheid van geleidelijke versus abrupte rookstop (reeds besproken in een vorige update van de Transparantiefiche) vond geen nieuwe studies<sup>12, 13</sup>.

Een update van de *Cochrane Review* over de werkzaamheid van rookstopprogramma's via internet bevestigt de eerdere bevindingen: wegens grote heterogeniteit van de interventies kunnen weinig conclusies getrokken worden<sup>14</sup>.

### **Medicamenteuze behandeling van rookstop**

Omwille van de onduidelijkheid over superioriteit van varenicline ten opzichte van nicotine substitutie en de mogelijke ongewenste effecten werd varenicline in de Transparantiefiche niet als eerste keus beschouwd. Geruststellende gegevens over deze ongewenste effecten (zie verder) en (indirect) vergelijkende studies die superioriteit lijken aan te tonen, maken van varenicline minstens een evenwaardige optie.

Volgens een netwerk meta-analyse van *Cochrane Reviews* die gegevens uit directe en indirecte productvergelijkingen combineert, zijn **nicotinevervangende therapie, bupropion, varenicline, cytisine** (niet gecommmercialiseerd in België) **en nortriptyline** werkzaam bij rookstop. Varenicline is werkzamer dan nicotinevervangende therapie en bupropion, maar niet werkzamer dan combinatietherapie van verschillende nicotineproducten (pleisters, kauwgom,...). Voor de vergelijking van varenicline met nicotinevervangende therapie is er nood aan rechtstreeks vergelijkend onderzoek om de superioriteit van varenicline, die uitsluitend gebaseerd is op indirecte vergelijking, te bevestigen. Varenicline zou volgens deze netwerk meta-analyse geen toename geven van neuropsychiatrische symptomen zoals in eerdere publicaties beweerd werd. Het is echter mogelijk dat risicopatiënten niet geïncludeerd waren<sup>a, 15-17</sup>.

- a. Het overzicht van Cahill et al. kon gegevens van twaalf *Cochrane Reviews* includeren in de netwerk meta-analyse. De odds' ratio's voor rookstop volgens placebogecontroleerde RCT's bedroegen resp. 2,88 (95% - CredI 2,40 tot 3,47), 1,84 (95% - CredI 1,71 tot 1,99) voor nicotinevervangende therapie en 1,82 (95% - CredI 1,60 tot 2,06) voor bupropion. Varenicline was beter dan nicotinevervangende monotherapie (OR=1,57; 95% CredI 1,29 tot 1,91) en bupropion (OR=1,59; 95% - CredI 1,29 tot 1,96). Varenicline was niet beter dan de combinatie van meerdere nicotinevervangende middelen en de combinatie was werkzamer dan behandeling met één nicotinevervangend middel. Met bupropion was het risico van epileptische aanvallen 1 op 1.500. Nortriptyline (RR=2,03; 95%- BI 1,48 tot 2,78) en clonidine (RR=1,63; 95% - BI 1,22 tot 2,18) waren werkzamer dan placebo maar gaven ook meer ongewenste effecten. Met varenicline werd geen toename van neuropsychiatrische (RR=0,53; 95% - BI 0,17

tot 1,67) of cardiale events vastgesteld in de RCT's (RR=1,26; 95% - BI 0,62 tot 2,56) in vergelijking met placebo.

De *Cochrane Review* over **antidepressiva** bij rookstop, die opgenomen werd in de hierboven beschreven *Cochrane Review*, werd ondertussen herzien. Er werden nieuwe studies gevonden maar de conclusies bleven ongewijzigd<sup>18</sup>. Bupropion en nortriptyline zijn werkzaam dan placebo in het bekomen van rookstop op lange termijn, verschillen niet onderling qua werkzaamheid, en hebben geen meerwaarde als ze toegevoegd worden aan nicotinevervangende therapie. Bupropion is even werkzaam als nortriptyline en nicotinevervangende therapie, maar minder werkzaam dan varenicline. Er waren geen rechtstreekse vergelijkingen tussen nortriptyline en nicotinevervangende therapie.

Het **toevoegen van bupropion aan varenicline** bij rookstop heeft geen meerwaarde op lange termijn. Aanvankelijk ligt de kans om te stoppen hoger met combinatietherapie maar na 52 weken is de winst niet meer statistisch significant. Personen die minstens 20 sigaretten per dag roken, hebben een hogere slaagkans met de combinatietherapie dan met de monotherapie, maar ze hebben ook meer last van angst- en depressiesymptomen<sup>a, 19, 20</sup>.

- a. In een RCT bij 506 volwassenen die minstens 10 sigaretten per dag rookten en dit sedert zes maanden of langer, werd 12 weken toediening van de combinatie bupropion (max 2x150 mg/d) + varenicline (max. 2x1 mg/d) vergeleken met 12 weken toediening van placebo + varenicline, over een periode van 52 weken. De patiënten kregen eveneens individuele counseling. Na 12 weken was 53% van de patiënten uit de combinatiegroep gestopt met roken versus 43% met enkel varenicline (p=0,03); na 26 weken was dit 37% versus 28% (p=0,03), en na 52 weken 31% versus 25% (p=0,11). In de subgroep van zware rokers (minstens 20 sigaretten per dag) waren de slaagpercentages na 52 weken 32% versus 17% (p=0,004). Angstsymptomen traden op bij resp. 7% en 3% (p=0,04), depressiesymptomen bij resp. 4% en 1% (p=0,03).

In de update van de Transparantiefiche van 2012 werd een placebogecontroleerde studie besproken die de werkzaamheid van **cytisine** (een partiële agonist van de nicotine-acetylcholinereceptor in het centrale zenuwstelsel zoals varenicline) bij rookstop kon aantonen. Een nieuwe meta-analyse concludeert dat cytisine werkzaam is maar ook meer gastro-intestinale symptomen geeft dan placebo<sup>a, 21, 22</sup>. Rechtstreeks vergelijkende studies van cytisine met andere rookstopproducten ontbreken<sup>23</sup>. Voordelen van cytisine zijn de lage productie- en kostprijs in vergelijking met andere hulpmiddelen bij rookstop. Cytisine is niet geregistreerd in Europa maar wordt wel online te koop aangeboden<sup>24</sup>.

- a. De meta-analyse includeerde 6 placebogecontroleerde studies en 1 gecontroleerde studie die cytisine vergeleek met autogene training, bij een totaal van 4.020 patiënten. Cytisine verhoogde de kans op rookstop in vergelijking met de controlegroep na zes maanden (RR van 1,59; 95%-BI 1,43 tot 1,75). Een afzonderlijke analyse van de twee RCT's van hoge kwaliteit vond een

RR van 3,29 (95%-BI 1,84 tot 5,90). De absolute slaagcijfers waren bescheiden: 8,5% was na één jaar gestopt met cytisine versus 2,1% met placebo. Met cytisine werden meer gastro-intestinale symptomen gerapporteerd dan met placebo (12% vs. 7,2%, RR=1,76; 95% - BI 1,28 tot 2,42). Er waren niet méér patiënten die de behandeling stopzetten met cytisine dan met placebo (6,2% vs. 4,6%, RR=1,3; 95% - BI 0,7 tot 2,5).

Een *Cochrane Review* over cannabinoïd antagonisten concludeert dat **naltrexon** - noch in monotherapie, noch in combinatie met nicotinevervangende therapie - beter is dan placebo in het bekomen van rookstop<sup>a, 25</sup>. Dit is in overeenstemming met de boodschap van de Transparantiefiche.

- a. Vijf RCT's (n=445) vergeleken naltrexon met placebo en vonden geen verschil in succes na zes maanden of meer (RR=1,00, 95%-BI 0,66 tot 1,51). Vier RCT's (n=768) vergeleken de combinatie naltrexon + nicotinevervangende therapie met de combinatie placebo + nicotinevervangende therapie en vonden evenmin een verschil (RR=0,95, 95% - BI 0,70 tot 1,30). Ook aan het einde van de behandeling werd geen effect van naltrexon gevonden (RR=1,03, 95%-BI 0,88 tot 1,22, n=1.213).

In een vorige update van de Transparantiefiche werd reeds kort melding gemaakt van de opkomst van de **elektronische sigaret** (e-sigaret) **met nicotine**, die aangeprezen wordt als een minder schadelijk alternatief voor de gewone sigaret en zou kunnen gebruikt worden als hulpmiddel bij rookstop. De werkzaamheid en veiligheid van de elektronische sigaret met nicotine bleek volgens een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie bij 657 volwassen rokers niet superieur aan nicotinepleisters in het bekomen van een volledige abstinentie<sup>a</sup>. Na zes maanden waren met de e-sigaret met nicotine 7,3% en met de nicotinepleisters 5,8% deelnemers volledig gestopt met roken, tegenover 4,1% met een placebo e-sigaret. Wel hadden meer gebruikers van e-sigaretten met nicotine dan gebruikers van nicotinepleisters hun gebruik van gewone sigaretten met minstens de helft verminderd. Er was geen verschil in het optreden van ongewenste effecten<sup>26-29</sup>. De juiste plaats van de e-sigaret met nicotine blijft dus onduidelijk. De Hoge Gezondheidsraad in België heeft recent (december 2013) een advies uitgebracht over de e-sigaret: zie <http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19091013.pdf>. De HGR schrijft: "De efficiëntie van de e-sigaret bij rookstop werd tot op heden nog maar in een heel beperkt aantal gerandomiseerde studies onderzocht. De e-sigaret lijkt echter een mogelijk nieuw middel te zijn om te stoppen met roken."

- a. De RCT vond plaats in Nieuw-Zeeland en randomiseerde 657 volwassen rokers over de volgende producten: elektronische sigaret met nicotine 16mg/ml (n=289), pleisters met nicotine 21mg/24u (n=295), elektronische sigaret zonder nicotine (n=73). De deelnemers werden gedurende zes maanden opgevolgd; de uitval bedroeg respectievelijk 17%, 27% en 22%. Voor het primaire eindpunt 'volledige abstinentie' was er geen verschil tussen enerzijds de elektronische

sigaret met nicotine en anderzijds de nicotinepleisters (absoluut risicoverschil 1,51; 95%- BI -2,49 tot 5,51) of de nicotinevrije elektronische sigaret (absoluut risicoverschil 3,16; 95%- BI -2,29 tot 8,61). Bij de deelnemers die de elektronische sigaret met nicotine gebruikten, had 57% de consumptie van gewone sigaretten met ten minste de helft verminderd, in vergelijking met 41% van de deelnemers die nicotinepleisters gebruikten ( $p=0,0002$ ) en 45% van de deelnemers die elektronische sigaretten zonder nicotine gebruikten ( $p=0,08$ ).

De incidentie van ongewenste effecten was niet verschillend tussen de elektronische sigaret met nicotine en de nicotinepleisters (RR=1,05; 95%- BI 0,82 tot 1,34,  $p=0,7$ ). Ernstige ongewenste effecten traden op bij 6 gebruikers van de elektronische sigaret met nicotine (waaronder 1 overlijden), bij 6 gebruikers van nicotinepleisters en bij 2 gebruikers van de placebo elektronische sigaret. Volgens de auteurs van de studie was geen enkel ernstig ongewenst effect gerelateerd aan het gebruik van de onderzochte producten.

## Preventie van herval

Een update van de *Cochrane Review* over hervalpreventie bij rookstop kon - net als de eerdere publicatie - geen effect aantonen van gedragsinterventies op het voorkómen van herval. In één studie werd een lager risico van herval gevonden na voortgezette therapie met varenicline dan met placebo. Voor bupropion en nicotinevervangende therapie kon geen effect van voortgezette therapie aangetoond worden<sup>a, 30</sup>.

- a. Een RCT bij 1.210 patiënten vond een statistisch significant voordeel van 12 weken voortgezette therapie met varenicline: 56% was na een jaar hervallen versus 63% met placebo (RR=1,18, 95%-BI 1,03 tot 1,36).

Zes RCT's bij in totaal 1.697 patiënten konden geen significant effect aantonen van bupropion op het voorkomen van herval (RR=1,15; 95%-BI 0,98 tot 1,35).

Twee RCT's waarbij de patiënten na een succesvolle korte rookstop zonder hulpmiddelen nicotinekauwgom kregen, vonden een klein effect in vergelijking met een controlegroep die geen nicotinekauwgom kreeg ( $n=2.261$ , RR=1,24, 95%-BI 1,04 tot 1,47). Twee RCT's bij patiënten die succesvol gestopt waren met behulp van nicotinevervangende therapie (kauwgom of inhalatiespray) vonden echter geen winst van een voortgezette therapie in vergelijking met placebo ( $n=553$ , RR=1,04, 95%-BI 0,77 tot 1,40).

Twee RCT's bij in totaal 243 patiënten konden geen effect aantonen van de combinatie bupropion + nicotinevervangende therapie versus placebo (RR=1,18, 95%-BI 0,75 tot 1,87).

## Rookstopinterventies in bijzondere doelgroepen

### *Personen met depressie*

In de Transparantiefiche werd reeds vermeld dat het gebruik van rookstopmedicatie in combinatie met psychologische ondersteuning bij personen met depressie werkzaam is als rookstopstrategie. Een nieuwe *Cochrane Review* stelt vast dat toediening van bupropion de kans om te stoppen met roken niet verhoogt bij personen met een huidige depressie, maar wel bij personen die eerder een depressie doormaakten<sup>31, 32</sup>. Ook varenicline is werkzaam als rookstopmiddel bij personen die recent een depressie

doormakten. Na 9 tot 12 weken zijn dubbel zoveel gebruikers van varenicline gestopt met roken in vergelijking met placebo, zonder toename in de symptomen van angst of depressie<sup>a, 33, 34</sup>.

- a. De RCT werd gesponsord door de firma die varenicline commercialiseert, en includeerde 525 rokers met een recente unipolaire depressie waarvoor ze behandeld werden (meestal met antidepressiva). De deelnemers werden gerandomiseerd over twaalf weken varenicline (2 x 0,5 tot 1mg per dag) of placebo. Het primaire eindpunt was volledige abstinentie op korte termijn (9 tot 12 weken na de start van de studie) en bedroeg 35,9% met varenicline versus 15,6% met placebo (OR=3,35; 95% - BI 2,16 tot 5,21). Over de volledige opvolgingsperiode van 40 weken (week 9 tot week 52) bedroegen de slaagpercentages respectievelijk 20,3% en 10,4% (OR = 2,36; 95%- BI 1,40 tot 3,98). De angst- en depressiescores verbeterden over de tijd, met geen verschil tussen varenicline en placebo. Er was ook geen verschil in ernstige ongewenste effecten.

### *Jongeren*

Een update van een *Cochrane Review* over rookstopinterventies bij jongeren komt tot de ongewijzigde conclusie dat bupropion en nicotinevervangende therapie niet werkzaam zijn in deze doelgroep<sup>35</sup>.

### *Zwangerschap*

Nicotinevervangende therapie is de enige medicamenteuze behandeling die onderzocht werd bij zwangere vrouwen. In een vorige update van de *Transparantiefiche* werd een *Cochrane Review* vermeld die geen winst kon aantonen van nicotinevervangende therapie in vergelijking met een controlegroep. Een nieuwe gerandomiseerde studie in de *BMJ* bevestigt dit gebrek aan effect. Slechts 5,5% van de vrouwen die nicotinepleisters gebruikten, kon volledig stoppen met roken, in vergelijking met 5,1% in de placebogroep<sup>a, 36</sup>.

- a. Een RCT vergeleek nicotinepleisters met placebo (beide in combinatie met gedragsmatige ondersteuning) bij 476 Franse, zwangere vrouwen (zwangerschapsduur tussen 12 en 20 weken) die minstens 5 sigaretten per dag rookten en 5 of meer scoorden op een tienpunten-motivatieschaal. De primaire eindpunten waren 'rookstop' en 'geboortegewicht'. Het aantal vrouwen die volledig gestopt waren tot aan de bevalling was niet verschillend (OR = 1,08, 95%- BI 0,45 tot 2,60). Ook het geboortegewicht verschilde niet (resp. 3.065 en 3.015 g,  $p = 0,41$ ). De meeste vrouwen hervielen binnen de twee weken. Een vermindering van de sigarettencconsumptie van ten minste 50% werd bekomen bij 42% van de groep die nicotinepleisters gebruikte versus 37% in de placebogroep ( $p = 0,31$ ).

## **Nieuwe gegevens over ongewenste effecten**

Op basis van postmarketing gegevens heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration*



(FDA) in het verleden beslist dat in de SKP en bijsluiters van **varenicline** een waarschuwing moest vermeld worden over het risico van neuropsychiatrische symptomen (cfr. update Transparantiefiche 2009). Een nieuwe analyse van de gegevens afkomstig uit gerandomiseerd en cohortonderzoek, vond echter geen verhoogd risico van neuropsychiatrische symptomen bij gebruik van varenicline, noch bij personen met (voorgeschiedenis of aanwezigheid van) psychiatrische stoornis, noch bij personen zonder voorgeschiedenis ervan,<sup>a 37, 38</sup>.

- a. De auteurs voerden nieuwe analyses uit op basis van gegevens uit volgende bronnen:
  - 17 placebogecontroleerde RCT's bij in totaal 8.822 patiënten (varenicline n=4.823, bupropion n=795, placebo n=3.204), waarvan 1.004 met een (voorgeschiedenis van) psychiatrische aandoening. De gemiddelde behandelingsduur in de RCT's bedroeg 11,6 weken. Varenicline resulteerde niet in een verhoogd risico van suïcidale gedachten en gedrag (OR=0,57; 95%- BI 0,23 tot 1,38), ook niet bij patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis. Er waren geen gevallen van zelfmoord en het risico van depressie was niet verhoogd (OR = 1,01; 95%- BI 0,68 tot 1,52). Met varenicline traden niet significant meer gevallen van agressie of agitatie op (OR=1,27; 95% - BI 0,85 tot 1,92). Het stopzetten van de behandeling ging niet gepaard met psychiatrische ongewenste effecten.
  - Een retrospectieve cohortstudie bij nieuwe gebruikers van varenicline (n=19.933) of nicotinevervangende therapie (n=15.867), uitgevoerd vóór het invoeren van de 'black-box warning' voor varenicline. Varenicline ging gepaard met minder neuropsychiatrische ongewenste effecten dan nicotinevervangende therapie, zowel bij personen zonder als bij personen met een psychiatrische stoornis in de voorgeschiedenis (*adjusted* OR respectievelijk 0,72 (95% - BI 0,62 tot 0,83) en 0,47 (95% - BI 0,35 tot 0,65)).

In een grootschalige cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk werd geen verhoogd risico van zelfmoord en depressie vastgesteld bij patiënten die een voorschrift kregen voor bupropion en varenicline in vergelijking met patiënten die nicotinevervangende therapie kregen<sup>a, 39, 40</sup>.

- a. In een prospectieve cohort studie bij ca. 120.000 patiënten die een voorschrift kregen voor bupropion (n=6.700), varenicline (n=31.300) of nicotinevervangende therapie (n=81.500) werden in de eerste drie maanden gebruik 92 gevallen van fatale en niet fatale 'self harm' vastgesteld (6 gevallen van zelfmoord met nicotinevervangende therapie en 2 met varenicline). Er was geen verhoogd risico van 'self harm' met bupropion (HR=0,83, 95% - BI 0,30 tot 2,31) of met varenicline (HR=0,88, 95% - BI 0,52 tot 1,49) ten opzichte van nicotinevervangende therapie. Er waren geen gevalideerde gegevens over het optreden van depressie voorhanden, dus werd het gebruik van antidepressiva als proxy genomen. Het risico van behandeling voor depressie was lager met bupropion (HR=0,63, 95%-BI 0,46 tot 0,87) en met varenicline (HR=0,75, 95%-BI 0,65 tot 0,87) dan met nicotinevervangende therapie, maar dit was volgens de auteurs te wijten aan 'residual confounding'.

