



nederlands huisartsen
genootschap

NHG-Behandelrichtlijn *Stoppen met roken*

Chavannes N, Drenthen T, Wind L, Van Avendonk M, Van den Donk M, Verduijn M

Belangrijkste wijzigingen

- De niet-medicamenteuze begeleiding van patiënten staat beschreven in de NHG-Zorgmodule Leefstijl Roken.
- Deze NHG-Behandelrichtlijn bevat uitgebreide informatie over stoppen met roken tijdens zwangerschap, e-healthinterventies en over de e-sigaret.

Kernboodschappen

- Herhaal bij rokers die niet gemotiveerd zijn om te stoppen regelmatig het advies om te stoppen met roken. Doe dit in ieder geval bij patiënten met kinderwens en met aan roken gerelateerde klachten en aandoeningen.
- Bied patiënten die overwegen om te stoppen een motivatieverhogende interventie aan.
- Begeleid patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen, afhankelijk van hun voorkeur, met een intensieve ondersteunende interventie dan wel e-healthinterventie, desgewenst gecombineerd met medicamenteuze ondersteuning (op maat). Dit verhoogt de slaagkans.
- Nicotinevervangende middelen vormen het middel van eerste keus. Kies daarna afhankelijk van patiëntkenmerken, comorbiditeit, voorkeur van de patiënt en de prijs. Nortriptyline heeft de laagste prijs.
- De e-sigaret is niet geregistreerd als geneesmiddel. De kwaliteit en samenstelling wisselen en de kwaliteit is niet gegarandeerd. Langetermijneffecten op het gebied van effectiviteit, veiligheid en verslaving zijn niet bekend; adviseer ze daarom niet.

Inleiding

Deze behandelrichtlijn vervangt de NHG-Standaard Stoppen met roken en bevat richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid om rokers effectief te adviseren en te begeleiden bij het stoppen met roken. In de behandelrichtlijn staat de medicamenteuze behandeling centraal; de [NHG-Zorgmodule Leefstijl Roken](#) gaat juist in op de niet-medicamenteuze begeleiding.

De schadelijke effecten van roken vormen een breed maatschappelijk gezondheidsprobleem. Het is daarom belangrijk dat hulpverleners personen, in het bijzonder bij wie het stoppen met roken van extra belang is, motiveren hiermee te stoppen en hen hierbij begeleiden. Omdat 70% van de Nederlanders jaarlijks de huisarts bezoekt, is de huisartsenpraktijk een laagdrempelige plaats om een stoppen-met-rokenbegeleiding op maat aan te bieden. Met een intensieve interventie, inclusief medicamenteuze ondersteuning, zijn stoppercentages van circa 20% te behalen. Bij een aantal aan roken gerelateerde aandoeningen, zoals COPD en hart- en vaatziekten, heeft stoppen met roken meer effect dan een medicamenteuze behandeling van de aandoening zelf.

Deze behandelrichtlijn sluit aan bij de herziene multidisciplinaire Richtlijn ‘Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning’ en het addendum ‘Stoppen met roken voor zwangere vrouwen’ en bouwt voort op de reeds bestaande Minimale Interventiestrategie Stoppen met roken voor de Huisartsenpraktijk (H-MIS tegenwoordig Stimedica).¹

Achtergronden

Epidemiologie

Ongeveer 24% van de volwassen Nederlanders rookt. De meeste rokers zijn te vinden in de leeftijdsgroep 18- tot 64-jarigen: circa 25 tot 30% van hen rookt. Beduidend minder ouderen roken; van de 75-plussers rookt slechts 10%. Voor een deel komt dit doordat rokers eerder overlijden, maar het heeft ook te maken met het feit dat mensen op latere leeftijd minder snel beginnen en vaker stoppen met roken. Nederlanders van Turkse afkomst roken vaker, vooral mannen. Het aantal rokende vrouwen van Turkse afkomst groeit. Vrouwen van Turkse en Marokkaanse afkomst stoppen tijdens de zwangerschap minder vaak. Mensen met een lage sociaaleconomische status roken meer. Onder de 30- tot 39-jarigen rookt 56% van de laagopgeleide mannen tegen 31% van de hoogopgeleide mannen. Bij vrouwen is dit respectievelijk 53 en 25%.²

