

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 luchtwegen⁸.
- 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 uitgeprobeerd. 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 nicotine-afhankelijkheid.
- 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 WVVH⁹ en van SSMG¹⁰.

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 succes¹.

2. Natuurlijk verloop

a. Gezondheidsproblemen van rokers

- Roken doodt één op twee rokers¹.
- Rokers leven minder lang dan niet-rokers, gemiddeld 6 tot 10 jaar, afhankelijk van het aantal gerookte sigaretten¹.
- Elke gerookte sigaret verkort het leven van een roker met 10 minuten¹.
- 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 sterfte¹.

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 sigaretten¹². 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^{1,13}. 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 roken⁸.

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 longaandoeningen¹.

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 was¹. Verdere gegevens na 50 jaar opvolging, versterken nog de bewijskracht voor de negatieve impact van roken op de gezondheid¹¹. Bij mannen ziet men vooral verhoogde cardiovasculaire mortaliteit, bij vrouwen verhoogde cardiovasculaire mortaliteit en verhoogde mortaliteit door longtumoren¹². 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 vrouwen¹.

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 is¹⁴.

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 varen¹.
- 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 zijn¹.

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 afneemt¹.
- 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^e winnen nog 1,4 tot 3,7 jaar¹.

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 COPD¹⁵. 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 verdwenen¹.

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 hoger¹.

In vroege stadia van een (niet-kleincellig) longcarcinoom neemt de overlevingskans toe naarmate de patiënt eerder stopt met roken¹⁶.

Bij halvering van het roken bij matige en zware rokers (>15 sigaretten per dag), is er een daling van het risico van longkanker¹⁷ maar niet van de totale sterfte of vervroegde sterfte door cardiovasculaire of pneumologische oorzaken¹⁸.

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 stopdatum¹.

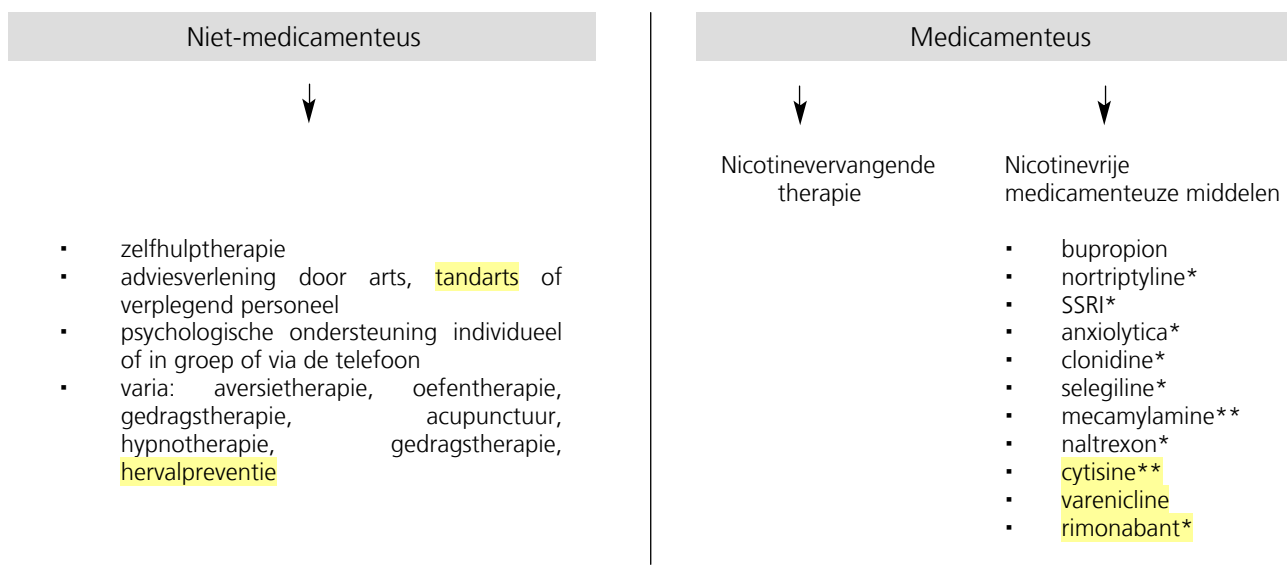
4. Relevante eindpunten bij de evaluatie van de behandeling en doel van de behandeling

- 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 rookstop¹.
- Psychologische ondersteuning in groep is doeltreffend bij rookstop¹.
- Wegens het gebrek aan gegevens kunnen aversietherapie en oefen therapie niet aanbevolen worden ter ondersteuning van rookstop¹.
- Intensieve niet-medicamenteuze begeleiding lijkt werkzamer dan minder intensieve begeleiding maar ook hier dient men het prijsaspect af te wegen¹.
- 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's¹. Op basis van de recentste gegevens blijkt na 6 maanden een gering effect van deze programma's^{a,19}.