## Referenties

1. Cooley ME, Park ER. Two-thirds of female smokers aged over 50 die from smoking-related causes, but quitting before 40 decreases this by 90%. *Evid Based Med* 2014;19:24, Feb. Comment on: Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133–41, DOI: 10.1136/eb-2013-101274.
2. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41, Jan 12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61720-6.
3. Minerva. Rookstop: cardiovasculaire winst, zelfs bij gewichtstoename. *Minerva* 2014, 15 februari. Comment on: Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014-21.
4. Tonstad S. Weight gain does not attenuate cardiovascular benefits of smoking cessation. *Evid Based Med* 2014;19:25, Feb. Comment on: Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014–21, DOI: 10.1136/eb-2013-101350.
5. Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151. DOI: 10.1136/bmj.g1151.
6. Orciari Herman A. Smoking Cessation's Mental Health Benefits Rival Those of Antidepressants. *Jwatch* 2014, February 14. Comment on: Taylor G, McNeill A, Girling A, et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151. DOI: 10.1136/bmj.g1151.
7. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.
8. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, et al. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD002850. DOI: 10.1002/14651858.CD002850.pub3.
9. Cahill K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD003440, Feb 26. DOI: 10.1002/14651858.CD003440.pub4.
10. Mueller PS. Systematic Treatment of Hospitalized Smokers Promotes Short-Term Quitting *NEJM Journal Watch* 2013, August 8. Comment on: Murray RL et al. Systematic identification and treatment of smokers by hospital based cessation practitioners in a secondary care setting: Cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Jul 8; 347:f4004. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4004>), DOI: 10.1136/bmj.f4004.
11. Murray RL, Leonardi-Bee J, Marsh J, et al. Systematic identification and treatment of smokers by hospital based cessation practitioners in a secondary care setting: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f4004. DOI: 10.1136/bmj.f4004.
12. Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. *JAMA* 2013;310:91-2. DOI: 10.1001/jama.2013.6473.
13. Boudrez H. Rookreductie versus abrupte rookstop. *Minerva* 2013;12:71-2. Comment on: Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. *JAMA* 2013;310:91-2. DOI: 10.1001/jama.2013.6473.
14. Civiljak M, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub4.
15. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.

16. Campbell-Scherer D. Multitreatment comparison meta-analysis: promise and peril. *Evid Based Med* 2013;18:201-3. DOI: 10.1136/eb-2013-101455.
17. Ebbert JO. Varenicline and combination nicotine replacement therapy are the most effective pharmacotherapies for treating tobacco use. *Evid Based Med* 2013;18:212-3. Comment on: Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2, DOI: 10.1136/eb-2013-101462.
18. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.
19. Schwenk TL. Adding bupropion to varenicline doesn't improve long-term smoking abstinence. *NEJM Journal Watch* 2013, January 28. Comment on: Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
20. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA* 2014;311:155-63. DOI: 10.1001/jama.2013.283185.
21. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037-42, Nov. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
22. Samet JM. Cytisine is effective for smoking cessation: should clinicians use it? *Evid Based Med* 2014, Feb 18. Comment on: Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2013;68:1037-42, DOI: 10.1136/eb-2013-101696.
23. Rogers E, Sherman S. ACP Journal Club. Review: cytisine increases smoking abstinence. *Ann Intern Med* 2013;159:Jc11. DOI: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-02011.
24. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ* 2013;347:f5198. DOI: 10.1136/bmj.f5198.
25. David SP, Lancaster T, Stead LF, et al. Opioid antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD003086. DOI: 10.1002/14651858.CD003086.pub3.
26. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61842-5.
27. Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Lancet* 2013;382:1614-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61534-2.
28. Soloway B. Electronic Cigarettes Are as Effective as Nicotine Patches for Smoking Cessation *NEJM Journal Watch* 2013, October 22. Comment on: Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37, DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.
29. Shahab L, Goniewicz M. Electronic cigarettes are at least as effective as nicotine patches for smoking cessation. *Evid Based Med* 2014, Feb 14. Comment on: Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37, DOI: 10.1136/eb-2013-101690.
30. Hajek P, Stead LF, West R, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003999. DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub4.
31. Leventhal A. Review: psychosocial mood management improves smoking cessation in people with current and past depression. *Evid Based Ment Health* 2014, Mar 3. Comment on: van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, et al. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;8:Cd006102., DOI: 10.1136/eb-2013-101573.

32. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, et al. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006102. DOI: 10.1002/14651858.CD006102.pub2.
33. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:390-400. DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005.
34. Roy-Byrne P. Varenicline Safe and Effective in Smokers with Depression. *NEJM Journal Watch* 2013, September 16. Comment on: Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2013;159:390-400, Sep 17., DOI: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00002.
35. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub5.
36. Berlin I, Grangé G, Jacob N, et al. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014;348:g1622. DOI: 10.1136/bmj.g1622.
37. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013;170:1460-7. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12121599.
38. Yager J. Varenicline: Fewer Psychiatric Adverse Effects Than Previously Thought *NEJM Journal Watch* 2013, October 8. Comment on: Gibbons RD and Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013, Sep 13; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12121599>), DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12121599.
39. Mueller PS. Is Depression Linked to Bupropion or Varenicline? *NEJM Journal Watch* 2013, November 5. Comment on: Thomas KH et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: Prospective cohort study. *BMJ* 2013 Oct 11; 347:f5704. (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5704>), DOI: 10.1136/bmj.f5704.
40. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704. DOI: 10.1136/bmj.f5704.

## Hulpmiddelen bij rookstop

Zoekdatum tot 1 april 2013

### Nieuwe gegevens over de medicamenteuze aanpak

De meeste studies over rookstopinterventies worden uitgevoerd in gecontroleerde omstandigheden die sterk afwijken van de dagelijkse praktijk. De studies gebeuren met gemotiveerde patiënten en getraind personeel, en meestal is de behandeling gratis. In een gerandomiseerde studie in de eerste lijn, waarbij de behandelende arts geen specifieke vooropleiding kreeg, bleken een minimale interventie via rookstopdagboek, cognitieve gedragstherapie, bupropion en nicotinevervangende therapie even werkzaam voor het bereiken van rookstop: na 1 jaar bleef in de 4 groepen ongeveer 30% van de patiënten rookvrij<sup>1</sup>.

Een update van een Cochrane-review includeert 117 RCT's met meer dan 50.000 personen waarin **nicotinevervangende therapie** wordt vergeleken met placebo; de opvolgingsduur bedroeg minstens 6 maanden<sup>2</sup>. De conclusies zijn niet veranderd: alle vormen van nicotinevervangende therapie zijn werkzaam dan placebo voor het bereiken van rookstop (RR= 1,60; 95%-BI 1,53 tot 1,68).

Wat betreft de vergelijking tussen nicotinevervangende therapie en bupropion, al dan niet in associatie, zijn de conclusies wel veranderd. In 5 RCT's met in totaal 2.545 patiënten bleken nicotinevervangende therapie en bupropion even werkzaam voor het bereiken van rookstop.

In 4 RCT's met in totaal 1.991 patiënten werd de associatie van nicotinevervangende therapie met bupropion vergeleken met bupropion alleen: de associatie bleek werkzaam dan bupropion alleen voor het bereiken van rookstop (RR= 1,24; 95%-BI 1,06 tot 1,45).

In studies bij ratten bleek dat **nicotinevaccins** een mogelijke meerwaarde zouden kunnen bieden voor het bereiken van rookstop. Deze vaccins stimuleren het immuunsysteem om nicotine-specifieke antilichamen aan te maken. Door binding van deze antilichamen aan nicotine aanwezig in het bloed, zouden moleculen ontstaan die te groot zijn om de bloed-hersenbarrière te passeren. In studies bij mensen is echter tot nog toe geen effect gevonden van dit soort vaccins voor het bereiken van rookstop<sup>3</sup>. Momenteel is geen enkele van deze vaccins gecommercialiseerd.

### Nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze aanpak van rookstop

In een eerdere versie van een Cochrane-review over het effect van **rookstopprogramma's via gsm** was de conclusie dat deze interventies

werkzaam waren op korte termijn, maar dat langetermijngegevens ontbraken (zie update Transparantiefiche 2010). In een recente update van deze Cochrane-review werden 5 RCT's met in totaal meer dan 9.000 patiënten opgenomen; de studieduur bedroeg minstens 6 maanden<sup>4</sup>. Vergeleken met standaardrookstopprogramma's, bleken rookstopinterventies via gsm werkzamer voor het bereiken van rookstop op lange termijn: RR= 1,71; 95%-BI 1,47 tot 1,99.

Het **opleiden van gezondheidswerkers** in het geven van rookstopadvies- en begeleiding bleek geassocieerd met een hoger percentage patiënten dat stopt met roken<sup>a,5</sup>.

- a. In een meta-analyse van 14 RCT's werd rookstopbegeleiding door getrainde gezondheidswerkers vergeleken met begeleiding door gezondheidswerkers die geen specifieke opleiding gekregen hadden. Bij uitkomstmeting op 6 tot 14 maanden bleek dat patiënten van getrainde gezondheidswerkers vaker rookstop bereikt hadden: RR= 1,36; 95%-BI 1,20 tot 1,55. Deze meta-analyse vertoont een aantal methodologische beperkingen, waaronder sterke heterogeniteit van de onderzochte interventies.

## **Nieuwe gegevens over de combinatie van medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak van rookstop**

De auteurs van een recente Cochrane-review onderzochten of het associëren van niet-medicamenteuze met medicamenteuze interventies een meerwaarde biedt, vergeleken met een minder intensieve aanpak. De combinatie van medicatie en gedragsmatige aanpak bleek werkzamer dan een minder intensieve aanpak wat betreft rookstop op 6 maanden: RR= 1,82; 95%-BI 1,66 tot 2,00<sup>a,6</sup>.

- a. De niet-medicamenteuze interventies bestonden meestal uit gedragsmatige ondersteuning, en dit in verschillende graden van intensiviteit. De onderzochte geneesmiddelen waren nicotinevervangende therapie, bupropion, nortryptiline en varenicline. In totaal werden 40 RCT's met in totaal 15.021 patiënten opgenomen in de review; de studieduur bedroeg minstens 6 maanden. De combinatie van medicatie en gedragsmatige aanpak bleek werkzamer dan een minder intensieve aanpak wat betreft rookstop op 6 maanden: RR= 1,82; 95%-BI 1,66 tot 2,00.

## **Onderzoek bij specifieke populaties**

### *Zwangerschap*

Nicotinevervangende therapie is de enige medicamenteuze behandeling die werd onderzocht bij zwangere vrouwen, maar de werkzaamheid in deze groep is onduidelijk. In een update van een Cochrane-review over rookstopinterventies tijdens de zwangerschap werden 6 RCT's met in totaal 1.745 zwangere rooksters opgenomen waarin nicotinevervangende therapie (verschillende vormen)

vergeleken werd met controle (gedragsmatige ondersteuning of controle)<sup>7</sup>. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen voor het bereiken van rookstop later in de zwangerschap. Evenmin waren er verschillen wat betreft neonatale uitkomsten (prematuuriteit, geboortegewicht, neonatale sterfte...).

### *Personen met schizofrenie*

Een recente Cochrane-review bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche (zie update 2011): bupropion is bij personen met schizofrenie werkzaamere dan placebo voor het bereiken van rookstop gemeten op het einde van de behandeling en na 6 maanden<sup>8</sup>. Er waren geen significante verschillen tussen bupropion en placebo wat betreft positieve, negatieve en depressieve symptomen. Deze review includeerde ook 2 kleine RCT's waarin varenicline vergeleken werd met placebo. Op het einde van de behandeling bleek varenicline werkzaamere dan placebo voor het bereiken van rookstop, maar een effect na 6 maanden kon niet worden aangetoond. Bij 2 personen behandeld met varenicline traden zelfmoordgedachten op.

### **Nieuwe gegevens over ongewenste effecten**

Reeds vroeger werd een verhoogd risico van cardiovasculaire events met **varenicline** gesuggereerd. In een meta-analyse uit 2011 werd een statistisch significant hoger risico van ernstige cardiovasculaire events vastgesteld, vergeleken met placebo<sup>9</sup>. In twee recentere meta-analyses van placebogecontroleerde studies, waaronder een meta-analyse die op aanvraag van de FDA uitgevoerd werd door de producent van varenicline, werd dit verhoogde risico niet teruggevonden<sup>10</sup>. In beide meta-analyses was er wel een trend in het nadeel van varenicline (respectievelijk 0,63 vs. 0,47% en 0,31 vs. 0,21% naargelang de meta-analyse), maar deze verschillen waren niet statistisch significant.

In een Deense observationele studie werd de incidentie van ernstige cardiovasculaire events met varenicline vergeleken met deze van bupropion, een geneesmiddel waarvoor geen verhoogd cardiovasculair risico gekend is; er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen<sup>11</sup>. Deze bevindingen lijken geruststellend, maar studies met cardiovasculaire events als primair eindpunt zijn nodig ter bevestiging.

Uit farmacovigilantiegegevens en gegevens uit observationele studies is gebleken dat staken van varenicline in zeldzame gevallen aanleiding kan geven tot onttrekkingsverschijnselen zoals agitatie, depressie en slapeloosheid<sup>12</sup>.

### **Nieuwe epidemiologische gegevens**

Angst voor **gewichtstoename** is vaak een reden voor het falen van rookstop. In een meta-analyse van 62 RCT's met nicotinevervangende therapie, bupropion, varenicline of controle werd onderzocht wat de gemiddelde gewichtstoename was bij personen die stopten met roken<sup>13</sup>. Twaalf maanden na rookstop bedroeg de gemiddelde gewichtstoename ongeveer 5 kg, onafhankelijk van het gebruik van rookstopmedicatie of niet. Het betreft hier echter een gemiddelde: ongeveer 16% verloor gewicht en 37% kwam minder dan 5 kg bij, tegenover een gewichtstoename van minstens 5 kg bij 49%.



## Referenties

1. Wittchen HU, Hoch E, Klotsche J, Muehlig S. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropione, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. In *J Methods Psychiatr Res* 2011;20:28-39
2. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4
3. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD007072. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.pub2
4. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Borland R, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub3
5. Carson KV, Verbiest MEA, Crone MR, Brinn MP, Esterman AJ, Assendelft WJJ, Smith BJ. Training health professionals in smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD000214. DOI: 10.1002/14651858.CD000214.pub2
6. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub2
7. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD010078. DOI: 10.1002/14651858.CD010078
8. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD007253. DOI: 10.1002/14651858.CD007253.pub3
9. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Varenicline en verhoogd risico van cardiovasculaire events. *Folia Pharmacotherapeutica* September 2011 [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
10. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856 (doi:10.1136/bmj.e2856); <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>
11. Svanström H, Pasternak B, Hviid A.: Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;; e7176 (doi:10.1136/bmj.e7176)
12. Anonymous. Varenicline en onttrekkingsverschijnselen. *Geneesmiddelenbulletin* 2012;47:22

13. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, et al. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4439

## Hulpmiddelen bij rookstop

Zoekdatum tot 1 april 2012

### Zijn er nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze aanpak van rookstop?

In eerder onderzoek was al een effect aangetoond van kortlopende **rookstopprogramma's via gsm** (max. 6 weken)<sup>1</sup>. In een grote gerandomiseerde studie uitgevoerd in de UK bleek het ondersteunen van de stoppoging via sms-berichten werkzamer te zijn dan controle. Na 6 maanden was in de interventiegroep 10,7% gestopt, vergeleken met 4,9% in de controlegroep (RR= 2,20; 95%-BI 1,80-2,68)<sup>2</sup>.

Er komt de laatste jaren steeds meer aandacht voor **mindfulness**, een vorm van aandachtstraining, in de aanpak van verslavingen. In een kleine gerandomiseerde studie bleek mindfulness werkzamer dan een standaard rookstopprogramma: na 17 weken was in de groep met mindfulness-training 31% gestopt, vergeleken met 6% in de groep met standaardbehandeling, een significant verschil<sup>3</sup>.

### Zijn er nieuwe gegevens over de medicamenteuze aanpak van rookstop?

**Cytisine** is, zoals varenicline, een partiële agonist van de nicotine-acetylcholinereceptor in het centrale zenuwstelsel. Het middel wordt gewonnen uit de zaden van de Gouden Regen acacia en wordt in voormalige Oostbloklanden al decennia als rookstopmiddel gebruikt. Tot op heden was dit echter niet onderbouwd door studies van goede kwaliteit. In een dubbelblinde studie in Polen bleek behandeling met cytisine gedurende 25 dagen werkzamer dan placebo voor het bereiken van rookstop na 12 maanden: 10 vs. 3,5% (NNT= 17). De lage succespercentages kunnen mogelijk verklaard worden door het ontbreken van elke vorm van psychologische ondersteuning. Personen behandeld met cytisine meldden vaker gastro-intestinale ongewenste effecten. Grotere studies van langere duur zijn nodig om de veiligheid van cytisine met zekerheid vast te stellen<sup>a</sup>. Cytisine is in België niet als geneesmiddel geregistreerd.

- a. In deze dubbelblinde RCT werden 740 zware rokers die bereid waren te stoppen, gerandomiseerd naar cytisine gedurende 25 dagen of naar placebo. Na 12 maanden was in de cytisinegroep 10% van de rokers gestopt, vergeleken met 3,5% in de placebogroep, wat overeenkomt met een NNT= 17. Het ontbreken van elke vorm van psychologische ondersteuning kan de lage succespercentages mogelijk verklaren; deze studie was typisch opgezet naar haalbaarheid in landen met lage of gemiddelde inkomens. Personen behandelde met cytisine meldden vaker gastro-intestinale ongewenste effecten: 14 vs. 8,1% (toename van het relatief risico= 70% (95%-BI 10 tot 60%)). Uit deze studie bleken geen ernstige veiligheidsproblemen, maar grotere studies van langere duur zijn nodig om zeldzame, maar potentieel ernstige effecten te kunnen uitsluiten<sup>4</sup>.

### Onderzoek bij specifieke populaties

Een recente meta-analyse stelt dat het niet bewezen is dat nicotinevervangende therapie (pleister, kauwgum of nasale spray) en bupropion werkzaam zijn voor het bereiken van rookstop bij **adolescenten**: relatief risico=

1,38 (95%-BI 0,92 tot 2,07). Dit kan mogelijk verklaard worden door een gebrek aan statistische power en de hoge studie-uitval. Er zijn ook onvoldoende gegevens om conclusies te kunnen trekken over de veiligheid van deze middelen (vooral bupropion) bij deze leeftijdsgroep<sup>5,6</sup>.

Niet-medicamenteuze interventies zijn beter onderbouwd bij jongeren. Motiverende gespreksvoering, rookstopprogramma's via de telefoon of via internet, *peer support* en cognitieve gedragstherapie bleken alle werkzaam voor het bereiken van rookstop bij adolescenten<sup>7</sup>.

In verschillende richtlijnen wordt het gebruik van nicotinevervangende therapie tijdens de **zwangerschap** aangeraden; dit is echter niet onderbouwd door studies van goede kwaliteit. In een Britse studie uitgevoerd bij zware rookers bleek het gebruik van nicotinepatches in standaarddosering niet werkzaam dan placebo. Beide groepen kregen bovendien gedragstherapie. De therapietrouw was over het algemeen zeer laag. In deze studie bleek de nicotinevervangende therapie niet schadelijk te zijn wat betreft perinatale uitkomsten; er zijn echter grotere studies nodig om zekerheid te hebben wat betreft de veiligheid van nicotinevervangende therapie tijdens de zwangerschap<sup>a</sup>.