Etiologie nicotineafhankelijkheid

Tabak is verslavend omdat nicotine het centrale zenuwstelsel stimuleert. Hierbij komen onder meer dopamine en adrenaline vrij. Dopamine activeert het beloningscentrum in de hersenen en adrenaline heeft een oppeppend effect. Een hogere dosis nicotine werkt echter versuffend.³ Mensen roken deels om de nicotineconcentratie op het gewenste peil te houden en deels om de ontwenningssymptomen tegen te gaan: prikkelbaarheid, ongeduld, rusteloosheid, snakken naar een sigaret, slechte concentratie, slapeloosheid, hoofdpijn en toename van eetlust en gewicht. Deze symptomen ontstaan meestal twee tot twaalf uur na de laatste sigaret, met een piek na een tot drie dagen, en duren meestal drie tot vier weken. De psychische afhankelijkheid van nicotine (*craving*) houdt veel langer aan en is moeilijk te doorbreken. Ook sociale factoren kunnen het rookgedrag in stand houden.⁴

Het aantal sigaretten dat iemand rookt en het gegeven of iemand kort na het ontwaken een sigaret opsteekt, bepalen onder meer de mate van nicotineafhankelijkheid. Deze twee factoren wegen mee in het advies over aanvullende medicamenteuze ondersteuning.⁵ Ook de mate van psychische afhankelijkheid is van invloed op het behandelingsplan.

Gevolgen roken en motivatie

Roken is een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte. Zware rokers (dagelijks twintig sigaretten of meer) verliezen gemiddeld dertien levensjaren, matige rokers (dagelijks minder dan twintig sigaretten) negen en lichte rokers (niet dagelijks) vijf levensjaren ten opzichte van niet-rokers.⁶ Niet alleen rokers hebben een verhoogd risico op overlijden; ook meerokers hebben ongeveer 25% meer kans op longkanker en hart- en vaatziekten. Bovendien veroorzaakt of verergert meeroken vooral bij kinderen luchtwegaandoeningen. Andere gevolgen van roken kunnen zijn: erectiele disfunctie en een verminderde vruchtbaarheid. Roken tijdens de zwangerschap heeft bovendien schadelijke gevolgen voor de vrucht. Deze gevolgen beperken zich niet tot een lager geboortegewicht door groeivertraging. Op latere leeftijd heeft het kind door inhaalgroei een grotere kans op het ontstaan van obesitas en diabetes (zie NHG-Standaard Preconceptiezorg). De schade die roken aanricht is gerelateerd aan het aantal pakjes sigaretten per dag en het aantal jaren dat men gerookt heeft, dikwijls gemultipliceerd geïdentificeerd als het aantal pakjaren.

Stoppen met roken verhoogt de levensverwachting. Circa de helft van de volwassen rokers stopt of wil stoppen, omdat ze de gezondheid niet langer willen schaden. Tien tot twintig procent meldt gezondheidsklachten, achteruitgang in conditie en stoppen van de partner als voornaamste motief. Voor jongeren zijn gezondheidsredenen minder van belang; zij stoppen vaker omdat ze roken niet meer lekker vinden.⁷ De motivatie van de roker is medebepalend voor het succes van de stoppen-met-rokenbehandeling.

Diagnostiek

Breng de rookstatus (ook in relatie tot het gebruik van alcohol en drugs) bij voorkeur van alle patiënten die het spreekuur bezoeken in kaart en leg deze vast. Sluit aan bij de klachten, aandoeningen en vragen van de patiënt. Besteed in het bijzonder aandacht aan:

- ouders van kinderen met astma en recidiverende bovensteluchtweginfecties
- vrouwen die hormonale anticonceptie (gaan) gebruiken
- zwangere vrouwen, vrouwen met zwangschapswens en hun partners

- patiënten met een aan roken gerelateerde klacht, zoals hoest of benauwdheid, een aandoening, zoals een hart- en vaatziekte, COPD of astma, een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, zoals bij diabetes mellitus of bij wie recent een aan roken gerelateerde diagnose is gesteld (zie ook de desbetreffende NHG-Standaarden)⁸

Overweeg om het in kaart brengen van de rookstatus te koppelen aan een voor de huisartsenpraktijk geschikt moment (bijvoorbeeld de intake van een nieuwe patiënt) en voorrang te geven aan groepen patiënten bij wie veel gezondheidswinst te behalen valt, zoals bij jongeren en patiënten uit sociaaleconomische achterstandsgroepen.