Gepersonaliseerde computerprogramma's zijn effectiever dan standaard zelfhulpprogramma's^b; 50 rokers moeten deelnemen aan het computerprogramma om 1 extra persoon te doen stoppen met roken¹.

a. 11 RCT's; OR= 1,24; 95% BI van 1,07 tot 1,49².

b. 10 RCT's met directe vergelijking; OR= 1,36; 95% BI van 1,13 tot 1,64².

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^a. Gezien de beperkte inspanning is minimaal advies toch efficiënt. Ook counseling door een tandarts verhoogt de rookstop na 1 jaar²⁰.

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 roken²¹.

In de ambulante setting blijkt dat intensiever advies meer inspanning vraagt, maar iets werkzamer zou zijn dan minimaal advies^b. Bij gehospitaliseerde patiënten is er volgens de auteurs van een systematische review onvoldoende evidentie om intensieve ondersteuning aan te bevelen¹⁹. Een meta-analyse van de studieresultaten in een Cochrane review resulteert wel een statistisch significant effect van intensieve gedragstherapie^c. Er zijn ook enkele kleine studies die goede resultaten tonen^d.

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 stopt¹. In het overzicht van de Cochrane Collaboration werden voor minimale adviesverlening 17 RCT's met 13.999 patiënten geïncludeerd³.

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)³.

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 werkzaam²².

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 patiënten²³. 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 hartdecompensatie²⁴.

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 roken¹.
- *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^{1,25}.

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 hervалpreventie^a.

- 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 hoogerisicosituaties voor hervал te herkennen en worden cognitieve en gedragsmatige strategieën aangereikt om met deze risicosituaties om te gaan. Er is geen effect van hervалpreventie meetbaar in de totale populatie van gestopte rokers, of de roker op eigen houtje gestopt was of met hulp van een formeel stopprogramma²⁶. 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 hervалpreventie meetbaar.*

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

Varia

Aversitherapie, oefentherapie, acupunctuur en hypnotherapie blijken in studies niet werkzaam te zijn. Gedragstherapieën bestaan uit aversitherapie (roken in verband brengen met onplezierige ervaringen) en oefentherapie (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^{1,28}.

Ook voor lasertherapie en electrostimulatie is er geen duidelijk bewijs van werkzaamheid bij rookstop²⁸.

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 vijftientig rokers individuele psychologische ondersteuning krijgen om één extra persoon te doen stoppen met roken^a. 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 rookstop¹.

- 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)³.*

Psychologische ondersteuning in groep versus individuele interventies of zelfhulpmateriaal

- Of individuele ondersteuning werkzamer is dan psychologische interventie in groep is nog onduidelijk^a.
- 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 roken¹.

- a. *3 RCT's met in totaal 1.235 patiënten⁴.*

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 zijn⁸.

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 stoppen¹.

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^{9,10}.

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)¹. 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 rookstop¹. 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 worden¹.

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)¹.

Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van nicotinevervangende therapie voor mensen die minder dan 10 sigaretten per dag roken¹.

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 abstinente waren, waren slechts in 2,7% van de gevallen abstinente na 12 maanden².

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 voorschrift¹.

Nicotinevervangende therapie lijkt de gebruikelijke gewichtstoename bij rookstop te vertragen²⁷.

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^a.

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 roken²⁹.

Addendum: nicotinevervangende therapie met als doelstelling het roken te verminderen

Nicotinevervangende therapie helpt bij het verminderen van het sigarettengebruik tot minder dan 50%^a. Het wordt algemeen aangenomen, maar het is niet bewezen dat minder roken de gezondheidsrisico's doet dalen¹. 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; $p < 0,00001$)⁵.

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 gemakkelijker⁸. 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^a. Dit betekent dat ongeveer 10 patiënten moeten worden behandeld met bupropion om 1 extra roker te helpen stoppen in vergelijking met placebo^b.

Een verdergezette behandeling met bupropion heeft geen invloed op het vermijden van herval na een geslaagde rookstop^b.

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 weken¹. 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)¹.

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 rookstop³⁰.

- 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 controlegroep⁶.

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 $p=0,001$)³¹.

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 mg³².

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 therapiestop³³.