- a. In deze Britse studie werden 1.050 zwangere rookers opgenomen; ze waren in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap en het betrof hier zware rookers. Alle patiënten kregen gedragsmatige ondersteuning en werden daar bovenop gerandomiseerd naar nicotinepatch in standaarddosering (15 mg/16 u) of naar placebo gedurende 8 weken. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de actief behandelde groep en de placebogroep wat betreft het aantal vrouwen dat niet langer rookte tussen de stopdatum en de bevalling (9,4 vs. 7,6%). Wat betreft de abstinentiëgraad 1 maand na de stopdatum, was er wel een significant voordeel van de nicotinepatch: 21,3 vs. 11,7% (OR= 2,10 (95%-BI 2.49-2.97)). De therapietrouw na de eerste maand was heel laag in beide groepen (7,2 en 2,8%), dit leek niet verklaard te worden door het optreden van ongewenste effecten. Er werd geen significant verschil gevonden in zwangerschapsduur, geboortegewicht of perinatale sterfte<sup>8,9</sup>.

### **Zijn er nieuwe gegevens over ongewenste effecten?**

Omwille van zijn risico-batenverhouding, vooral wegens van het vermoeden van neuropsychiatrische en cardiovasculaire ongewenste effecten, is **varenicline** geen eerstekeuzemiddel bij de aanpak van rookstop<sup>10</sup>.

In een meta-analyse van 14 placebogecontroleerde studies met varenicline<sup>a</sup>, waaronder 1 studie die patiënten met voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden niet uitsloot<sup>b</sup>, werd met varenicline een verhoogde incidentie van bepaalde *cardiovasculaire events* zoals niet-fataal myocardinfarct vastgesteld. Na evaluatie van deze gegevens besloot het Europees geneesmiddelenagentschap EMA dat dit licht toegenomen cardiovasculair risico niet opweegt tegen de mogelijke winst met varenicline als rookstopmiddel. Wel heeft EMA de producent gevraagd meer informatie over cardiovasculaire events toe te voegen in de SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter<sup>11</sup>.

Recent werden door de FDA de resultaten gerapporteerd van twee epidemiologische studies waarin geen verschil gezien werd in de incidentie van hospitalisatie om *psychiatrische redenen* tussen de patiënten onder varenicline en deze onder nicotinesubstitutie<sup>10</sup>. Deze resultaten zijn tegenstrijdig met deze van een andere recente studie waarin een statistisch significant hoger risico van depressie en zelfmoordgedachten gezien werd met varenicline ten opzichte van andere geneesmiddelen gebruikt om rookstop te vergemakkelijken<sup>10,12</sup>.

- a. Deze meta-analyse groepeert 4 dubbelblinde RCT's met in totaal 8.216 rokers die gedurende 7 tot 52 weken behandeld werden met varenicline of met placebo. Bij personen behandeld met varenicline werd een verhoogde incidentie van ernstige cardiovasculaire events vastgesteld: 1,06 vs. 0,82%; OR= 1,72 (95%-BI 1,09 tot 2,71). Ook na uitsluiting van de hieronder vermelde studie met patiënten met stabiel cardiovasculair lijden, de enige studie die patiënten met voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden niet uitsloot, bleef het resultaat overeind. De auteurs berekenden voor varenicline een NNT= 10 en een NNH= 28<sup>13</sup>.
  
- b. In deze dubbelblinde RCT werden 714 rokers met stabiel cardiovasculair lijden opgenomen die gedurende 12 weken behandeld werden met varenicline of met placebo. De mortaliteit en de totale incidentie van cardiovasculaire events was niet significant verschillend tussen beide groepen (7,1 vs. 5,7%); wel bleek uit subanalyse dat bepaalde cardiovasculaire events zoals niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris en nood aan coronaire revascularisatieprocedures vaker voorkwamen met varenicline<sup>14,15</sup>.

## Referenties

1. Whittaker R, Borland R, Bullen C, Lin RB, McRobbie H, Rodgers A. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub2.
2. Free C, Knight R, Robertson S, et al. Smoking cessation support delivered via mobile text messaging (txt2stop): a single-blind randomized trial. *Lancet* 2011;378:49-55.
3. Cowley D. Mindfulness reduces smoking. *J Watch Psychiatry* September 12, 2011. Comment on: Brewer JA, Mallik S, Babuscio TA, et al. Mindfulness training for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011;119:72-80.
4. West R, Zatonski W, Cedzynska M, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193-2000.
5. Chevalier P. Rookstop bij adolescenten: wat is het nut van geneesmiddelen? Online besprekingen. 28.08.2011. [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be) Comment on: Kim Y, Myung SK, Jeon JY, et al. Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:219-26.
6. Kim Y, Myung SK, Jeon JY, et al. Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:219-26.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Smoking cessation interventions for youth: clinical evidence and guidelines. February 2012. [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)
8. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, et al. For the SNAP Trial Team. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366:808-18.
9. Oncken C. Nicotine replacement for smoking cessation during pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366:846-7.
10. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Nieuwigheden 2006: stand van zaken 5 jaar later. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;39:1-7.
11. Anonymous. Varenicline and cardiovascular events? *Drug Ther Bull* 2011;49:100.
12. Krumholz HM. More bad news about varenicline. *J Watch Cardiology* December 7, 2011. Comment on: Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, et al. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PloS One* 6(11):e27016 (doi:10.1371:journal.pone.0027016).

13. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011. DOI:10.1503/cmaj.110218

14. Rédaction Prescrire. Varénicline: accidents cardiovasculaires à long terme. Revue Prescrire 2011;31:747.

15. Belgisch Centrum voor Pharmacotherapeutische Informatie. Varenicline en verhoogd risico van cardiovasculaire events. Folia Pharmacotherapeutica 2011;38:78.

## Hulpmiddelen bij rookstop: update 2011

Zoekdatum tot 1 april 2011

### Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

De hypothese dat rookstop in de peri-operatieve periode zou leiden tot meer postoperatieve pulmonaire complicaties blijkt niet te kloppen<sup>1</sup>. Peri-operatief stoppen met roken leidt tot een lagere incidentie van postoperatieve complicaties in het algemeen en tot een betere wondgenezing<sup>2</sup>.

### Zijn er nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze aanpak van rookstop?

Een Cochrane review probeert de beschikbare evidentie over rookstopprogramma's via internet te bundelen, maar wegens grote heterogeniteit van de interventies kunnen weinig conclusies getrokken worden. Programma's met informatie op maat van de individuele patiënt, met regelmatige contactnames, zouden mogelijk werkzaamere kunnen zijn dan standaardprogramma's<sup>3</sup>. In een bijkomende RCT blijkt dat het toevoegen van telefonisch advies aan een internetprogramma de werkzaamheid nog verhoogt<sup>4</sup>.

Hoewel het geweten is dat advies over rookstop door de huisarts of de apotheker zinvol kan zijn, wordt dit slechts zelden ingebouwd in de routine klinische praktijk. Een programma van continue medische navorming over rookstopadvies leidde tot een toegenomen gevoel van zelfzekerheid en een grotere bereidheid tot het geven van advies bij de artsen. Bij de apothekers bleef de frequentie van rookstopadvies laag<sup>5</sup>.

### Zijn er nieuwe gegevens over de medicamenteuze aanpak van rookstop?

De zgn. "elektronische sigaret" wordt op het internet verhandeld en aangeprezen als een minder schadelijk alternatief voor conventionele papieren sigaretten. In deze apparaatjes wordt een vloeistof verhit, waardoor inhaleerbare dampen vrijkomen die eventueel nicotine bevatten. De veiligheid bij volwassen gebruikers werd nooit vastgesteld en de varianten die nicotine vrijstellen kunnen gevaarlijk zijn als ze in de handen van kinderen belanden<sup>6</sup>. Het FAGG waarschuwt dan ook om deze producten niet aan te kopen<sup>7</sup>.

In een gerandomiseerde studie met 1.500 rokers bleken alle onderzochte behandelingen (nicotine onder vorm van transdermaal systeem, nicotinezuigtablet of een combinatie van de twee vormen; bupropion, alleen of in associatie met nicotinezuigtablet) werkzaamere dan placebo voor het bereiken van rookstop die na 6 maanden nog aanhoudt. Tussen de verschillende behandelingen werden geen significante verschillen vastgesteld na 6 maanden<sup>a</sup>.

- a. De rookstoppercentages na 6 maanden bedroegen 22% voor de placebogroep, 32% met bupropion, 34% met nicotine zuigtablet, 34% met de nicotinepleister, 40% met de associatie van nicotine zuigtablet en -pleister en 33% met de associatie van bupropion en nicotine zuigtablet<sup>8,9</sup>.



Een update van de Cochrane review over varenicline bij rookstop nuanceert de conclusie van de vorige review. Het verschil tussen varenicline en nicotinevervangende therapie voor rookstop op 6 maanden is niet langer significant door het includeren van één nieuwe kleine studie (2 RCT's met in totaal 778 rokers: RR= 1,13; 95% BI 0,94-1,35)<sup>10</sup>.

## Onderzoek bij specifieke populaties

De prevalentie van roken bij mensen met schizofrenie is veel hoger dan in de algemene bevolking en de graad van nicotineverslaving is vaak veel ernstiger. Omwille van de interactie van bupropion met de meeste antipsychotica (via het cytochroom P450) en de dopaminerge werking van het middel, werd op zuiver theoretische basis gevreesd dat het gebruik van bupropion de geestelijke toestand van de patiënt met schizofrenie zou verslechteren. In een recente meta-analyse is echter gebleken dat bupropion, al dan niet in associatie met nicotinevervangende therapie, werkzaam is als rookstopmiddel bij deze populatie, en dit zonder nadelige effecten op de geestelijke toestand<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 7 RCT's met in totaal 260 patiënten met schizofrenie en tabaksverslaving. Bupropion 150 mg/d gedurende 12 weken, al dan niet in combinatie met nicotinevervangende therapie, werd vergeleken met placebo. Praktisch alle patiënten kregen bijkomend psychologische ondersteuning in groep. Na 6 maanden was het stoppercentage significant hoger in de groep behandeld met bupropion, vergeleken met placebo: 22 vs. 8%; NNT= 7. Er was geen verschil tussen de bupropion- en placebogroep met betrekking tot positieve, negatieve of depressieve symptomen<sup>11-13</sup>.

Personen met psychiatrische aandoeningen zijn vaak ook zware rokers en in de geestelijke gezondheidszorg worden zelden rookstopinitiatieven opgezet. In een studie uitgevoerd bij Amerikaanse oorlogsveteranen met posttraumatische stressstoornis bleek een zeer intensieve rookstopbehandeling geïntegreerd in de geestelijke gezondheidszorg, werkzamer dan standaardbehandeling in een gespecialiseerde rookstopkliniek. Stoppen met roken ging niet gepaard met deterioratie van de psychiatrische symptomen<sup>a</sup>.

- a. RCT met 943 oorlogsveteranen die omwille van post-traumatische stressstoornis (PTSD) ambulant behandeld werden in gespecialiseerde PTSD-klinieken. Zowat de helft van de patiënten had een gediagnosticeerde depressie. Patiënten werden gerandomiseerd naar een zeer intensieve persoonlijke rookstopbegeleiding (8 wekelijkse sessies plus follow-up) binnen de PTSD-kliniek, al dan niet gecombineerd met medicatie, of naar standaardbehandeling in een gespecialiseerde rookstopkliniek. Blijvende rookstop werd bereikt bij 8,9% van de personen die begeleid werden in de geestelijke gezondheidszorg en bij 4,5% van de personen behandeld in de rookstopkliniek (OR= 2,26; 95% BI 1,30-3,91)<sup>14</sup>.

Bij gehospitaliseerde patiënten met acuut coronair syndroom bleek het toevoegen van bupropion aan een programma van intensieve niet-medicamenteuze ondersteuning, niet te leiden tot hogere stoppercentages<sup>a</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT met 151 rokers die gehospitaliseerd waren omwille van acuut coronair syndroom. Bupropion 150-300 mg/d gedurende 8 weken werd vergeleken met placebo. Alle rokers kregen bijkomende intensieve ondersteuning in het ziekenhuis en verder telefonisch thuis. Na 1 jaar bedroeg het stoppercentage 31% in de bupropiongroep en 33% in de placebogroep, een niet-significant verschil. Er waren evenmin significante verschillen wat betreft de incidentie van myocardinfarct of andere acute coronaire syndromen, de kans van een nieuwe hospitalisatie, de mortaliteit, bloeddruk en BMI<sup>15</sup>.

## Referenties

1. Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications. *Arch Int Med* published online march 14 2011;doi:10.1001/archintmed.2011.97
2. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD002294. DOI: 10.1002/14651858.CD002294.pub3.
3. Civljak M, Sheikh A, Stead LF, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub3.
4. Graham AL, Cobb NK, Papandatos GD, et al. A randomized trial of internet and telephone treatment for smoking cessation. *Arch Int Med* 2011;171:46-53.
5. Prokhoreov AV, Hudmon KS, Marani S, et al. Engaging physicians and pharmacists in providing smoking cessation counseling. *Arch Int Med* 2010;170:1640-6.
6. Yamin CK, Bitton A, Bates DW. E-cigarettes: a rapidly growing internet phenomenon. *Ann Int Med* 2010;153:607-9.
7. FAGG. Mededeling van het FAGG en de FOD Volksgezondheid betreffende de "elektronische sigaret". 5 mei 2010. [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)
8. Gonzalez D. Nicotine patch plus lozenges increased smoking cessation rate more than placebo. *ACP J Club* 2010;152:JC5-2. Comment on: Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62.
9. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62.
10. Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005353. DOI: 10.1002/14651858.CD005353.pub4.
11. Evins AE. Review: bupropion increases abstinence from smoking without affecting mental state in people with schizophrenia. *Evid Based Mental Health* 2010;13:120. Comment on: Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion from smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-53.
12. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion from smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:346-53.
13. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007253. DOI: 10.1002/14651858.CD007253.pub2.
14. McFall M, Saxon AJ, Malte CA, et al for the CSP 519 Study Team. Integrating tobacco cessation into mental health care for posttraumatic stress disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2485-93.
15. Planer D, Lev I, Elitzur Y, et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2011;171:1055-60.



# Hulpmiddelen bij rookstop: update 2010

Zoekdatum tot 1 april 2010

## Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze aanpak van rookstop?

**Motiverende gespreksvoering** is een patiëntgerichte, directieve methode die oorspronkelijk ontwikkeld is in de verslavingsproblematiek. Motiverende gespreksvoering heeft als doel de intrinsieke motivatie te vergroten zodat verandering optreedt door de ambivalentie te verkennen en deze op te lossen. Uit een recente Cochrane-review blijkt dat motiverende gespreksvoering een bescheiden effect kan hebben in vergelijking met kort advies of gebruikelijke zorg (RR van rookstop op 6-12 maanden= 1,27; 95% BI 1,14 tot 1,42)<sup>1</sup>.

Uit een meta-analyse is gebleken dat **rookstopprogramma's via gsm** een plaats kunnen hebben in de aanpak van rookstop. Het ondersteunen van de stoppoging via sms-berichten leidt tot een toename van rookstop op korte termijn (RR= 2,18; 95% BI 1,8 tot 2,65). De effecten op lange termijn zijn niet duidelijk<sup>2</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze aanpak van rookstop?

Langdurige behandeling met nicotinevervangende therapie (pleisters gedurende 24 weken) leidt tot een hoger stoppercentage dan standaardbehandeling gedurende 8 weken, zolang de behandeling duurt. Een half jaar na het beëindigen van de studie was in beide groepen nog ongeveer 14% van de patiënten gestopt, een niet-significant verschil<sup>a</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT met 568 volwassen rokers zonder comorbiditeit. Standaard behandeling (nicotinepleister 21 mg gedurende 8 weken gevolgd door 16 weken placebo) werd vergeleken met langdurige behandeling met nicotinepleister 21 mg gedurende 24 weken. Beide groepen kregen bijkomende counseling. Na 24 weken was 20,3% gestopt in de groep met standaardbehandeling vergeleken met 31,6% in de langdurig behandelde groep (OR= 1,81; 95% BI 1,23-2,66). Een half jaar na het stoppen van de behandeling was het verschil tussen beide groepen niet langer significant (14,3 vs. 14,5%)<sup>3,4</sup>.

In een studie in de eerste lijn in de Verenigde Staten blijkt dat 1 op 5 patiënten bereid is een ernstige rookstopoging te doen. Gratis geneesmiddelen (nicotinevervangende therapie, bupropion of associaties van beide) plus adviesverlening blijken werkzaam om een deel van de patiënten te helpen stoppen. Voor de monotherapieën bedroeg de orde van grootte 17-20%, de combinatiebehandelingen waren significant werkzamer (stoppercentages 27-29% na 6 maanden)<sup>a</sup>.

- a. Open-label RCT met 1.346 rokers gerecruteerd in eerstelijnsziekenhuizen ('primary care clinic') in de Verenigde Staten. Ongeveer 1 op 5 van deze patiënten die op routine consultatie kwamen, bleek bereid te stoppen met roken. De studiemedicatie werd gratis verstrekt. Patiënten werden gerandomiseerd over vijf groepen: nicotinepleister, nicotine zuigcomprimé, bupropion met vertraagde vrijstelling, de combinatie van pleister plus zuigcomprimé en zuigcomprimé plus bupropion SR. Behandelingsduur 8-12 weken na het ogenblik van stoppen. Alle groepen kregen ook

bijkomende counseling. Na 6 maanden bedroegen de stoppercentages 16,8% voor bupropion, 19,9% voor de zuigcomprimé, 17,7% voor de pleister, 26,9% voor de combinatie pleister plus zuigcomprimé en 29,9% voor de associatie van bupropion en zuigcomprimé. Bupropion plus zuigcomprimé was superieur aan de 3 monotherapiën. De associatie van nicotinepleister plus zuigcomprimé was superieur aan pleister of bupropion alleen, maar niet aan zuigcomprimé alleen<sup>5</sup>.

Geleidelijk afbouwen van het aantal sigaretten vooraleer volledig te stoppen blijkt even werkzaam als abrupte rookstop. Dit werd zowel vastgesteld in studies over medicamenteuze aanpak, als in studies die gedragstherapie of zelfhulp onderzochten<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 10 RCT's met in totaal 3.760 deelnemers. Abrupte rookstop werd vergeleken met geleidelijke rookvermindering vooraleer volledig te stoppen. In 3 studies werd medicamenteuze behandeling toegepast, 5 studies onderzochten gedragstherapeutische ondersteuning en 4 studies onderzochten het effect van zelfhulpstrategieën. Primaire uitkomst was volledige rookstop minstens 6 maanden na de stopdatum. Bij het bundelen van alle types interventies bleken abrupte of geleidelijke rookstop even werkzaam. Evenmin werden significante verschillen gevonden tussen geleidelijke en abrupte rookstop wanneer de studies met geneesmiddelen, gedragstherapie of zelfhulp per type interventie geanalyseerd werden<sup>6</sup>.

De combinatie van een specifieke gedragstherapie (CONCERNS, een specifieke gedragstherapie, die tot doel heeft de bezorgdheid over toename in het gewicht na rookstop te reduceren) met bupropion was significant beter om rookstop vol te houden dan deze gedragstherapie alleen (CONCERNS + placebo)<sup>a</sup>.

- a. Dubbelblinde RCT met een studieduur van 6 maanden (= duur van medicamenteuze therapie, bupropion vertraagde vrijstelling 2x 150 mg/dag) en verdere follow-up tot 1 jaar. Rokende vrouwen (n= 349; gemiddeld 20 sigaretten/dag), gemiddeld 42 jaar, een BMI van 27,3 kg/m<sup>2</sup> en bezorgdheid over hun gewicht, werden gerandomiseerd over 2 hoofdgroepen: CONCERNS en STANDAARD en verder onderverdeeld in de subgroepen CONCERNS + B(upropion), CONCERNS +P(lacebo), STANDAARD + B en STANDAARD + P. De primaire uitkomstmaat was volgehouden rookstop. De CONCERNS + bupropion groep vertoonde een significant groter verschil in volgehouden rookstop na 3, 6 en 12 maanden vergeleken met de CONCERNS + placebo groep (40,6% vs. 18,4%; p=0,001; 34,0% vs. 11,5%; p<0,001 en 23,6% vs. 8,1%; p=0,006 respectievelijk). Er werden geen significante ongewenste effecten gesignaleerd. De studie-uitval bedroeg > 50%<sup>7</sup>.

## Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Uit een meta-analyse van cohortonderzoeken blijkt dat stoppen met roken in de vroege stadia van zowel kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom leidt tot een hogere overlevingskans en minder recidief van kanker<sup>8,9</sup>.

Patiënten die volledig stoppen met roken na hun eerste myocardinfarct vertonen een hogere overlevingskans dan de personen die blijven roken. Ook een daling van het aantal gerookte sigaretten leidt al tot een verlaagd risico van overlijden<sup>10</sup>.

## Referenties

1. Lai DTC, Cahill K, Qin Y, Tang JL. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006936. DOI: 10.1002/14651858.CD006936.pub2.

2. Whittaker R, Borland R, Bullen C, Lin RB, McRobbie H, Rodgers A. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD006611. DOI: 10.1002/14651858.CD006611.pub2.
3. Schnoll RA, Patterson F, Wileyto P, et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Int Med* 2010;152:144-51.
4. Saitz R. Extended treatment with transdermal nicotine is effective. *Journal Watch General Medicine* february 16 2010. Comment on: Schnoll RA, Patterson F, Wileyto P, et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Int Med* 2010;152:144-51.
5. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation therapies in primary care clinics. *Arch Int Med* 2009;169:2148-55.
6. Lindson N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD008033. DOI: 10.1002/14651858.CD008033.pub2.
7. Levine MD, Perkins KA, Kalarchian MA, et al. Bupropion and cognitive behavioral therapy for weight- concerned women smokers. *Arch Intern Med*.2010; 170: 543-50.
8. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340: b5569. doi: 10.1136/bmj.b5569.
9. Mueller PS. Smoking cessation after diagnosis of early-stage lung cancer improves outcomes. *Journal Watch General Medicine* February 18 2010. Comment on: Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340: b5569. doi: 10.1136/bmj.b5569.
10. Gore JM. Smoking cessation: the benefits of doing your best. *Journal Watch Cardiology* January 20 2010. Comment on: Gerber Y, Rosen LJ, Goldbourt U, et al. Smoking status and long-term survival after first myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2832-7.

## Hulpmiddelen bij rookstop: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

### Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze aanpak van rookstop?

Het opstarten van nicotinekauwgum een maand voor de geplande stopdatum leidt niet tot hogere stoppercentages dan starten van deze behandeling op de stopdatum zelf<sup>a</sup>.

- a. Open label RCT met 314 dagelijkse rokers (gemiddeld 24 sigaretten per dag). Behandeling vóór de stopdatum werd vergeleken met gangbare behandeling. Patiënten in de groep met behandeling voor de stopdatum kregen nicotinekauwgum vanaf 4 weken voor tot 8 weken na de geplande stopdatum en werden geadviseerd hun sigarettensconsumptie met de helft te verminderen tegen de stopdatum. Gangbare behandeling bestond uit nicotinekauwgum gedurende 8 weken vanaf de stopdatum plus de instructie volledig te stoppen met roken. Na 8 weken bedroegen de stoppercentages 41,6% in de groep met behandeling voor de stopdatum en 44,4% in de groep met gangbare behandeling, een niet-significant verschil. Een jaar na de stopdatum waren de abstinentiepercentages evenmin significant verschillend (20,8 vs. 19,4%)<sup>1</sup>.

Bij rokers met medische aandoeningen zoals cardiovasculair lijden of COPD bleek een intensieve combinatiebehandeling van bupropion plus nicotinevervangende therapie (pleister + inhaler) werkzaam dan standaardbehandeling met pleisters alleen. Na 26 weken bedroegen de stoppercentages respectievelijk 35 en 19%<sup>a</sup>.

- a. RCT met 127 rokers met medische aandoeningen (b.v. cardiovasculair lijden, diabetes, COPD). Intensieve triple therapie met bupropion plus nicotinevervangende therapie (pleister + inhaler) gedurende onbepaalde tijd werd vergeleken met pleister alleen gedurende 10 weken. Na 26 weken was het stoppercentage significant hoger in de intensief behandelde groep (35 vs. 19%)<sup>2</sup>.

Stoppen met roken gaat vaak gepaard met **gewichtstoename**, wat op zich vaak een reden is dat de stoppoging mislukt. Een recente Cochrane review onderzoekt het effect van verschillende interventies voor de preventie van gewichtstoename na rookstop. Een aantal gedragsmatige interventies zijn werkzaam op korte en lange termijn (verschil 1,3-5 kg naargelang de interventie; cognitieve gedragstherapie is het meest succesvol). Bupropion en nicotinevervangende therapie leiden op korte termijn tot minder gewichtstoename dan placebo (verschil 1-2 kg), na een jaar wordt geen verschil gevonden. Varenicline blijkt niet werkzaam dan placebo m.b.t. lichaamsgewicht. In rechtstreeks vergelijkend onderzoek leidt bupropion tot significant minder gewichtstoename dan varenicline (0,5 kg verschil)<sup>3</sup>.

### Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze aanpak van rookstop?

In een systematische review vinden de auteurs dat gedragstherapie bij gehospitaliseerde rokers werkzaam is indien de interventie voldoende intensief is en voortgezet wordt tot een maand na het ontslag<sup>4</sup>. Deze resultaten werden bevestigd in een recente gerandomiseerde studie bij patiënten die opgenomen



werden omwille van acuut myocardinfarct of voor coronaire bypassoperatie: na 12 maanden bedroegen de stoppercentages 54% in de intensief behandelde groep versus 35% in de groep met de minimale interventie<sup>5</sup>. Hulpprogramma's via computer of internet kunnen werkzaam zijn voor het stoppen met roken<sup>a</sup>. Hoe hun werkzaamheid zich verhoudt tot die van andere interventies, is momenteel echter niet duidelijk wegens de enorme heterogeniciteit van de interventies<sup>7</sup>.

- a. Meta-analyse van 22 RCT's met in totaal 29.549 deelnemers; follow-up 12 weken tot een jaar. Rookstopprogramma's met behulp van computer of internet, al dan niet in combinatie met medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling werden vergeleken met een brede waaier van controle-interventies van verschillende intensiteit. Via meta-analyse besluiten de auteurs dat computer- of internet gebaseerde programma's significant werkzamer zijn dan andere interventies<sup>6</sup>. Echter, gezien de grote heterogeniteit van de controle-interventies, kan hoogstens besloten worden dat programma's via computer of internet werkzaam kunnen zijn voor het bereiken van rookstop. Hoe hun werkzaamheid zich verhoudt tot die van andere interventies, is momenteel niet duidelijk<sup>7</sup>.

### **Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?**

Op basis van postmarketing gegevens heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) besloten dat de bijsluiters van zowel bupropion als varenicline extra aandacht moeten vestigen (zgn. "boxed warnings") op het risico van neuropsychiatrische symptomen: zelfmoordgedachten, depressie, agitatie, vijandigheid, gedragsveranderingen. Voor varenicline moet ook het risico van verkeersongevallen op die manier vermeld worden in de bijsluiter<sup>8,9</sup>. Met varenicline werden ook urticaria, oedeem van gelaat en tong en diabetes gemeld<sup>10</sup>.

### **Referenties**

1. Etter JP, Huguelet P, Perneger TV, Cornuz J. Nicotine gum treatment before smoking cessation. A randomized trial. *Arch Int Med* 2009;169:1028-34.
2. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers. *Ann Int Med* 2009;150:447-54.
3. Parsons AC, Shraim M, Inglis J, Aveyard P, Hajek P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006219. DOI: 10.1002/14651858.CD006219.pub2.
4. Rigotti NA, Munafò MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Int Med* 2008;168:1950-60.
5. Smith PM, Burgess E. Smoking cessation initiated during hospital stay for patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2009;180:1297-1303.
6. Myung SK, McDonnell DD, Kazinets G, et al. Effect of web- and computer-based smoking cessation programs. *Arch Int Med* 2009;169:929-37.
7. Byron MJ, Cobb NK. Concerns about a meta-analysis of computer smoking cessation programs. *Arch Int Med* 2009;169:1814.
8. FDA. Information for healthcare professionals: varenicline and bupropion. 1 July 2009. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
9. Kuehn BM. Varenicline gets stronger warnings about psychiatric problems, vehicle crashes. *JAMA* 2009;302:834.
10. Anonymous. Varénicline: diabète, troubles neuropsychiatriques, cardiaques, cutanés. *Revue Prescrire* 2008;28:836.



## Hulpmiddelen bij rookstop: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

### Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze aanpak van rookstop?

In sommige studies blijkt varenicline op korte termijn werkzaam dan nicotinevervangende therapie, en bij evaluatie na 1 jaar blijkt varenicline mogelijk marginaal beter voor het bereiken van rookstop<sup>a</sup>.

- a. Open-label RCT met 757 patiënten die gedurende 12 weken behandeld worden met of varenicline 2x1 mg/d, of nicotinepatch in afbouwende doses. Bij uitkomstmeting op 9-12 weken was het stoppercentage significant hoger in de vareniclinegroep (56% vs. 43%; OR= 1,7 (95% BI: 1,3 - 2,3)). Bij meting na 52 weken waren de resultaten niet eenduidig. In de per protocol analyse werd geen significant verschil vastgesteld; indien de resultaten werden geanalyseerd volgens het intention-to-treat principe werd een randsignificant voordeel van varenicline vastgesteld (OR= 1,44; 95% BI: 1,02-2,03)<sup>1</sup>.

Het Britse geneesmiddelenagentschap MHRA ontving tientallen meldingen van ongewenste effecten tijdens het gebruik van varenicline: depressie, zelfmoordgedachten, hoofdpijn, slaperigheid<sup>2</sup>. Sommige bronnen stellen dat zolang duidelijkheid omtrent de mogelijk ernstige ongewenste effecten ontbreekt, varenicline niet kan beschouwd worden als een eerstekeuzebehandeling<sup>2,3</sup>.

In de Transparantiefiche werden enkel studies gerapporteerd met volledige rookstop als eindpunt. Sommige nicotinevervangende middelen hebben in België niet enkel de indicatie "rookstop", maar ook de indicatie "rookvermindering". Het doel van nicotinevervangende therapie is hier de patiënt te ondersteunen in het verminderen van het aantal sigaretten, met de uiteindelijke bedoeling tot volledige rookstop te komen. Rookvermindering met behulp van nicotinevervangende behandeling leidt zo tot significant hogere volledige stoppercentages in vergelijking met placebo, en kan een alternatieve strategie zijn bij minder gemotiveerde patiënten<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 7 RCT's. Nicotinevervangende therapie wordt gedurende een langere periode toegediend dan in de studies over abrupte rookstop: 9-12 maanden. Volledige rookstop op 6 maanden: 6,8% met nicotinevervangende therapie versus 3,3% met placebo (RR= 2,06; 95% BI: 1,34 - 3,15)<sup>4</sup>.

Een nieuwe grote RCT bevestigt de boodschap van de transparantiefiche i.v.m. het associëren van nortriptyline en nicotinevervangende middelen: de combinatie heeft geen meerwaarde voor het bereiken van rookstop en leidt tot een verhoogde incidentie van ongewenste effecten<sup>a</sup>.

- a. RCT met 901 patiënten die gedurende 8 weken behandeld werden met nortriptyline plus nicotinevervangende therapie of met placebo plus nicotinevervangende therapie. Het stoppercentage op 6 en 12 maanden was niet significant verschillend. Ongewenste effecten (droge mond, obstipatie ) traden significant vaker op met de combinatie<sup>5</sup>.

## Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze aanpak van rookstop?

Interventies die erop gericht zijn de steun vanwege de partner van de roker te verhogen, leiden niet tot een verhoogde kans op rookstop<sup>a</sup>.

- a. MA van 11 RCT's met in totaal 2.172 patiënten. Bijkomende interventies om de steun van de partner te verhogen (boeken, groepssessies etc.), naast gangbare rookstopmethodes, werden vergeleken met gangbare rookstopmethodes alleen. Er werden geen significante verschillen qua stoppercentage gevonden<sup>6</sup>.

Psychosociale interventies, mits voldoende intensief, zijn werkzaam in het bevorderen van rookstop bij patiënten met coronair hartlijden en voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct<sup>a</sup>.

- a. Meta-analyse van 16 RCT's. De onderzochte populatie bestond vnl. uit oudere mannen met voorgeschiedenis van AMI. Gedragstherapie, telefonische ondersteuning of zelfhulpmateriaal bleken alle werkzamer dan gangbare behandeling ("usual care") voor het bereiken van rookstop. Korte interventies bleken niet werkzaam, meer intensieve interventies wel (OR= 1,5 tot 1,7 naargelang het type interventie)<sup>7</sup>.

Op basis van spirometrische gegevens kan de zgn. "longleeftijd" van de patiënt berekend worden. Het meedelen en uitleggen van deze gegevens aan de patiënt verhoogt de kans op rookstop significant<sup>a</sup>.

- a. RCT met 561 patiënten in de huisartspraktijk. Interventie: op basis van spirometrische gegevens wordt de "longleeftijd" (lung age) van de patiënt berekend, dwz. de leeftijd van een gezonde persoon die nooit gerookt heeft waarvan de FEV1 (een seconde waarde) overeenkomt met de FEV1 van de patiënt. In de interventiegroep werd deze longleeftijd meegedeeld en met de patiënt besproken; in de controlegroep werden de resultaten via een brief zonder verdere uitleg meegedeeld. Rookstop op 12 maanden werd bereikt bij 13,6% van de patiënten in de interventiegroep vs. bij 6,4% in de controlegroep ( $p=0,005$ ; NNT= 14)<sup>8</sup>.

## Referenties

1. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub3.
2. Varénicline: dépressions et suicides. La Revue Prescrire 2008;292:105.
3. Varenicline for smoking cessation. Drug Ther Bull 2008;46:33-6.
4. Wang D, Connock M, Barton P, Fry-Smith A, Aveyard P, Moore D. 'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. Health Technol Assess 2008;12(2).
5. Aveyard P, Johnsin C, Fillingham S et al. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2008;336:1223-7.
6. Park EW, Schultz JK, Tudiver FG, Campbell T, Becker LA. Enhancing partner support to improve smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD002928. DOI: 10.1002/14651858.CD002928.pub2.

7. Barth J, Critchley J, Bengel J. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006886. DOI: 10.1002/14651858.CD006886.

8. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M et al. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. BMJ 2008;336:598-600.

# Hulpmiddelen bij rookstop

Juni 2008

Deze online versie bevat alle informatie van de Transparantiefiche van april 2005 plus alle informatie uit de updates van januari 2006 t.e.m. januari 2008. De informatie uit de updates is in kleur gemarkeerd.

In samenwerking met het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg



Deze Transparantiefiche is grotendeels gebaseerd op een rapport van het Kenniscentrum van juni 2004 (Van den Bruel A, Cleemput I, Van Linden A, Schoefs D, Ramaekers D, Bonneux L. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen voor rookstop). Alle tekstdelen die overgenomen zijn uit dit rapport worden als referentie "1" aangeduid. Omdat deze teksten vaak een andere structuur kregen in de Transparantiefiche werd, in functie van de leesbaarheid, het taalgebruik hier en daar aangepast. Studies die na de totstandkoming van het rapport verschenen en een aantal extra gegevens werden volgens de gewone werkwijze van de Transparantiefiches weergegeven.

## Kernboodschappen

- Van alle haalbare interventies is stoppen met roken de ingreep die de grootste gezondheidswinst kan geven, zowel voor de individuele roker als voor de maatschappij. De winst is duidelijk op vlak van kanker, COPD en cardiovasculair lijden.
- Doeltreffende niet-medicamenteuze interventies gaan van een eenvoudig rookstopadvies door de behandelende arts tot zeer intensieve opvolging.
- Medicamenteuze interventies die ongeveer even doeltreffend en veilig blijken, zijn nicotinevervangende therapie, bupropion en nortriptyline: de kans op geslaagde rookstop stijgt ermee van circa 10% naar 20% bij evaluatie op 6 tot 12 maanden, in vergelijking met geen behandeling.
- Met associëren van twee medicamenteuze behandelingen werd meestal geen voordeel aangetoond.
- Roken tijdens de zwangerschap verdient extra aandacht wegens de perinatale problemen bij moeder en kind, en de bewezen winst na rookstop.

## Inhoud

---

Samenvatting en conclusies.....	3
1. Epidemiologie.....	4
2. Natuurlijk verloop.....	4
a. Gezondheidsproblemen van rokers.....	4
b. Natuurlijk verloop na rookstop.....	5
3. Definitie van rookstop.....	5
4. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling en doel van de behandeling.....	6
5. Behandeling voor rookstop.....	6
5.1. Niet-medicamenteuze aanpak.....	6
5.1.1. Niet-medicamenteuze aanpak versus geen interventie.....	6
5.1.2. Vergelijkend onderzoek tussen niet-medicamenteuze behandelingen.....	8
5.2. Medicamenteuze aanpak.....	8
5.2.1. Medicatie versus placebo.....	8
5.2.2. Vergelijkende studies tussen geneesmiddelen.....	12
5.2.3. Combinaties van verschillende benaderingen.....	13
6. Rookstop en zwangerschap.....	15
7. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties.....	16
8. Prijsvergelijking en kosteneffectiviteit.....	19
Referenties.....	22



## Samenvatting en conclusies

- Roken heeft een duidelijk ongunstig impact op de gezondheid van de roker en op de volksgezondheid. Stoppen met roken verbetert de gezondheid op korte en lange termijn. Van alle haalbare interventies is stoppen met roken de ingreep die de grootste gezondheidswinst kan geven, zowel voor de roker zelf als voor de maatschappij. Die winst is duidelijk op vlak van kanker, longlijden en cardiovasculair lijden.
- Sigarettenrook brengt niet alleen schade toe aan de roker, maar ook aan de mensen om de roker heen. Passief roken verhoogt de kans op longkanker, hart- en vaatziekten en aandoeningen van de luchtwegen<sup>8</sup>.
- Men kan slechts spreken van een geslaagde rookstop als de roker die stopt, niet rookt tot het einde van de opvolgperiode, namelijk 6 tot 12 maanden na stopdatum.
- Bij de rokers die stoppen, stoppen de meesten zonder hulpmiddelen. De kans op succes neemt toe naarmate men vaker probeert te stoppen. De kans dat iemand rookvrij blijft, wordt groter naargelang de duur van de tabaksabstinentie langer is, maar de kans dat de ex-roker hervalt blijft steeds bestaan.
- Heel wat niet-medicamenteuze interventies werden uitgetoet. Een eenvoudig rookstopadvies door de behandelende arts blijkt doeltreffend bij 1 op 50 rokers. Allerlei complexere interventies geven betere resultaten (succes tot 1 op 10) maar zijn heel wat duurder.
- Nicotinevervangende therapie is geen tovermiddel voor nicotineverslaving, maar het doet wel meer rokers stoppen. Alle bestaande commerciële vormen van nicotinevervangende therapie (kauwgom, pleister, inhalator, sublinguale preparaten) kunnen een veilig en effectief onderdeel uitmaken van een strategie om rookstop te bevorderen. Nicotinevervangende therapie helpt één op 14 rokers om te stoppen met roken. Het effect van nicotinevervangende therapie hangt af van de motivatie van de gebruiker en van de mate waarin de gebruiker verslaafd is aan nicotine. Er zijn weinig gegevens over de rol van nicotinevervangende therapie voor personen die minder dan 10 sigaretten per dag roken. Acht weken behandeling met nicotinevervangende pleisters blijkt even werkzaam als de vaak voorgestelde 12 weken.  
De keuze van de te gebruiken vorm gebeurt in functie van de behoeften van de patiënt, de mate waarin hij de therapie verdraagt en de kosten ervan. De startdosis wordt bepaald op basis van de graad van nicotineafhankelijkheid.
- Naast nicotinevervangende therapie, zijn er nicotinevrije farmacologische middelen beschikbaar. Hiervan zijn er slechts drie voldoende onderbouwd, namelijk bupropion (soms ook amfebutamonhydrochloride genoemd), varenicline en nortriptyline. Nortriptyline is in België niet geregistreerd voor de indicatie "rookstop". Beide middelen hebben een gelijkaardig effect qua aantal rokers dat stopt. Ze leiden tot ongeveer 10% extra rokers dat erin slaagt te stoppen. De ongewenste effecten verschillen echter. Bupropion heeft mogelijk een nadeliger veiligheidsprofiel: het geschatte risico van epileptische toevallen is 1 op 1.000 patiënten en slapeloosheid treedt op bij 30 tot 40% van de patiënten. Onderzoek naar de ongewenste effecten van nortriptyline bij gebruik voor rookstop is beperkt. Bupropion wordt in de studies meestal 7 tot 12 weken gegeven aan 300 mg per dag en nortriptyline 6 tot 12 weken aan 75 mg per dag. Van varenicline is de werkzaamheid aangetoond, maar er zijn nog vragen over de veiligheid op lange termijn, in het bijzonder op het vlak van de psychische en cardiale effecten.
- Er zijn enkele aanwijzingen dat nicotinevervangende therapie iets minder werkzaam is dan nicotinevrije farmacologische middelen (bupropion en nortriptyline), maar meer rechtstreeks en onafhankelijk vergelijkend onderzoek is noodzakelijk. Ook het veiligheidsprofiel en de prijs zijn belangrijke afwegingen.
- Er zijn tegenstrijdige gegevens omtrent de vraag of de combinatie van bupropion of nortriptyline met nicotinevervangende therapie werkzamer is dan elke van deze interventies afzonderlijk.
- Het gebruik van andere middelen voor rookstop is niet aanbevolen en kan enkel overwogen worden bij falen van de hierboven vermelde strategieën.
- Het sterk verslavend effect van nicotine komt overduidelijk tot uiting in de studies: bij de gemotiveerde patiënten die gerecrueteerd werden is het maximale succespercentage na 1 jaar rond de 25%. Daarmee is ook duidelijk dat betere motivatietechnieken en farmacologische hulpmiddelen absoluut nodig zijn.
- Voor praktijkgerichte informatie in verband met het motiveren en begeleiden van de rokende patiënt, verwijzen we naar de Aanbevelingen voor goede praktijkvoering van de WVVH<sup>9</sup> en van SSMG<sup>10</sup>.