- 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 waren⁶.

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%^a. Ongewenste effecten zijn o.m. een droge mond. In de studies over rookstop werden de ongewenste effecten echter minder grondig bestudeerd¹. 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.^b

- 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 dag⁶.

- 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 mg³².

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 cytisine³⁴.

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^a. Varenicline werd enkel op gezonde proefpersonen getest en de effecten op langere termijn en bij grote patiëntengroepen zijn nog onduidelijk¹⁶.

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 bijsluiters van varenicline laten opnemen dat "enkele gevallen van myocardinfarct werden gerapporteerd bij gebruikers"³⁵.

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 placebo³⁶.

SSRI's

Drie studies met lange follow-up en een aantal studies met korte follow-up toonden geen effect van SSRI's bij rookstop¹. De onderzochte producten zijn fluoxetine, paroxetine en sertraline⁶.

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 rookstop¹.

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 ruim¹.

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 rookstop¹.

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 aanbevelen¹.

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 therapie¹.

Naltrexon (opioidantagonist)

Bij de vergelijking van naltrexon met placebo, was er geen significant effect op het aantal gestopte rokers¹.

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^a. Momenteel (juni 2008) is dit middel niet aanvaard voor de behandeling van rookstop door het Europese Geneesmiddelenagentschap EMEA.

- 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 luchtweginfecties³⁷.

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^a. Bij indirecte vergelijking is het niet bewezen dat er een verschil bestaat in effectiviteit tussen de vijf types nicotinevervangende therapie, omdat de betrouwbaarheidsintervallen elkaar overlappen¹.

- a. Drie RCT's maken een directe vergelijking tussen nicotinevervangende therapie via inhalator of pleister. De studies vinden geen significant verschil tussen beide toedieningsvormen⁵.

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...¹.

Als we 4 mg vergelijken met 2 mg nicotinekauwgom bij rokers met een laag verslavingsniveau, is er geen significant verschil¹ (3 RCT's, 238 patiënten)⁵.

Bij sterk verslaafde rokers geven hogere doses kauwgom wel een beter effect¹ (4 RCT's, 318 patiënten)⁵.

Pleisters met hogere doses nicotine leveren een klein voordeel op ten opzichte van pleisters met een lagere dosis¹ (6 RCT's, 4504 patiënten)⁵.

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 rokers¹ (2 RCT's 689 patiënten)⁵.

Het is niet bewezen dat gebruik van een pleister gedurende 24 uur een beter effect heeft dan toepassing gedurende 16 uur¹.

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 afgebouwd¹.

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^{1,a}.

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 therapie¹.

- 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 studie⁵.*

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^{1,a}. 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 medicijnen¹.

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)⁶.*

Bupropion versus varenicline

Volgens de resultaten van een meta-analyse is varenicline werkzamer dan bupropion^a. 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)³⁶.*

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)¹.

- *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)^a.

- 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 roken³⁸.*

- *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 geïnterpreteerd¹.
- *Bupropion plus psychologische ondersteuning versus psychologische ondersteuning alleen*
Bupropion plus psychologische ondersteuning blijkt niet werkzamer dan alleen psychologische ondersteuning^a
 - 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, $p=0,08$)³⁹.
- *Bupropion plus nicotinevervangende therapie (pleister) versus nicotine-vervangende therapie (pleister) alleen*
Het voordeel van het toevoegen van bupropion (300mg) aan nicotinevervangende therapie is onduidelijk^a.
- *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 betrouwbaarheidsintervallen¹.
- *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^b.
- *Varenicline plus nicotinevervangende therapie versus nicotinevervangende therapie alleen*
Een associatie van varenicline met nicotinevervangende therapie verhoogt de ongewenste effecten van de nicotinevervangende therapie⁴⁰. Een derde van de patiënten staakt de combinatiebehandeling omwille van ongewenste effecten²⁷.
- *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 onderzoeken¹.
- *Naltrexon plus nicotinevervangende therapie versus nicotinevervangende therapie alleen*
Het toevoegen van naltrexon aan nicotinevervangende therapie heeft geen significant effect op het aantal rokers dat stopt¹. Bij de gestopte rokers die de therapie met naltrexon volhouden, ziet men wel minder gewichtstoename⁴¹.
- *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^c.
 - 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 verschil⁶.
 - 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 ondersteuning⁶.
 - 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 ondersteuning⁶.

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 trekken⁴².

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 rookstop¹⁹.

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 geboortegewicht¹. 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 sigaretten⁴³.