## 1. Epidemiologie

De prevalentie van roken bedroeg in 2001 in België 26%. Veel jongeren roken. De voor leeftijd gecorrigeerde prevalentie van roken is niet gewijzigd tussen 1997 en 2001. De meeste rokers wensen te stoppen.

Mannen roken meer dan vrouwen (resp. 31% versus 22%). Er is een duidelijke sociaal-economische gradiënt. De prevalentie bedraagt 30% bij mensen met een opleidingsniveau lagere school en 22% bij mensen met een diploma van hoger onderwijs. Erg verontrustend is dat de prevalentie van roken groot is bij tieners (15 tot 19 jaar), met name 28%, waarvan 8% zware rokers. Sinds 1997 is de voor leeftijd gecorrigeerde prevalentie van roken niet meer gedaald. Door de vergrijzing van de bevolking en doordat meer oudere mensen overlijden of om gezondheidsredenen stoppen met roken, is het totale aantal rokers wel gedaald.

De meeste rokers willen stoppen met roken; veel rokers proberen het, maar zonder succes<sup>1</sup>.

## 2. Natuurlijk verloop

### a. Gezondheidsproblemen van rokers

- Roken doodt één op twee rokers<sup>1</sup>.
- Rokers leven minder lang dan niet-rokers, gemiddeld 6 tot 10 jaar, afhankelijk van het aantal gerookte sigaretten<sup>1</sup>.
- Elke gerookte sigaret verkort het leven van een roker met 10 minuten<sup>1</sup>.
- In België stierven in 1995 8.400 mensen vroegtijdig door roken, d.w.z. vóór hun zeventigste verjaardag. Bij 4.400 onder hen was dit te wijten aan kanker. Dit is 38% van alle vroegtijdige overlijdens door kanker en 30% van alle vroegtijdige sterfte<sup>1</sup>.

Er bestaat een sterk verband tussen de totale dosis nicotine en gezondheidsproblemen bij zware rokers. Hoe langer men rookt en hoe vroeger men begonnen is, hoe groter het risico van ziektes en overlijden. Bij rokers die 1 à 4 sigaretten per dag roken ziet men na 25 jaar reeds 50% meer mortaliteit dan bij niet-rokers. De mortaliteit is lineair gecorreleerd met het aantal sigaretten<sup>12</sup>. Roken veroorzaakt kanker, vooral longkanker. In België was meer dan 90% van alle gevallen van longkanker en 38% van alle kankergevallen toe te schrijven aan roken in het verleden. Roken veroorzaakt eveneens hart- en vaatziekten (vooral myocardinfarct), overlijden door een chronische aandoening van de luchtwegen en vele andere aandoeningen<sup>1,13</sup>. Naar schatting veroorzaakt het roken van sigaretten meer dan 80% van de gevallen van COPD, afhankelijk van het aantal sigaretten en de duur van het roken<sup>8</sup>.

In 1995 waren in België meer dan 8.400 vroegtijdige overlijdens toe te schrijven aan roken (overlijden vóór de 70e verjaardag), dit betekent 30% van alle vroegtijdige overlijdens; 4.400 ervan werden veroorzaakt door kanker. De overige sterfgevallen werden vooral veroorzaakt door hart- en vaatziekten en longaandoeningen<sup>1</sup>.

Uit een Brits onderzoek, waarbij artsen gedurende 40 jaar werden gevolgd, bleek dat 80% van de niet-rokers bleven leven tot hun 70e verjaardag, terwijl dit slechts voor 50% van de zware rokers het geval was<sup>1</sup>. Verdere gegevens na 50 jaar opvolging, versterken nog de bewijskracht voor de negatieve impact van roken op de gezondheid<sup>11</sup>. Bij mannen ziet men vooral verhoogde cardiovasculaire mortaliteit, bij vrouwen verhoogde cardiovasculaire mortaliteit en verhoogde mortaliteit door longtumoren<sup>12</sup>. Gezien vrouwen traditioneel minder rookten dan mannen, stelde men bij vrouwen minder rookgebonden schade vast. De relatief voordelige positie van vrouwen verandert echter snel. Het aantal vrouwelijke rokers is sterk gestegen bij de generaties die na de tweede wereldoorlog zijn geboren, zodat overlijden door longkanker nu een scherpe stijging kent bij Belgische vrouwen<sup>1</sup>.

Roken is een belangrijke risicofactor voor bacteriële en virale infecties. Zo hebben rokers een 2- tot 4-maal hoger risico van invasieve pneumokokkenziekte, vergeleken met niet-rokers. Het risico van influenza is veel hoger en het verloop is ernstiger bij rokers. Roken is geassocieerd met een toegenomen kans op tuberculose, wat vooral in ontwikkelingslanden, waar steeds meer gerookt wordt, een probleem is<sup>14</sup>.

Tabak is zeer verslavend, waardoor stoppen niet gemakkelijk is. Men moet twee belangrijke zaken voor ogen houden wanneer men rookstoptherapieën tegen elkaar afweegt:

- Bij de rokers die stoppen, stoppen de meesten zonder hulpmiddelen. Een therapie leidt maar tot resultaat wanneer de roker ernstig overweegt om te stoppen met roken. De voorgelegde resultaten en het daaruit berekende "number needed to treat" (NNT= te behandelen aantal mensen om 1 extra roker te doen stoppen) hebben alleen betrekking op mensen met een vergelijkbare motivatie. De onderzochte geneesmiddelen en therapieën zijn slechts een hulp voor rokers die gemotiveerd zijn om deze gewoonte te laten varen<sup>1</sup>.
- Geen enkele rookstoptherapie biedt een levenslange garantie. Het is zo dat rokers die gedurende zes maanden tot één jaar gestopt zijn met roken, niet meer farmacologisch verslaafd zijn aan nicotine. De kans dat iemand rookvrij blijft, wordt groter naargelang de duur van de tabaksabstinentie langer is, maar de kans dat de ex-roker hervalt blijft steeds bestaan. Mensen die hervallen mogen echter niet wanhopig zijn: de kans op succes neemt toe naarmate men vaker probeert. De volgende keer kan de goede keer zijn<sup>1</sup>.

## **b. Natuurlijk verloop na rookstop of verminderen van roken**

- Geen enkele interventie bevordert de gezondheid van de roker meer dan stoppen met roken. Stoppen met roken levert meteen voordelen op omdat het risico van hart- en vaatziekten onmiddellijk afneemt. Op lange termijn zorgt stoppen met roken ervoor dat het risico van alle rookgebonden ziektes afneemt<sup>1</sup>.
- De levensverwachting bij rokers die stoppen met roken op de leeftijd van 35 jaar is zes tot negen jaar hoger dan bij rokers die blijven roken. Rokers die stoppen op hun 65<sup>e</sup> winnen nog 1,4 tot 3,7 jaar<sup>1</sup>.

Stoppen met roken heeft op lange termijn een gunstig effect op het optreden van kanker en aandoeningen van de luchtwegen en waarschijnlijk op de mortaliteit van COPD<sup>15</sup>. Op korte termijn beïnvloedt stoppen met roken het ontstaan van hart- en vaatziekten, die in absolute cijfers een belangrijke doodsoorzaak vormen bij rokers. Vijf jaar na het stoppen zijn de meeste gevolgen van roken op hart- en vaatziekten verdwenen<sup>1</sup>.

Wanneer we kijken naar de overleving van rokers, rokers die gestopt zijn en niet-rokers, dan moeten we er rekening mee houden dat (ex-)rokers er vaak ook andere gewoonten op nahouden dan roken die het sterfterisico doen toenemen, en dat bij rokers die gestopt zijn het misschien een rookgebonden ziekte was die hen aanzette tot stoppen. Omdat ze ziek zijn, is de sterfte dan ook hoger<sup>1</sup>.

In vroege stadia van een (niet-kleincellig) longcarcinoom neemt de overlevingskans toe naarmate de patiënt eerder stopt met roken<sup>16</sup>.

Bij halvering van het roken bij matige en zware rokers (>15 sigaretten per dag), is er een daling van het risico van longkanker<sup>17</sup> maar niet van de totale sterfte of vervroegde sterfte door cardiovasculaire of pneumologische oorzaken<sup>18</sup>.

## **3. Definitie rookstop**

Een roker die stopt wordt in de geïnccludeerde studies gedefinieerd als iemand die niet rookt tot het einde van de opvolgperiode, namelijk 6 tot 12 maanden na de stopdatum<sup>1</sup>.

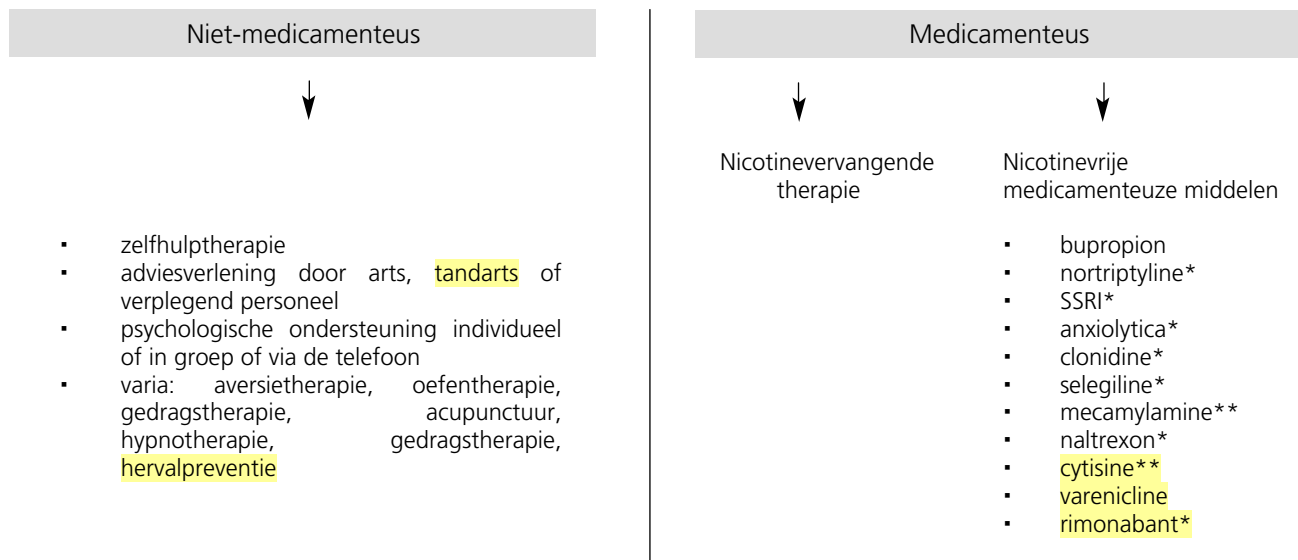
## 4. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling en doel van de behandeling

- aantal rokers dat gestopt is bij evaluatie na 6 tot 12 maanden
- optreden van ongewenste effecten
- frequentie van herval op lange termijn
- kost van de behandeling

Het doel van de behandeling is volledige rookstop. Het belang van vermindering van roken als doelstelling van de behandeling, is onduidelijk.

## 5. Behandeling voor rookstop

Therapeutische opties



\* de indicatie rookstop staat niet in de Belgische bijsluiter (juni 2008)

\*\* niet gecommercialiseerd in België (juni 2008)

### 5.1. Niet-medicamenteuze aanpak

#### 5.1.1. Niet-medicamenteuze aanpak versus geen interventie

- Zelfhulpmateriaal heeft slechts een gering effect bij rookstop.
- Advies door een arts, tandarts of verpleegkundige heeft een gering, maar toch waardevol effect op rookstop<sup>1</sup>.
- Psychologische ondersteuning in groep is doeltreffend bij rookstop<sup>1</sup>.
- Wegens het gebrek aan gegevens kunnen aversitherapie en oefen therapie niet aanbevolen worden ter ondersteuning van rookstop<sup>1</sup>.
- Intensieve niet-medicamenteuze begeleiding lijkt werkzamer dan minder intensieve begeleiding maar ook hier dient men het prijsaspect af te wegen<sup>1</sup>.
- Er is geen bewijs voor het nut van specifieke interventies voor hervalpreventie.

## Zelfhulptherapieën

Zelfhulp wordt omschreven als een gestructureerd programma voor rokers die proberen te stoppen zonder intensief contact met een therapeut. Het gaat hier om handleidingen en brochures, audio- of videobanden of computerprogramma's<sup>1</sup>. Op basis van de recentste gegevens blijkt na 6 maanden een gering effect van deze programma's<sup>a,19</sup>.

Gepersonaliseerde computerprogramma's zijn effectiever dan standaard zelfhulpprogramma's<sup>b</sup>; 50 rokers moeten deelnemen aan het computerprogramma om 1 extra persoon te doen stoppen met roken<sup>1</sup>.

- a. 11 RCT's; OR= 1,24; 95% BI van 1,07 tot 1,49<sup>2</sup>.
- b. 10 RCT's met directe vergelijking; OR= 1,36; 95% BI van 1,13 tot 1,64<sup>2</sup>.

## Adviesverlening door de arts, tandarts of verpleegkundige versus geen interventie

Adviesverlening wordt omschreven als advies van een professionele hulpverlener (arts, of verpleegkundige) die rokers aanraadt hun gezondheid te verbeteren door te stoppen met roken.

Door 50 rokers advies te verlenen over rookstop, is er één extra persoon die stopt met roken<sup>a</sup>. Gezien de beperkte inspanning is minimaal advies toch efficiënt. Ook counseling door een tandarts verhoogt de rookstop na 1 jaar<sup>20</sup>.

Persoonlijke feedback combineren met een nicotinespeekseltest in een rookstopprogramma in de eerste lijn, verhoogt het percentage stoppers met 17% na 8 weken, en verlaagt eveneens het tabaksgebruik bij patiënten die blijven roken<sup>21</sup>.

In de ambulante setting blijkt dat intensiever advies meer inspanning vraagt, maar iets werkzamer zou zijn dan minimaal advies<sup>b</sup>. Bij gehospitaliseerde patiënten is er volgens de auteurs van een systematische review onvoldoende evidentie om intensieve ondersteuning aan te bevelen<sup>19</sup>. Een meta-analyse van de studieresultaten in een Cochrane review resulteert wel een statistisch significant effect van intensieve gedragstherapie<sup>c</sup>. Er zijn ook enkele kleine studies die goede resultaten tonen<sup>d</sup>.

- a. Minimale adviesverlening bestaat uit maximaal 2 contacten waarvan het eerste minder dan 20 minuten duurt. Vergeleken met geen interventie, doet minimale adviesverlening door een arts de absolute kans op stoppen met roken na 6 tot 12 maanden toenemen met 2%. Het percentage stoppers in de controlegroep varieert van 4 tot 11%. Vijftig patiënten moeten advies krijgen over rookstop, om één extra roker te bekommen die stopt<sup>1</sup>. In het overzicht van de Cochrane Collaboration werden voor minimale adviesverlening 17 RCT's met 13.999 patiënten geïncludeerd<sup>3</sup>.
- b. Intensiever advies bestaat uit meer dan 2 contacten of uit een eerste contact van meer dan 20 minuten. In het overzicht van de Cochrane Collaboration ziet men bij directe vergelijking dat intensievere adviesverlening werkzamer is dan minimale adviesverlening. Vijf studies vergeleken het effect van meerdere follow-upcontacten door een arts versus minimaal advies. Men zag een beperkt voordeel (OR=1,61; 95% BI van 1,10 tot 2,37)<sup>3</sup>.
- c. Intensieve gedragstherapie bij gehospitaliseerde rokers tot één maand na ontslag lijkt effectief volgens een systematische review met meta-analyse van 17 studies. Dit effect staat los van de indicatie tot hospitalisatie (OR 1,65; 95% BI van 1,44 tot 1,90). In deze setting blijken kortere of minder intensieve therapieën niet werkzaam<sup>22</sup>.
- d. Specifiek bij rokers die gehospitaliseerd zijn met een cardiovasculaire of pneumologische aandoening ziet men dat een intensieve interventie resulteert in een rookstop bij 28% van de patiënten<sup>23</sup>. Intensieve begeleiding gedurende minstens 3 maanden na ontslag en gratis medicatie (nicotinevervangende therapie of bupropion) waren effectiever dan minimaal advies. Er moesten 5 cardiovasculair belaste rokers een intensieve begeleiding en gratis medicatie krijgen om één extra roker te doen stoppen met roken (NNT 5, 95% BI van 3 tot 8). De totale mortaliteit daalde met 10% en het aantal hospitalisaties daalde met ongeveer 19%. Deze open-label RCT met follow-up van 2 jaar includeerde 209 patiënten die gehospitaliseerd waren omwille van een acuut coronair syndroom of hartdecompensatie<sup>24</sup>.

## Psychologische ondersteuning

- *Psychologische ondersteuning in groep versus geen therapie*  
Psychologische ondersteuning in groep biedt rokers de kans om gedragstechnieken voor rookstop aan te leren, en elkaar te steunen. Tien rokers moeten psychologische ondersteuning in groep krijgen om één extra persoon te doen stoppen met roken<sup>1</sup>.
- *Psychologische ondersteuning via de telefoon als extra ondersteuning*  
Psychologische ondersteuning per telefoon helpt om op 40 rokers 1 roker extra te doen stoppen. Psychologische ondersteuning via de telefoon kan een aanvulling vormen op andere therapieën<sup>1,25</sup>.

## Preventie van hervал

Momenteel is er onvoldoende bewijs voor het nut van specifieke interventies voor preventie van hervал bij reeds gestopte rokers. In afwezigheid van nieuwe evidentie is het waarschijnlijk nuttiger de beschikbare middelen aan te wenden voor het stimuleren van initiële rookstop in plaats van hervالpreventie<sup>a</sup>.

- a. *Meta-analyse van 40 RCT's met een studieduur van minstens 6 maanden. De onderzochte interventies zijn vrij heterogeen, maar bestaan grotendeels uit gedragsmatige interventies. Hierbij wordt gestopte rokers aangeleerd hoogrisicosituaties voor hervал te herkennen en worden cognitieve en gedragsmatige strategieën aangereikt om met deze risicosituaties om te gaan. Er is geen effect van hervالpreventie meetbaar in de totale populatie van gestopte rokers, of de roker op eigen houtje gestopt was of met hulp van een formeel stopprogramma<sup>26</sup>. Noch bij vrouwen die stopten met roken omwille van zwangerschap, noch bij mensen die verplicht waren te stoppen omwille van hospitalisatie, is een effect van hervالpreventie meetbaar.*

Wanneer men dieetprogramma's start bij vrouwen die in gewicht toenamen door rookstop, ziet men wel minder rookhervал (28% versus 16%)<sup>27</sup>.

## Varia

Aversie therapie, oefen therapie, acupunctuur en hypnotherapie blijken in studies niet werkzaam te zijn. Gedragstherapieën bestaan uit aversie therapie (roken in verband brengen met onplezierige ervaringen) en oefen therapie (lichamelijke activiteiten). Er bestaat onvoldoende bewijs dat deze therapieën rokers helpen bij de rookstop. Hypnotherapie draagt niet bij tot rookstop: de waargenomen effecten zijn toe te schrijven aan het contact met de therapeut. Het effect van acupunctuur op rookstop is niet bewezen<sup>1,28</sup>.

Ook voor lasertherapie en electrostimulatie is er geen duidelijk bewijs van werkzaamheid bij rookstop<sup>28</sup>.

## 5.1.2. Vergelijkend onderzoek tussen niet-medicamenteuze behandelingen

### Individuele psychologische ondersteuning versus minimaal advies

Individuele psychologische ondersteuning is iets werkzamer dan minimaal advies. Vergeleken met minimaal advies, moeten vijftieng rokers individuele psychologische ondersteuning krijgen om één extra persoon te doen stoppen met roken<sup>a</sup>. Individuele psychologische ondersteuning wordt omschreven als een persoonlijke ontmoeting tussen een roker en een consulent (niet de behandelende arts of verpleegkundige) die is opgeleid om hulp te bieden bij rookstop<sup>1</sup>.

- a. *14 studies met in totaal 5.182 patiënten vergelijken individuele psychologische ondersteuning met minimaal advies, waarbij er een voordeel werd vastgesteld van individuele psychologische ondersteuning (OR= 1,62; 95% BI van 1,35 tot 1,94)<sup>3</sup>.*

### Psychologische ondersteuning in groep versus individuele interventies of zelfhulpmateriaal

- Of individuele ondersteuning werkzamer is dan psychologische interventie in groep is nog onduidelijk<sup>a</sup>.
- Bij rechtstreekse vergelijking van psychologische ondersteuning in groep versus zelfhulpmateriaal moeten 20 rokers psychologische ondersteuning in groep krijgen om één extra persoon te doen stoppen met roken<sup>1</sup>.

- a. *3 RCT's met in totaal 1.235 patiënten<sup>4</sup>.*

## 5.2. Medicamenteuze aanpak van rookstop

### 5.2.1. Geneesmiddelen versus placebo

Het is duidelijk dat in alle geneesmiddelenstudies over rookstop ook een vorm van "psychologische begeleiding" gebeurt. Dit kan gaan van eenvoudige adviezen tot vrij intensieve begeleiding. Deze begeleiding op zich kan effect hebben. In de vergelijking "medicatie versus placebo" gaat het dus in feite over een vergelijking tussen begeleiding plus placebo versus begeleiding plus geneesmiddel. Zonder deze aanvullende begeleiding kunnen de slaagpercentages van rookstop dus lager zijn<sup>8</sup>.

De deelnemers aan deze onderzoeken zijn niet representatief voor de algemene rokerspopulatie omdat ze meer gemotiveerd zijn om te stoppen en zich daarom eerder kandidaat stellen om mee te doen aan een dergelijke studie. Het percentage stoppers mag daarom niet worden geëxtrapoleerd naar de totale bevolking van rokers, die immers ook rokers bevat die niet of weinig gemotiveerd zijn om te stoppen<sup>1</sup>.

De test van Fagerström bepaalt aan de hand van zes vragen de nicotine-afhankelijkheid, gaande van sterk over licht tot geen afhankelijkheid. Kortere versies, die uit twee of drie vragen bestaan, worden vooral om praktische redenen gebruikt<sup>9,10</sup>.

## Nicotinevervangende therapie versus placebo

Bij de mensen die het langst werden opgevolgd, stopt 17% van de rokers die nicotinevervangende therapie kregen tegenover 10% in de controlegroep. Veertien gemotiveerde rokers moeten behandeld worden met nicotinevervangende therapie om één extra roker te doen stoppen (NNT bij opvolging na 6 maanden= 14)<sup>1</sup>. Meestal wordt nicotinevervangende therapie gedurende 8 tot 12 weken toegepast.

De Cochrane Library publiceerde een systematisch overzicht (123 RCT's, meer dan 35.600 rokers) over nicotinevervangende therapie voor rookstop<sup>1</sup>. Met alle vormen van nicotinevervangende therapie is er een hoog aantal rokers dat hervalt gedurende de eerste 3 maanden follow-up. Daarom includeert de Cochrane Collaboration enkel studies waarin de patiënten minstens 6 maanden gevolgd worden<sup>1</sup>.

De startdosis wordt individueel bepaald op basis van de nicotine-afhankelijkheid. Het niveau van verslaving wordt beoordeeld door de Fagerströmscore of door het tijdstip van de eerste sigaret 's morgens (de meest belangrijke vraag van die score)<sup>1</sup>.

Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van nicotinevervangende therapie voor mensen die minder dan 10 sigaretten per dag roken<sup>1</sup>.

Eén RCT met 3.585 patiënten vindt dat rookstop na 1 week een grote voorspellende waarde heeft voor rookstop na 12 maanden. Van de rokers die na één week stoppen met roken is na 12 maanden 25% nog steeds gestopt. Zij die na één week nog niet volledig abtinent waren, waren slechts in 2,7% van de gevallen abtinent na 12 maanden<sup>2</sup>.

Er bestaan verschillende vormen van nicotinevervangende therapie waar geen medisch voorschrift voor nodig is en die bij de apotheker vrij te koop zijn ("over the counter" - OTC). Bij OTC-therapieën wordt slechts een minimum van ondersteuning gegeven. Het succespercentage na 6 maanden is significant beter voor OTC-nicotinevervangende therapie dan voor placebo, hoewel het lager is dan bij nicotinevervangende therapie op voorschrift<sup>1</sup>.

Nicotinevervangende therapie lijkt de gebruikelijke gewichtstoename bij rookstop te vertragen<sup>27</sup>.

Een meta-analyse toont aan dat een eenmalige kuur met nicotinevervangende therapie zijn effect behoudt na 2 tot 8 jaar. Dit effect staat los van de duur van de kuur. Hervalt trad voornamelijk op de eerste 2 jaar na de rookstop<sup>a</sup>.

*a. Een meta-analyse van 12 studies met een totaal van 4.792 rokers die gemiddeld 22 weken nicotinevervangende therapie kregen, vond een NNT van 19 (95%BI van 15 tot 28) na de langste follow-up (2 tot 8 jaar): 12,2% van patiënten die de nicotinevervangende therapie gekregen hadden versus 7% in de placebogroep was nog steeds gestopt met roken<sup>29</sup>.*

*Addendum:* nicotinevervangende therapie met als doelstelling het roken te verminderen

Nicotinevervangende therapie helpt bij het verminderen van het sigarettengebruik tot minder dan 50%<sup>a</sup>. Het wordt algemeen aangenomen, maar het is niet bewezen dat minder roken de gezondheidsrisico's doet dalen<sup>1</sup>. De grootte van het effect van minder roken is dus zeker niet te bepalen.

*a. Meta-analyse van 3 RCT's met 1.734 patiënten; de OR voor reductie tot minder dan 50% bedroeg 1,80 (95% BI van 1,41 tot 2,28; p<0,00001)<sup>5</sup>.*

Er zijn op dit moment geen aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van sigaretten en nicotinevervangende therapie schadelijk is. Mogelijks maakt de combinatie van sigarettengebruik en nicotinevervangende therapie een stoppoging gemakkelijker<sup>8</sup>. Deze combinatie wordt in de wetenschappelijke bijsluiters wel afgeraden.

## Nicotinevrije farmacologische middelen versus placebo

- Er is voldoende evidentie om het gebruik van bupropion of nortriptyline aan te bevelen bij rookstop. Met bupropion moeten 10 rokers worden behandeld om één extra roker te doen stoppen. Met nortriptyline moeten 9 rokers worden behandeld om één extra roker te doen stoppen.
- Er zijn onvoldoende gegevens over het effect van angstremmers en SSRI's voor rookstop. Deze geneesmiddelen worden dus niet aanbevolen.
- Er zijn aanwijzingen dat clonidine en selegiline rookstop bevorderen, maar er zijn heel wat ongewenste effecten. Clonidine en selegiline worden dan ook niet aanbevolen als eerste keuzebehandeling.
- Van varenicline is de werkzaamheid aangetoond, maar er zijn nog vragen over de veiligheid op lange termijn, in het bijzonder op het vlak van de psychische en cardiale effecten.
- Opioid-antagonisten zijn niet effectief voor rookstop.
- Het gebruik van mecamylamine voor rookstop kan niet worden aanbevolen wegens het gebrek aan gegevens.

### Bupropion

Bupropion is een atypisch antidepressivum. Het bezit zowel een dopamine- als een adrenerge werking en blijkt ook een antagonist te zijn voor de nicotine-acetylcholinereceptor. Bupropion is in België geregistreerd voor rookstop. Bupropion doet de kans op rookstop toenemen met 9,9% in vergelijking met placebo<sup>a</sup>. Dit betekent dat ongeveer 10 patiënten moeten worden behandeld met bupropion om 1 extra roker te helpen stoppen in vergelijking met placebo<sup>b</sup>.

Een verdergezette behandeling met bupropion heeft geen invloed op het vermijden van herval na een geslaagde rookstop<sup>b</sup>.

Er is geen significant verschil aangetoond tussen 150 mg per dag en 300 mg per dag (2 doses van 150 mg). Hoewel de meeste studies gebeurden met 300 mg per dag, zijn er 2 studies die geen significant verschil vonden tussen 150 mg en 300 mg.

De bijsluiter beveelt een begin dosis van 150 mg per dag aan, gedurende 6 dagen, waarna de dosis kan verhoogd worden tot maximaal 300 mg per dag. De stopdatum moet in de eerste weken van de behandeling worden vastgelegd. De behandeling moet worden voortgezet gedurende 6 tot 8 weken<sup>1</sup>. In de bijsluiter wordt aangeraden om bij patiënten ouder dan 60 jaar de dosis te beperken tot 150 mg per dag.

Ongewenste effecten zijn onder andere slapeeloosheid (30 tot 40%) en epileptische aanvallen (1 op 1.000)<sup>1</sup>.

Farmacovigilantiegegevens over bupropion voor de periode 2000-2004 toonden als meest frequent gemelde ongewenste effecten psychiatrische stoornissen, suïcidale gedachten, tachycardie, convulsies en aanvallen van dyspnoe. Ook werden een aantal gevallen van acute pancreatitis gemeld. De kans van ernstige ongewenste effecten moet afgewogen worden tegen een eerder bescheiden doeltreffendheid bij rookstop<sup>30</sup>.

- a. In het systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration vindt men een meta-analyse van 19 RCT's met 6.443 patiënten waarvoor rookstop na minstens 6 maanden gescoord wordt. De duur van de behandeling varieert tussen 6 en 12 weken; 12 weken werd het meest bestudeerd. In de meeste studies wordt bupropion opgestart 1 of 2 weken voor de geplande stopdatum. De dosis bupropion bedraagt 300 mg per dag (behalve in één dosisvergelijking). Het percentage stoppers in de behandelde groep is 20% ten opzichte van 9,9% in de controlegroep<sup>6</sup>.

Een RCT met in totaal 1.025 patiënten stelt vast dat een 12 weken durende behandeling met bupropion gecombineerd met minimale counseling effectief is voor rookstop 1 jaar na de start van de therapie. Het stoppercentage na 1 jaar bedraagt 8,4% in de placebogroep en 16,1% in de bupropiongroep (bupropion versus placebo  $p=0,001$ )<sup>31</sup>.

Een RCT bij 255 patiënten met COPD of een verhoogd risico van het ontwikkelen van COPD toont na 26 weken een stoppercentage dat 13% (95% BI 1,2% tot 25,1%) hoger ligt in de bupropiongroep dan in de placebogroep. De bestudeerde dagdosis bedroeg voor bupropion 300 mg<sup>32</sup>.

In een RCT bij 593 gezonde rokers bedroeg de abstinentie na 1 jaar 25% met bupropion (2x150 mg/d gedurende 7 weken) t.o.v. 14% in de placebogroep. Men stelde meer ongewenste effecten vast in de bupropiongroep, maar dit leidde niet tot meer therapiestop<sup>33</sup>.

- b. Twee RCT's; rokers die 2 maanden gestopt zijn met behulp van bupropion of nicotinevervangende therapie worden verder behandeld met bupropion gedurende 6 maanden of 1 jaar. Het continu toedienen van bupropion heeft geen effect op de hervalfrequentie bij de personen die oorspronkelijk gestopt waren<sup>6</sup>.

### Nortriptyline

Nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum. De werkzaamheid bij de behandeling voor rookstop werd onderzocht in studies met een langdurige opvolgingsperiode. Alle bestaande gegevens werden samengevat in een systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration. Men moet 9 patiënten met nortriptyline behandelen om 1 roker extra te doen stoppen, in vergelijking met placebo (NNT= 9; 95% BI van 6 tot 14). De placebo respons was 7%; de nortriptyliner respons bedroeg 17,2%<sup>a</sup>. Ongewenste effecten zijn o.m. een droge mond. In de studies over rookstop werden de ongewenste effecten echter minder grondig bestudeerd<sup>1</sup>. Na de systematische review verscheen een studie die nortriptyline vergeleek met placebo bij patiënten met COPD of met een verhoogd risico van het ontwikkelen van COPD. Nortriptyline geeft 10% meer slaagkansen dan placebo, maar dit verschil is niet significant.<sup>b</sup>

- a. Meta-analyse van 4 RCT's met 703 patiënten. De duur van de behandeling varieert tussen 6 en 12 weken. In een aantal studies wordt de dosering van nortriptyline getitreerd, maar de dosis bedraagt meestal 75 tot 100 mg per dag<sup>6</sup>.

- b. Een RCT met 255 patiënten toont na 26 weken een stoppercentage dat 10,2% hoger ligt in de groep die nortriptyline krijgt (95% BI -1,7% tot 22,2% vergeleken met placebo). De bestudeerde dagdosis bedroeg 75 mg<sup>32</sup>.



### *Cytisine*

Cytisine (*Cytisus laburnum*) is niet beschikbaar op de Belgische markt. Het product zou werkzaam zijn bij rookstop. Een meta-analyse van 3 placebo-gecontroleerde studies (2 dubbelblind en 1 gerandomiseerd) toont een OR van 1,93 (95% BI van 1,21 tot 3,06) na 3 tot 8 weken in het voordeel van cytisine<sup>34</sup>.

### *Varenicline*

Varenicline, een partiële agonist van een nicotine-acetylcholine receptor, is afgeleid van cytisine en is beschikbaar op de Belgische markt sinds december 2006.

Een meta-analyse toont aan dat varenicline de kans op rookstop doet toenemen in vergelijking met placebo<sup>3</sup>. Varenicline werd enkel op gezonde proefpersonen getest en de effecten op langere termijn en bij grote patiëntengroepen zijn nog onduidelijk<sup>16</sup>.

De FDA waarschuwt dat bij gebruik van vareniclinetartraat afwijkend gedrag, suïcidaliteit en duizeligheid kan optreden, met mogelijks gevolgen voor het besturen van voertuigen [www.fda.gov]. Naar aanleiding van enkele meldingen bij geneesmiddelenbewakingscentra, heeft het Europees Geneesmiddelenbureau EMEA in de bijsluiting van varenicline laten opnemen dat "enkele gevallen van myocardinfarct werden gerapporteerd bij gebruikers"<sup>35</sup>.

a. In een meta-analyse van 6 studies met een totaal van ongeveer 5.000 patiënten bedroeg de OR voor continue rookstop na 12 maanden 3,22 (95% BI van 2,43 tot 4,27) vergeleken met placebo<sup>36</sup>.

### *SSRI's*

Drie studies met lange follow-up en een aantal studies met korte follow-up toonden geen effect van SSRI's bij rookstop<sup>1</sup>. De onderzochte producten zijn fluoxetine, paroxetine en sertraline<sup>6</sup>.

### *Anxiolytica*

Er werden verschillende angstremmers (buspiron, diazepam, meprobamaat, metoprolol en oxprenolol) onderzocht voor rookstop. Uit geen enkele van deze onderzoeken bleek dat anxiolytica een significant effect hebben op het aantal rokers dat stopt. Angstremmers gaan in het algemeen gepaard met een risico van misbruik en verslaving en hebben vaak een sederend effect, zodat ze niet aanbevolen zijn bij rookstop<sup>1</sup>.

### *Clonidine*

Bij vergelijken van clonidine met placebo, stijgt het percentage gestopte rokers met 9% (95% BI van 4 tot 15). We moeten dus 11 rokers (95% BI van 6 tot 25) behandelen met clonidine om, bij evaluatie na 6 tot 12 maanden, één extra roker te bekomen die stopt. Het effect is wel aanzienlijk, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn ruim<sup>1</sup>.

Clonidine veroorzaakt sedatie en posturale hypotensie die dosisafhankelijk zijn. Andere ongewenste effecten zijn een droge mond en een rebound hypertensie na stopzetten van de medicatie. Door de ongewenste effecten is clonidine niet geschikt als eerste keus bij rookstop<sup>1</sup>.

### *Selegiline*

Selegiline remt het type B mono-amine-oxidase. We hebben één studie gevonden die het effect van selegiline bij rookstop onderzoekt op lange termijn. Dit onderzoek suggereert, bij evaluatie na 6 tot 12 maanden, een toename van het stoppercentage met 9% (95% BI van 4 tot 15) in vergelijking met placebo. Dit komt overeen met een NNT van 11 (95% BI van 6 tot 25). Door de kleine steekproef zijn de betrouwbaarheidsintervallen breed. Hoewel het effect statistisch significant is, is de klinische relevantie beperkt, ook gezien de ernstige ongewenste effecten. Op basis van de beperkte gegevens over het effect van selegiline en de ongewenste effecten, kunnen we het gebruik van selegiline voor rookstop niet aanbevelen<sup>1</sup>.

*Mecamylamine* (centraal werkend antihypertensivum, niet in België beschikbaar, wel te verkrijgen via het internet).

We vonden 2 onderzoeken die werden samengevat in een systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration, maar zonder samenvoeging van de resultaten. De gegevens uit deze twee onderzoeken wijzen erop dat mecamylamine mogelijk een zeker effect heeft, wanneer het wordt opgestart voor de rookstop en verder wordt gegeven na het stoppen. Het is niet duidelijk of dit effect significant groter is dan dat van enkel nicotinevervangende therapie<sup>1</sup>.

### *Naltrexon* (opioïdantagonist)

Bij de vergelijking van naltrexon met placebo, was er geen significant effect op het aantal gestopte rokers<sup>1</sup>.