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 roken¹. Het aantal vroeggeboortes daalde hierdoor, evenals het aantal kinderen met een laag geboortegewicht⁸.

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

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 is¹⁹.

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 roken¹.

De werkzaamheid van nicotinepleisters bij zwangere rokers is niet overtuigend aangetoond^f.

Een therapie die intermitterend wordt toegediend is te verkiezen om de blootstelling van het kind aan nicotine zoveel mogelijk te beperken¹.

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 populatie⁴⁴.

Bupropion wordt in de moedermelk gesecreteerd. Het gebruik ervan tijdens de borstvoeding wordt omwille van een verhoogd risico op convulsies ontraden^{27,45}.

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 onderzocht⁷.

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 sigaretten⁴⁶.

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)⁷.

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"> ▪ stijging polsfrequentie en bloeddruk ▪ diarree, nausea ▪ centrale effecten (slaapstoornissen, abnormale dromen), duizeligheid en hoofdpijn ▪ allergische reacties ▪ afhankelijkheid 	<p>Absolute contra-indicaties: recent AMI of CVA, instabiele angor, ernstige aritmieën, zeer hoge bloeddruk</p> <p>Afwegen risico-baten bij: zwangerschap en borstvoeding, hyperthyreose, maagulcus, ernstig nier- of leverlijden, diabetes</p>	<p>Verlagen van de dosis theofylline en pentazocine kan nodig zijn</p>
	Pleister	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jeuk; huidirritatie (tot 50%); minder dan 5% moet hiervoor de therapie staken ▪ slaapstoornissen vooral wanneer de pleister 's nachts niet wordt verwijderd 	Huidaandoeningen en allergie voor pleisters	
	Kauwgom/ sublinguale tabletten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ irritatie van mond en keel (1 tot 10%) ▪ hik ▪ dervingsverschijnselen bij plots stoppen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ orale of faryngeale ontsteking ▪ oesofagitis 	<p>Koffie, sinaasappelsap, cola mogen niet gebruikt worden 15 minuten vóór en tijdens het kauwen</p>
	Inhalator	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hoest ▪ mond- en keelirritatie ▪ neuscongestie 	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"> ▪ dervingsverschijnselen bij plots stoppen ▪ anticholinerge effecten ▪ orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zwangerschap of borstvoeding ▪ recent myocardinfarct en hartgeleidingsstoornissen ▪ niet onderzocht bij adolescenten of oudere mensen (> 65 jaar) voor gebruik bij rookstop 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ verminderd bloeddrukverlagend effect van centraal werkende antihypertensiva ▪ versterkt effect van sympathicomimetica ▪ niet combineren met IMAO 	

<p>Bupropion</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"> ▪ zwangerschap of borstvoeding ▪ jonger dan 18 jaar ▪ epilepsie ▪ tijdens de ontwenningfase van alcohol of benzodiazepines ▪ ernstige levercirrose ▪ anorexia nervosa en boulimia <p>Voorzorgen: dosisaanpassing bij bejaarden</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niet combineren met IMAO ▪ voorzichtigheid geboden in combinatie met middelen die de drempel voor convulsies verlagen o.a. antidepressiva, neuroleptica, fluorochinolonen, theofylline
<p>Clonidine</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sedatie, monddroogte, bradycardie ▪ rebound hypertensie bij bruusk stoppen ▪ obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ernstige bradyaritmieën (sick sinus, tweede- of derdegraads AV-blok) ▪ nierinsufficiëntie ▪ hypotensie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ versterken van effect van andere antihypertensiva, hypnotica, anxiolytica, slaapmiddelen en alcohol ▪ verhoogd risico van rebound-hypertensie bij combinatie met β-blokker ▪ opletten bij middelen met negatief inotrop en dromotoop effect
<p>Selegiline</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"> ▪ zwangerschap en borstvoeding ▪ actief gastro-duodenaal ulcus <p>Voorzichtigheid is geboden bij niet-gecontroleerde hypertensie, angor, artimieën, psychose, antecedenten van gastro-duodenaal ulcus</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gering risico van hypertensieve reacties met tyraminerijke voeding bij therapeutische dosis ▪ opletten bij gelijktijdig gebruik van niet-selectieve MAO-inhibitoren ▪ mogelijk risico van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van serotoninerge stoffen (bv. SSRI, pethidine) ▪ invloed op het effect van orale anticoagulantia