### Rimonabant

Rimonabant is een antagonist ter hoogte van de cannabinoïdreceptoren. Na 1 jaar zou 20 mg rimonabant 50% meer abstinentie geven dan placebo. Een dosis van 5 mg bleek niet effectief. Het effect op preventie van herval is onduidelijk<sup>a</sup>. Momenteel (juni 2008) is dit middel niet aanvaard voor de behandeling van rookstop door het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA.

- a. In een review van de Cochrane Collaboration werden 2 fase-3 studies en 1 fase-1 studie opgenomen die het effect van rimonabant ten opzichte van placebo onderzochten voor rookstop en preventie van herval. Na 1 jaar gaf 20 mg rimonabant in 2 studies met een totaal van 1.567 rokers meer abstinentie dan placebo (OR 1,61; 95% BI van 1,12 tot 2,30). Een dosis van 5 mg bleek niet effectief. Het effect op preventie van herval is onduidelijk. De ongewenste effecten waren voornamelijk nausea en bovenste luchtweginfecties<sup>37</sup>.

### 5.2.2. Vergelijkende studies tussen geneesmiddelen

Er bestaat geen significant verschil tussen de 5 toedieningswijzen van nicotinevervangende therapie. Ook verschil in dosis of duur van de toediening van nicotinevervangende therapie hadden weinig of geen invloed op het effect. Nicotinevervangende therapie lijkt iets minder werkzaam dan bupropion. Tussen bupropion en nortriptyline werd geen verschil gevonden. Er is zeker nood aan meer onafhankelijk vergelijkend onderzoek tussen de verschillende opties bij rookstopondersteuning.

#### Vergelijkende studies tussen nicotinevervangende therapie onderling

Nicotinevervangende therapie kan op vijf manieren worden toegediend: kauwgom, pleisters, neusspray (niet in België beschikbaar), inhalators en sublinguale toediening. De NNT voor de verschillende toedieningsvormen is 17 voor pleisters, 14 voor kauwgom, 13 voor inhalators of sublinguale toediening en 8 voor neusspray<sup>3</sup>. Bij indirecte vergelijking is het niet bewezen dat er een verschil bestaat in effectiviteit tussen de vijf types nicotinevervangende therapie, omdat de betrouwbaarheidsintervallen elkaar overlappen<sup>1</sup>.

- a. Drie RCT's maken een directe vergelijking tussen nicotinevervangende therapie via inhalator of pleister. De studies vinden geen significant verschil tussen beide toedieningsvormen<sup>5</sup>.

#### Posologie

De gekozen posologie van nicotinevervangende therapie kan afhangen van het aantal sigaretten dat per dag wordt gerookt of van het verslavingsniveau. Elke studie geeft zijn eigen definitie van "sterke verslaving": meer dan 10 sigaretten per dag, meer dan 20 sigaretten per dag, een Fagerströmscore van 7 of meer, de eerste sigaret roken minder dan 30 minuten na het opstaan, enz...<sup>1</sup>.

Als we 4 mg vergelijken met 2 mg nicotinekauwgom bij rokers met een laag verslavingsniveau, is er geen significant verschil<sup>1</sup> (3 RCT's, 238 patiënten)<sup>5</sup>.

Bij sterk verslaafde rokers geven hogere doses kauwgom wel een beter effect<sup>1</sup> (4 RCT's, 318 patiënten)<sup>5</sup>.

Pleisters met hogere doses nicotine leveren een klein voordeel op ten opzichte van pleisters met een lagere dosis<sup>1</sup> (6 RCT's, 4504 patiënten)<sup>5</sup>.

Bij vergelijking van een "vaste" dosis van 2 mg nicotinekauwgom en het gebruik van een variabele dosis naar behoefte, is er geen verschil in het aantal gestopte rokers<sup>1</sup> (2 RCT's 689 patiënten)<sup>5</sup>.

Het is niet bewezen dat gebruik van een pleister gedurende 24 uur een beter effect heeft dan toepassing gedurende 16 uur<sup>1</sup>.

#### Toedieningsduur

Meestal wordt nicotinevervangende therapie gedurende 8 tot 12 weken toegepast. Het is niet bewezen dat een behandeling van meer dan 8 weken het aantal gestopte rokers doet toenemen. Het effect van het gebruik van de pleister gedurende korte periodes was hetzelfde als bij meer langdurige behandelingen (8 weken tegenover minder dan 8 weken, 28 tegenover 12 weken, 12 weken tegenover 3 weken). Bovendien bleek dat geleidelijk afbouwen van de dosis hetzelfde effect had als plots stoppen met de therapie. Dit is in strijd met de informatie die in sommige richtlijnen is terug te vinden en die door de farmaceutische industrie verstrekt wordt. Deze bronnen raden meestal aan de volledige dosis gedurende 8 tot 12 weken te nemen, gevolgd door een periode waarin de dosis in 4 weken geleidelijk wordt afgebouwd<sup>1</sup>.

### Nicotinevervangende therapie versus nicotinevrije farmaca

#### Versus bupropion

Er is beperkt bewijs dat bupropion meer effect heeft dan nicotinevervangende therapie: 13% meer rokers stopt met bupropion, maar er is slechts 1 RCT die deze producten rechtstreeks vergelijkt<sup>1,a</sup>.

### Versus clonidine

Eén studie vergeleek clonidine met nicotinevervangende therapie en kwam tot de vaststelling dat de cijfers voor rookstop met clonidine, bij evaluatie na 6 maanden, lager waren dan met nicotinevervangende therapie<sup>1</sup>.

- a. *Dubbelblinde RCT bij 893 rokers; behandeling met bupropion of nicotinevervangende therapie of een combinatie van beide gedurende 9 weken. Primaire uitkomstmaat: prevalentie van rookstop na 12 maanden follow-up. Het stoppercentage bedroeg 15,6% in de placebogroep, 16,4% voor nicotinevervangende therapie, 30,3% voor bupropion en 35,5% voor de combinatie. Behandeling met bupropion was significant effectiever dan de nicotinepleister (OR=2,07; 95% BI van 1,22 tot 3,53). Er was een hoge uitval in de studie<sup>5</sup>.*

### Versus varenicline

Er zijn geen rechtstreekse vergelijkingen met nicotinevervangende therapie beschikbaar.

## Vergelijkende studies tussen nicotinevrije farmaca

### Bupropion versus nortriptyline

Eén studie vergelijkt het effect van bupropion en nortriptyline en vindt geen verschil in werkzaamheid<sup>1,a</sup>. Meer onderzoek is hier zeker op zijn plaats, gezien het profiel van de ongewenste effecten van nortriptyline mogelijk gunstiger is dan dat van bupropion. Nortriptyline is een goedkoop medicijn en weinigen hebben belang bij onderzoek met goedkope medicijnen<sup>1</sup>.

Bij de keuze tussen de verschillende antidepressiva spelen de ongewenste effecten en de contra-indicaties een belangrijke rol (zie tabel ongewenste effecten p. 19).

- a. *RCT bij 146 rokers; bupropion 300 mg/d versus nortriptyline getitreerd gedurende 12 weken. Bij evaluatie na 1 jaar blijkt geen verschil tussen beide groepen wat betreft het aantal gestopte rokers (OR= 1,85; 95% BI van 0,69 tot 5,02)<sup>6</sup>.*

### Bupropion versus varenicline

Volgens de resultaten van een meta-analyse is varenicline werkzamer dan bupropion<sup>a</sup>. Nausea is significant meer aanwezig met varenicline dan in de bupropiongroep.

- a. *In de drie studies die het effect van varenicline rechtsreeks vergeleken met bupropion, vond men een OR van 1,66 (95% BI van 1,28 tot 2,16)<sup>36</sup>.*

## 5.2.3. Combinaties van verschillende benaderingen

- Er bestaan onvoldoende gegevens om te besluiten dat combinaties van verschillende toedieningsvormen van nicotinevervangende therapie voordeel bieden.
- Het voordeel van het combineren van bupropion met nicotinevervangende therapie is onduidelijk. Nortriptyline toevoegen aan nicotinevervangende therapie gaf geen meerwaarde.

- *Nicotinevervangende therapie plus psychologische ondersteuning in groep versus nicotinevervangende therapie alleen*

Psychologische ondersteuning in groep gaf geen extra rookstop bij patiënten die nicotinevervangende therapie kregen, maar het aantal rokers dat stopte was wel hoog in beide groepen (26% bij nicotinevervangende therapie alleen, 27% bij nicotinevervangende therapie met psychologische ondersteuning in groep)<sup>1</sup>.

- *Nicotinevervangende therapie plus psychologische ondersteuning in groep versus gangbare zorgverstrekking*  
Een intensief rookstopprogramma kan op lange termijn een substantieel effect hebben op de mortaliteit bij mensen met asymptomatische luchtwegobstructie (ondanks het feit dat ook intensieve programma's maar succesvol zijn bij een minderheid van de deelnemers)<sup>a</sup>.

- a. *RCT bij 5.887 mensen met asymptomatische luchtwegobstructie, die gevolgd werden gedurende 14,5 jaar. Een intensief rookstopprogramma wordt vergeleken met gangbare zorgverstrekking. Het intensieve programma bestaat uit adviezen van de arts, groepsessies, nicotinekauwgom en ipratropium- of placebo-puffer. Na vijf jaar is in de groep met het intensieve programma 21,7% gestopt versus 5,4% in de groep met de gangbare zorgverstrekking. Na 14,5 jaar is de totale mortaliteit lager in de intensief behandelde groep: 8,83/1000 persoonsjaren versus 10,38/1000 persoonsjaren in de groep met gangbare zorgverstrekking ( $p=0,03$ ). De hazard ratio voor gangbare versus intensieve zorgverstrekking bedraagt 1,18 (95% BI 1,02 tot 1,37). De winst qua mortaliteit was het grootst bij de 21,7% van de interventiegroep die erin slaagde te stoppen met roken<sup>38</sup>.*

- *Combinaties van nicotinevervangende therapieën versus één modaliteit van nicotinevervangende therapie*  
Volgende combinaties werden onderzocht: pleister + kauwgom, pleister + neusspray, pleister + inhaler versus één van deze vormen.  
De aanvankelijke stijging van het succespercentage in de groep die met een combinatietherapie werd behandeld, bleef niet behouden wanneer deze patiënten langer (één jaar) werden gevolgd. In een meta-analyse van de gecombineerde therapieën, stellen de auteurs toch een voordeel vast. De resultaten zijn echter gebaseerd op heterogene studies, zodat ze met de nodige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd<sup>1</sup>.
- *Bupropion plus psychologische ondersteuning versus psychologische ondersteuning alleen*  
Bupropion plus psychologische ondersteuning blijkt niet werkzamer dan alleen psychologische ondersteuning<sup>a</sup>
  - a. Een RCT met 340 patiënten per studie-arm toont aan dat een combinatie van wekelijkse counseling en bupropion (sustained-release 150 mg 2 maal per dag) gedurende 12 weken, 1 jaar na de start van de therapie niet werkzamer is dan counseling. Het stoppercentage bedraagt na 1 jaar 14,6% in de bupropiongroep en 10,3% in de placebogroep (bupropion versus placebo,  $p=0,08$ )<sup>39</sup>.
- *Bupropion plus nicotinevervangende therapie (pleister) versus nicotine-vervangende therapie (pleister) alleen*  
Het voordeel van het toevoegen van bupropion (300mg) aan nicotinevervangende therapie is onduidelijk<sup>a</sup>.
- *Bupropion plus nicotinevervangende therapie (pleister) versus bupropion alleen*  
De combinatie van bupropion met nicotinepleisters verschilde niet van bupropion alleen. Dit steunt echter op slechts één studie met vrij grote betrouwbaarheidsintervallen<sup>1</sup>.
- *Nortriptyline plus nicotinevervangende therapie pleister versus nicotinevervangende therapie alleen*  
Het toevoegen van nortriptyline aan een therapie met nicotinepleister heeft geen invloed op het aantal rokers dat stopt. De abstinentiëgraad werd gescoord na ten minste 6 maanden<sup>b</sup>.
- *Varenicline plus nicotinevervangende therapie versus nicotinevervangende therapie alleen*  
Een associatie van varenicline met nicotinevervangende therapie verhoogt de ongewenste effecten van de nicotinevervangende therapie<sup>40</sup>. Een derde van de patiënten staakt de combinatiebehandeling omwille van ongewenste effecten<sup>27</sup>.
- *Mecamylamine (centraal werkend antihypertensivum, niet beschikbaar in België) plus nicotinevervangende therapie versus nicotinevervangende therapie alleen*  
De onderzoeken suggereren dat bij combinatie van mecamylamine met nicotinevervangende therapie die wordt opgestart voor de rookstop, het aantal rokers dat stopt groter is dan met nicotine alleen. Deze resultaten moeten nog worden bevestigd in grotere onderzoeken<sup>1</sup>.
- *Naltrexon plus nicotinevervangende therapie versus nicotinevervangende therapie alleen*  
Het toevoegen van naltrexon aan nicotinevervangende therapie heeft geen significant effect op het aantal rokers dat stopt<sup>1</sup>. Bij de gestopte rokers die de therapie met naltrexon volhouden, ziet men wel minder gewichtstoename<sup>41</sup>.
- *Venlafaxine plus nicotinevervangende therapie versus nicotinevervangende therapie alleen*  
Venlafaxine toegevoegd aan nicotinevervangende therapie en psychologische ondersteuning toont geen voordelen ten opzichte van nicotinevervangende therapie plus psychologische ondersteuning<sup>c</sup>.
  - a. Er zijn 2 RCT's beschikbaar met een totaal van 728 patiënten. De studies zijn heterogeen en geven tegenstrijdige resultaten. Eén studie vond dat de combinatie werkzamer was dan nicotinevervangende therapie alleen. Een tweede vond geen verschil<sup>6</sup>.
  - b. Een meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 318 patiënten toont geen voordeel van het toevoegen van nortriptyline 75 tot 100 mg (gedurende 12 tot 52 weken) aan nicotinevervangende therapie (8 weken) plus psychologische ondersteuning<sup>6</sup>.
  - c. Eén RCT met 136 patiënten toont geen verschil tussen 21 weken venlafaxine en placebo. De maximale dosis van venlafaxine bedroeg 225 mg/d. Alle rokers kregen gedurende 6 weken nicotinepleisters plus psychologische ondersteuning<sup>6</sup>.

### 5.3. Rookstopinterventies in bijzondere doelgroepen

Bupropion en nicotinevervangende therapie blijken niet effectief te zijn voor rookstop bij jongeren. De resultaten van psychosociale interventies in deze doelgroep zijn veelbelovend, maar vertonen methodologische tekortkomingen, zodat men geen definitieve conclusies kan trekken<sup>42</sup>.

Bij patiënten met depressie of alcohol- en middelenafhankelijkheid lijkt een combinatie van psychologische ondersteuning en een medicamenteuze aanpak (bupropion, antidepressiva, nicotinevervangende therapie, in mono- of combinatietherapie) effectief voor rookstop<sup>19</sup>.

## 6. Rookstop en zwangerschap

Als vrouwen stoppen met roken vóór de zwangerschap of tijdens de eerste 3 tot 4 maanden ervan, vermindert het risico van een baby met een laag geboortegewicht tot dat bij vrouwen die nooit hebben gerookt.

Roken tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een groter aantal intra-uteriene overlijdens en leidt tot een lager geboortegewicht<sup>1</sup>. Een grote studie toont aan dat tijdens de zwangerschap zelfs het gebruik van 10 sigaretten per dag teratogeen kan zijn en afwijkingen kan veroorzaken aan de vingers en de tenen. Het risico verhoogt met 27% tot 57% afhankelijk van het aantal sigaretten<sup>43</sup>.

Rookstopprogramma's bij zwangere vrouwen zijn nuttig: van 100 zwangeren die bleven roken na de gebruikelijke prenatale adviezen, stopten na een rookstopprogramma nog 6 zwangeren extra met roken<sup>1</sup>. Het aantal vroeggeboortes daalde hierdoor, evenals het aantal kinderen met een laag geboortegewicht<sup>a</sup>.

Er werd geen effect gevonden van een motivationeel interview, een gedragstherapie die gebruikt wordt bij de aanpak van verslavingen<sup>b</sup>.

Ook het actief betrekken van de partner bij de rookstop op het einde van de zwangerschap zet niet meer zwangere vrouwen aan om te stoppen. Er waren wel 10% meer partners gestopt met roken, wat voor de gezondheid van de baby ook nuttig is<sup>19</sup>.

Stoppen vóór of vroeg in de zwangerschap levert het grootste voordeel op voor het kind en de moeder, maar op elk ogenblik in de zwangerschap levert rookstop voordelen op. De risico's voor moeder en kind die voortvloeien uit roken zijn goed gedocumenteerd en waarschijnlijk belangrijker dan de risico's die gepaard gaan met het gebruik van nicotinevervangende therapie. Daarom moet nicotinevervangende therapie worden overwogen bij vrouwen die tijdens de zwangerschap of tijdens de borstvoeding niet kunnen stoppen met roken<sup>1</sup>.

De werkzaamheid van nicotinepleisters bij zwangere rokers is niet overtuigend aangetoond<sup>c</sup>.

Een therapie die intermitterend wordt toegediend is te verkiezen om de blootstelling van het kind aan nicotine zoveel mogelijk te beperken<sup>1</sup>.

Bupropion en nortriptyline werden niet getest bij zwangere vrouwen en zijn bijgevolg niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Bij gebruik van bupropion tijdens de zwangerschap bestaat er een verhoogd risico op cardiale malformaties: 10 ernstige malformaties in een groep van 423 aan bupropion blootgestelde zwangere vrouwen (prospectief) waarvan er 7 cardiaal waren. Dit is 70% i.p.v. de verwachte 25% in de algemene populatie<sup>44</sup>.

Bupropion wordt in de moedermelk gesecreteerd. Het gebruik ervan tijdens de borstvoeding wordt omwille van een verhoogd risico op convulsies ontraden<sup>27,45</sup>.

- a. In het systematisch overzicht van de Cochrane Collaboration werden 64 studies geïncludeerd met een totaal van 28.431 rokende zwangere vrouwen. Naast nicotinevervangende therapie (drie studies), werden verschillende niet-medicamenteuze interventies onderzocht<sup>7</sup>.
- b. Open label RCT bij 762 zwangere rookers. Het motivationeel interview, bestaande uit 2 tot 5 bezoeken van ongeveer een half uur, wordt uitgevoerd aan huis door hiervoor speciaal opgeleide vroedvrouwen. Na 12 weken is er geen verschil meetbaar tussen de groep die bezocht werd met motivationeel interview en de controlegroep, dit zowel wat betreft volledige rookstop als vermindering van het aantal sigaretten<sup>46</sup>.
- c. Meta-analyse van 3 RCT's met 927 zwangere rookers. Twee studies vinden een positief effect van nicotinepleisters, een derde studie vindt geen effect. Bij het samenvoegen van de 3 studies in een meta-analyse, wordt randsignificantie bereikt:  $RR=0,94$  (95% BI van 0,89 tot 1,00)<sup>7</sup>.

## 7. Ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties en voorzorgen	Interacties
Nicotinevervangende therapie	Algemeen	<p>Dosisafhankelijk en vooral tijdens de eerste weken van de behandeling</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stijging polsfrequentie en bloeddruk</li> <li>▪ diarree, nausea</li> <li>▪ centrale effecten (slaapstoornissen, abnormale dromen), duizeligheid en hoofdpijn</li> <li>▪ allergische reacties</li> <li>▪ afhankelijkheid</li> </ul>	Verlagen van de dosis theofylline en pentazocine kan nodig zijn
	Pleister	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jeuk; huidirritatie (tot 50%); minder dan 5% moet hiervoor de therapie staken</li> <li>▪ slaapstoornissen vooral wanneer de pleister 's nachts niet wordt verwijderd</li> </ul>	Huidaandoeningen en allergie voor pleisters
	Kauwgom/ sublinguale tabletten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ irritatie van mond en keel (1 tot 10%)</li> <li>▪ hik</li> <li>▪ dervingsverschijnselen bij plots stoppen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale of faryngeale ontsteking</li> <li>▪ oesofagitis</li> </ul> <p>Koffie, sinaasappelsap, cola mogen niet gebruikt worden 15 minuten vóór en tijdens het kauwen</p>
	Inhalator	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoest</li> <li>▪ mond- en keelirritatie</li> <li>▪ neuscongestie</li> </ul>	Overgevoeligheid voor menthol Voorzichtigheid is geboden bij astma of COPD
Nortriptyline	<p>Gebaseerd op gebruik in hogere doses bij depressie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dervingsverschijnselen bij plots stoppen</li> <li>▪ anticholinerge effecten</li> <li>▪ orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zwangerschap of borstvoeding</li> <li>▪ recent myocardinfarct en hartgeleidingsstoornissen</li> <li>▪ niet onderzocht bij adolescenten of oudere mensen (&gt; 65 jaar) voor gebruik bij rookstop</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ verminderd bloeddrukverlagend effect van centraal werkende antihypertensiva</li> <li>▪ versterkt effect van sympathicomimetica</li> <li>▪ niet combineren met IMAO</li> </ul>

<p><b>Bupropion</b></p>	<p>Mees frequent: slapeloosheid (30 tot 40%), droge mond (10%), koorts, gastro-intestinale problemen, hoofdpijn, smaakstoornissen, huisruptie Hypertensie en epileptische aanvallen (1 op 1.000)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zwangerschap of borstvoeding</li> <li>▪ jonger dan 18 jaar</li> <li>▪ epilepsie</li> <li>▪ tijdens de ontweningsfase van alcohol of benzodiazepines</li> <li>▪ ernstige levercirrose</li> <li>▪ anorexia nervosa en boulimia</li> </ul> <p>Voorzorgen: dosisaanpassing bij bejaarden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niet combineren met IMAO</li> <li>▪ voorzichtigheid geboden in combinatie met middelen die de drempel voor convulsies verlagen o.a. antidepressiva, neuroleptica, fluorochinolonen, theofylline</li> </ul>
<p><b>Clonidine</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sedatie, monddroogte, bradycardie</li> <li>▪ rebound hypertensie bij bruusk stoppen</li> <li>▪ obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ernstige bradyaritmieën (sick sinus, tweede- of derdegraads AV-blok)</li> <li>▪ nierinsufficiëntie</li> <li>▪ hypotensie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ versterken van effect van andere antihypertensiva, hypnotica, anxiolytica, slaapmiddelen en alcohol</li> <li>▪ verhoogd risico van rebound-hypertensie bij combinatie met <math>\beta</math>-blokker</li> <li>▪ opletten bij middelen met negatief inotropoog en dromotoop effect</li> </ul>
<p><b>Selegiline</b></p>	<p>Hypotensie, pijn in de borststreek, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, tremor, centrale effecten, myopathie, rash, droge mond, mictiestoornissen, stomatitis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zwangerschap en borstvoeding</li> <li>▪ actief gastro-duodenaal ulcus</li> </ul> <p>Voorzichtigheid is geboden bij niet-gecontroleerde hypertensie, angor, artimieën, psychose, antecedenten van gastro-duodenaal ulcus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gering risico van hypertensieve reacties met tyraminerijke voeding bij therapeutische dosis</li> <li>▪ opletten bij gelijktijdig gebruik van niet-selectieve MAO-inhibitoren</li> <li>▪ mogelijk risico van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van serotoninerge stoffen (bv. SSRI, pethidine)</li> <li>▪ invloed op het effect van orale anticoagulantia</li> </ul>

<b>Varenicline</b>	<p><b>Zeer vaak (&gt;10%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hoofdpijn</li> <li>▪ Misselijkheid</li> <li>▪ Slapeloosheid, abnormale dromen</li> </ul> <p><b>Vaak (1-10%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toegenomen eetlust</li> <li>▪ Slaperigheid, duizeligheid, moeheid</li> <li>▪ Gastro-intestinale last</li> </ul> <p><b>Soms (0,1-1%), maar ernstig:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anorexie</li> <li>▪ Psychische stoornissen: paniekaanvallen, stemmingswisselingen, depressie, zelfmoordgedachten</li> <li>▪ Neurologische stoornissen: tremor, coördinatiestoornissen</li> <li>▪ Voorkamerfibrillatie</li> </ul>	<p><b>Contra-indicaties</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psychiatrische aandoening in de voorgeschiedenis</li> <li>▪ Ernstige nierinsufficiëntie: de dosisreductie dient op individuele basis te worden bepaald.</li> <li>▪ Zwangerschap en borstvoeding</li> </ul> <p><b>Voorzorgen</b></p> <p>Abrupt stoppen vermijden (risico van herval, prikkelbaarheid, depressie, slapeloosheid)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Associëren van varenicline aan nicotinesubstitutiepreparaten leidt tot versterking van de ongewenste effecten van nicotine.</li> <li>▪ Gelijktijdige toediening met cimetidine verhoogt de systemische blootstelling van varenicline met ongeveer 29%.</li> </ul>
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\* : Deze tabel beperkt zich tot de frequentie of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen

Bronnen: Rapport Kenniscentrum, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas.



## 8. Kosteneffectiviteit en prijsvergelijking





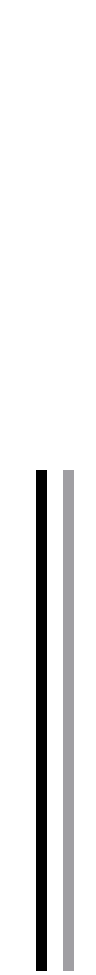
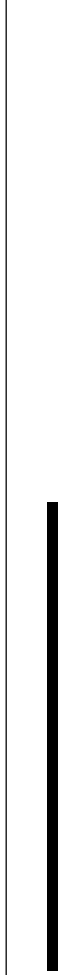
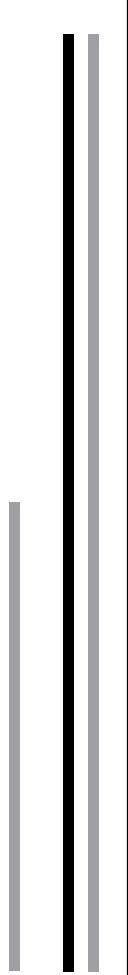

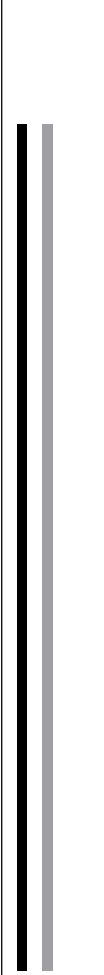
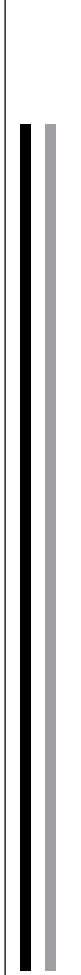
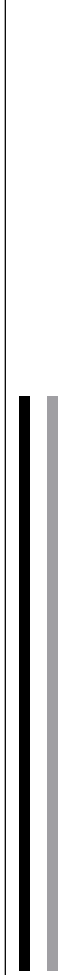
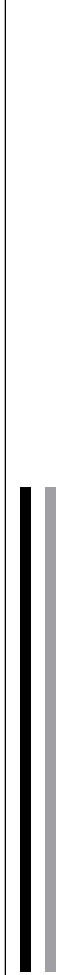


### 8.1. Kosteneffectiviteit van hulpmiddelen bij rookstop




Uit de beoordeling van de economische literatuur over rookstop kunnen volgende algemene conclusies getrokken worden:

- Alle rookstoptherapieën zijn, wat betreft het winnen van levensjaren, meer kosteneffectief dan andere bestaande gezondheidstherapieën. Zelfs onder de meest pessimistische veronderstellingen over de onzekere parameters in de economische evaluatiemodellen, blijft de kosteneffectiviteit van individuele rookstoptherapieën beter dan die van vele andere gezondheidsinterventies<sup>1</sup>.
- Wanneer de rookstoptherapieën intensiever worden, nemen zowel de kosten als de effectiviteit toe, maar de kosten stijgen sneller dan de effectiviteit. Minder intensieve therapieën die minder investeringen vragen, zoals adviesverlening en zelfhulp, hebben een lager kosteneffectiviteitscijfer dan psychologische ondersteuning + nicotinevervangende therapie of bupropion<sup>1</sup>.
- Deze vaststelling pleit niet tegen het gebruik van meer intensieve therapieën. In vergelijking met andere gezondheidszorgtherapieën blijven rookstoptherapieën, wat hun intensiteit ook is, erg kosten-effectief<sup>1</sup>.
- Zowel nicotinevervangende therapie als bupropion zijn kosteneffectieve rookstoptherapieën in vergelijking met andere gezondheidsinterventies. De resultaten voor nicotinevervangende therapie worden betrouwbaar geacht omdat het bewijs over de effectiviteit van deze behandeling sterk is. Voor bupropion is minder bewezen wat de effecten en de ongewenste effecten zijn. Aanvullende gegevens zijn nodig om het besluit dat bupropion kosteneffectiever is dan nicotinevervangende therapie te bevestigen of te verwerpen<sup>1</sup>.
- Er bestaat geen gepubliceerde evaluatie over de kosteneffectiviteit van nortriptyline voor rookstop. Economisch onderzoek met bupropion als vergelijkingsbasis is aangewezen<sup>1</sup>.

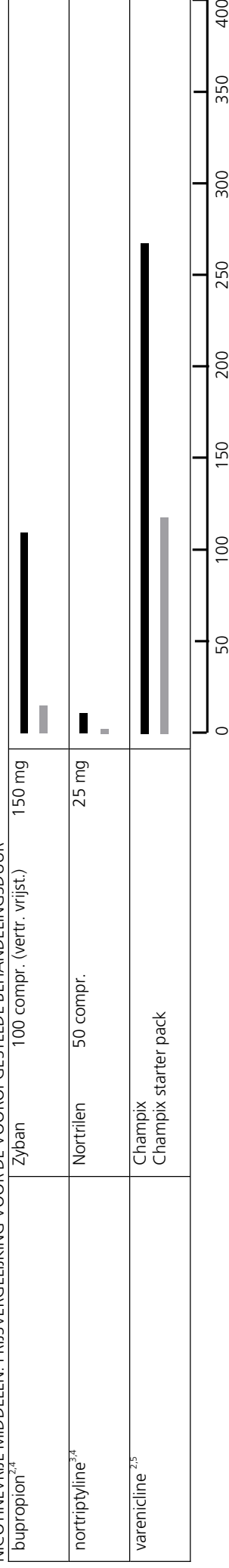
### 8.2. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij de aanpak van rookstop (zie tabel op p. 20): gevolgd werkwijze

- Voor nicotinevervangende therapie werd een totale **behandelingsduur** van 12 weken genomen. Voor kauwgom, inhalator, sublinguale tabletten en zuigtabletten is de informatie in de wetenschappelijke bijsluiter over de aanbevolen behandelingsduur vrij gelijklopend, nl. tot ongeveer 3 maanden. Wat betreft de transdermale vormen is de duur, aangegeven in de wetenschappelijke bijsluiters minder uniform. Deze varieert van minimum 3 maanden met nadien afbouw, tot schema's van 3 maanden waarbij de afbouw reeds inbegrepen is. Aangezien er ook uit de studies geen duidelijke meerwaarde van een bepaalde behandelingsduur naar voor komt, wordt, om prijsvergelijking mogelijk te maken, voor alle transdermale vormen de prijs van een behandeling gedurende 12 weken weergegeven.
- Voor de berekening van de **dosis** werd geopteerd voor de startdosis als eenheid. Bij sterk afhankelijke rokers wordt meestal een hogere startdosis aangeraden, die na een aantal weken wordt verlaagd. Posologieën die enkel kortdurend gebruikt worden tijdens de afbouwperiode, zijn niet in de prijstabel opgenomen. Voor de producten met meerdere verpakkingsgroottes, is de kleinste verpakking niet in de tabel opgenomen.
- Voor **bupropion** en **nortriptyline** werd de prijs berekend op basis van een behandelingsduur van 8 weken, zoals voorgesteld in de wetenschappelijke bijsluiters en in de studies.
- Voor **varenicline** is de vooropgestelde behandelingsduur 12 weken.

Product / hoeveelheid	Merksnaam / verpakking / sterkte	 Publieksprijs voor een volledige behandeling <sup>1,2</sup> Remgeld gewone verzekerden voor een volledige behandeling <sup>1,2</sup>
<b>NICOTINEVERVANGENDE MIDDELEN: PRIJSVERGELIJKING VOOR 12 WEKEN BEHANDELING</b>		
<b>NICOTINE KAUGOMM</b> 10 kauwgommen van 2 mg per dag voor minder sterk afhankelijke rokers	Nicotinell 96 kauwgommen 2 mg Nicorette 105 kauwgommen 2 mg	 
10 kauwgommen van 4 mg per dag voor sterk afhankelijke rokers	Nicotinell 96 kauwgommen 4 mg Nicorette 105 kauwgommen 4 mg	 
<b>NICOTINE SUBLINGUAAL</b> 10 compr. per dag voor minder sterk afhankelijke rokers 20 compr. per dag voor sterk afhankelijke rokers	Nicorette 105 compr. Microtab (subling.) 2 mg Nicorette 105 compr. Microtab (subling.) 2 mg	 
<b>NICOTINE INHALER</b> 6 kokertjes per dag	Nicorette 42 patroon inhaler 10 mg	
<b>NICOTINE ZUIGTABLETTEN</b> 12 zuigtabletten van 2 mg per dag voor minder sterk afhankelijke rokers	Niquitin 72 zuigcompr. 2 mg	
12 zuigtabletten van 4 mg per dag voor sterk afhankelijke rokers	Niquitin 72 zuigcompr. 4 mg	
<b>TRANSDERMAAL SYSTEEM</b> 1 pleister van 15 mg per dag	Nicorette 14 transdermaal systeem 15 mg	
1 pleister van 14 mg per dag voor minder sterk afhankelijke rokers	Niquitin 21 transdermaal systeem 14 mg Nicopatch 28 transdermaal systeem 14 mg Nicotinell 21 transdermaal systeem 14 mg	  

1 pleister van 21 mg per dag voor sterk afhankelijke rokers	Niquitin	21 transdermaal systeem	21 mg	
	Nicopatch	28 transdermaal systeem	21 mg	
	Nicotinell	21 transdermaal systeem	21 mg	

NICOTINEVRIJE MIDDELEN: PRIJSVERGELIJKING VOOR DE VOOROPGESTELDE BEHANDELINGSDUUR<sup>4</sup>



1. Bron prijzen: website BCFI ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be); prijzen juli 2008).
2. Enkel voor de grote verpakkingen van bupropion en varenicline is er terugbetaling voorzien, mits bepaalde voorwaarden. Details van de terugbetalingsvoorwaarden: [www.riziv.be](http://www.riziv.be) of [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)
3. Voor nortriptyline is rookstop niet als indicatie opgenomen in de wetenschappelijke bijsluiter (juli 2008).
4. De behandelingsduur is 8 weken voor bupropion en nortriptyline, 12 weken voor varenicline.
5. De prijs voor een behandeling met varenicline is gebaseerd op een starterspack + 2 bijkomende verpakkingen (112 + 28 tabletten) om aan de voorgeschreven behandelingsduur van 12 weken te voldoen.

## REFERENTIES

1. Van den Bruel A, Cleemput I, Van Linden A, Schoefs D, Ramaekers D, Bonneux L. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen voor rookstop. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2004 Juni. KCE reports vol. I A. Ref. PF04-26.02A.).
2. Clinical evidence. The international source of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group, Issue 12. December 2004.
3. Lancaster T, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000165. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub2.
4. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. No.: CD001007. DOI:10.1002/14651858.CD001007.
5. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub2.
6. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub2.
7. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001055. DOI: 10.1002/14651858.CD001055.pub2.
8. Behandeling van tabaksverslaving. 2004. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
9. Hoengenaert J-P. Stoppen met roken. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. WVVH 2001.
10. Gailly J. Recommandation de bonne pratique. Arrêter de fumer. Société Scientifique de Médecine Générale (in press 2005).
11. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519-33.
12. Anonymous. Effet-dose de la consommation de cigarettes. *La Revue Prescrire* 2007;27:529..
13. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006;368:647-58..
14. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206-16.
15. Anonymous. BPCO: l'aide au sevrage tabagique diminue la mortalité à 15 ans. *La Revue Prescrire* 2005;25:615.
16. Chavannes NH, Kaper J, Frijling BD et al. NHG-standaard stoppen met roken. *Huisarts Wet* 2007;50:306-14.
17. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* 2005;294:1505-1510.
18. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tobacco control* 2006;15:472-80.
19. Ranney L, Melvin C, Lux L et al. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006;145:845-56.
20. Carr AB, Ebbert JO. Interventions for tobacco cessation in the dental setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005084. DOI: 10.1002/14651858.CD005084.pub2.
21. Barnfather KD, Cope GF, Chapple IL. Effect of incorporating a 10 minute point of care test for salivary nicotine metabolites into a general practice based smoking cessation programme: randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331:979-80.
22. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art No.:CD001837.DOI:10/1002/14651858.CD001837.pub2.
23. Anonymous. Niquitin® en vrac! *La Revue Prescrire* 2007; 27:187
24. Bentz CJ. An intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *ACP Journal Club* 2007;147:3. Commentary on: Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, et al. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131:446-52.
25. An LC, Zhu S-H, Nelson DB, Arikian NJ, Nugent S, et al. Benefits of telephone care over primary care for smoking cessation. A randomised trial. *Arch Intern Med* 2006;166:536-542.
26. Hajek P, Stead LF, West R, Jarvis M, Lancaster T. Relapse prevention interventions for smoking cessation. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No.: CD003999. DOI: 10.1002/14651858.CD003999.pub2.
27. Anonymous. Sevrage tabagique: Idées-Forces [online] *La Revue Prescrire*.
28. White AR, Rampes H, Campbell JL. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD000009. DOI: 10.1002/14651858.CD000009.pub2.
29. Anonymous. Nicotine replacement therapy (NRT) revisited: systematic review. *Bandolier* September 2006; <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier>
30. Anonymous. Bupropion: un bilan Allemand. *La Revue Prescrire* 2005;25:275.
31. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomised controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
32. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJH, Wouters EFM, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-2292.

33. Fossati R, Apolone G, Negri E et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Arch Intern Med*. 2007;167:1791-7.
34. Etter J-F. Cytisine for smoking cessation. A literature review and a meta-analysis. *Arch Int Med* 2006;166:1553-1559.
35. Anonymous. Varé Nicline: infarctus du myocarde. *La Revue Prescrire* 2007;27:746.
36. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2.
37. Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type receptor antagonist (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.:CD005353. DOI:10.1002/14651858.CD005353. pub2.
38. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al for the Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:233-9.
39. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:56-63.
40. Anonymous. Varé Nicline. Sevrage tabagique: pas mieux que la nicotine. *La Revue Prescrire* 2006;26:645-48.
41. O'Malley SS, Cooney JL, Krishnan-Sarin S, Dubin JA, McKee SA, et al. A controlled trial of naltrexone augmentation of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Arch Int Med* 2006;166:667-674.
42. Grimshaw GM, Stanton A. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003289. DOI: 10.1002/14651858.CD003289.pub4.
43. Hampton T. Prenatal smoking linked to digit defects. *JAMA* 2006;295:879.
44. Anonymous. Bupropion, alias amfébutamone: attention en cas de grossesse. *La revue Prescrire* 2005; 264:590.
45. Anonymous. Bupropion: convulsions chez un nourrisson exposé par l'allaitement. *La Revue Prescrire* 2005;25:351.
46. Tappin DM, Lumsden MA, Gilmour WH et al. Randomised controlled trial of home based motivational interviewing by midwives to help pregnant smokers quit or cut down. *BMJ* 2005;33:373-5.