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

* : 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


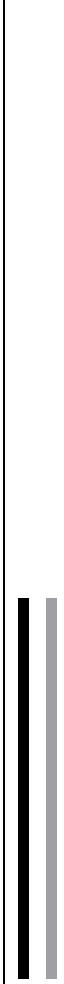

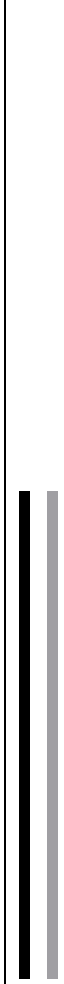

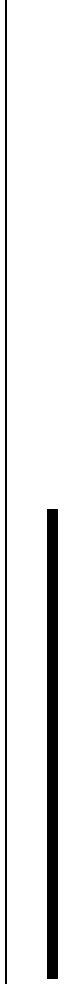
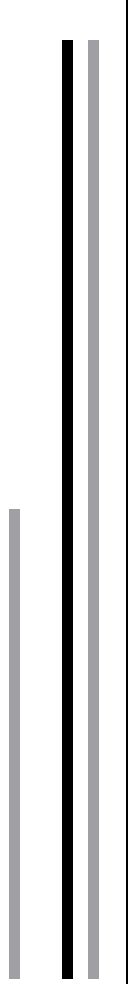


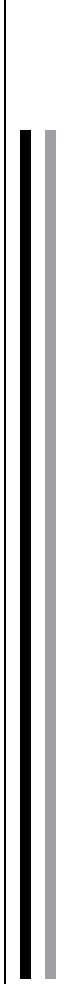
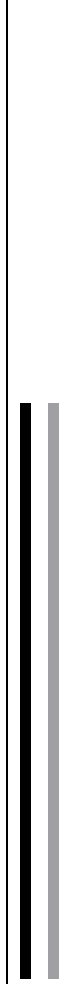
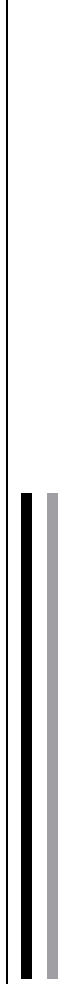


8.1. Kosteneffectiviteit van hulpmiddelen bij rookstop




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 gezondheidsinterventies¹.
- 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 bupropion¹.
- 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-effectief¹.
- 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 verwerpen¹.
- Er bestaat geen gepubliceerde evaluatie over de kosteneffectiviteit van nortriptyline voor rookstop. Economisch onderzoek met bupropion als vergelijkingsbasis is aangewezen¹.

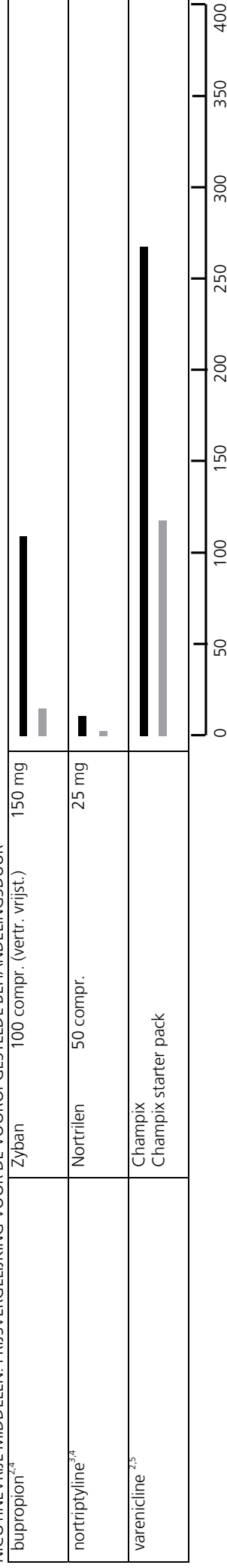
8.2. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen bij de aanpak van rookstop (zie tabel op p. 20): gevolge werkwijze

- 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 ¹ Remgeld gewone verzekerden voor een volledige behandeling ^{1,2}
NICOTINEVERVANGENDE MIDDELEN: PRIJSVERGELIJKING VOOR 12 WEKEN BEHANDELING		
NICOTINE KAUWGOM 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	 
NICOTINE SUBLINGUAAL 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	 
NICOTINE INHALER 6 kokertjes per dag	Nicorette 42 patroon inhaler 10 mg	
NICOTINE ZUIGTABLETTEN 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	
TRANSDERMAAL SYSTEEM 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 BEHANDELINGSDUUR⁴



1. Bron prijzen: website BCFI (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 of 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. Varénicline: 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 α 4-2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:56-63.
40. Anonymous. Varénicline. 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.