Anamnese

Vraag of de patiënt rookt.

Indien hij niet rookt: vraag of hij in het verleden heeft gerookt of zo ja, wanneer hij is gestopt.

Vraag toestemming aan patiënten bij wie u zelf het initiatief neemt om over een stoppen-met-rokenbehandeling te beginnen.

Vraag rokers naar hun rookstatus en leg deze vast:

- Wat rookt u (sigaretten of shag, sigaren, pijp, e-sigaret)?
- Hoeveel rookt u (minder of meer dan tien sigaretten per dag)?
- Hoeveel jaar rookt u?
- Wanneer rookt u (binnen een half uur na het opstaan)?

Vraag vervolgens of de patiënt gemotiveerd is om te stoppen, overweegt om te stoppen of niet van plan is om te stoppen. Zie voor de exploratie van de motivatie voor gedragsverandering de [NHG-Zorgmodule Leefstijl Roken](#). Probeer bij patiënten die overwegen te stoppen de motivatie te verhogen (zie onder *Beleid*).

Vraag de roker die gemotiveerd is een stoppoging te ondernemen ook:

- op welke termijn hij wil stoppen;
- naar eerdere stoppogingen en waarom deze mislukten;
- of de patiënt naast niet-medicamenteuze begeleiding ook medicamenteuze behandeling wenst;
- naar ervaring met eerdere medicamenteuze ondersteuning: middelen, dosering, wijze en duur gebruik en eventuele bijwerkingen.

Evaluatie

Maak op basis van de rookstatus en de motivatie onderscheid tussen de volgende patiënten en noteer dit. Registreer een (gestopte) roker met ICPC-code P17 als meetwaarde in het HIS en vermeld bij rokers de motivatie om te stoppen.

* Niet-roker

- Nooit gerookt
- Gestopt, sinds [datum]

* Roker

- Ongemotiveerd om te stoppen: stoppen-met-rokenadvies op maat
- Overweegt (of probeert) om te stoppen: motivatieverhogende interventie
- Gemotiveerd om te stoppen: intensieve ondersteuning, e-healthinterventie desgewenst aangevuld met medicatie

Beleid

De voorkeuren en motivatie van de patiënt vormen het uitgangspunt voor de behandeling. Niet-medicamenteuze behandelingsopties zijn hieronder summier weergegeven. Een praktische uitwerking van onderstaande niet-medicamenteuze interventies is te vinden in de NHG-Zorgmodule Leefstijl Roken. De stoppen-met-rokenbegeleiding kan binnen de geprotocolleerde (keten)zorg voor patiënten met chronische aandoeningen, zoals astma, COPD, een verhoogd cardiovasculair risico of diabetes mellitus, vallen. Hierbij komen ook andere leefstijlaspecten, zoals alcoholgebruik, bewegen en voeding, aan de orde.

Het stoppen met roken kan aanpassing van de dosering van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, zoals coffeïne, theofylline, imipramine, clomipramine, clozapine en ropinirol, noodzakelijk maken. Let ook op een veranderde insulinerespons.⁹

Niet-roker

Geef patiënten vanaf 12 jaar het advies om niet te starten met roken. Benadruk het belang voor de gezondheid. Sluit daarbij aan bij de beleving, mogelijke klachten en aandoeningen in de familie en vragen van de patiënt.

Rokers algemeen

Geef patiënten die roken het advies om te stoppen. Vraag bij zwangere vrouwen en vrouwen en mannen met een kinderwens bij elk contact naar gezondheid en rookgedrag. Benadruk het belang voor de gezondheid. Sluit daarbij aan bij de beleving, mogelijke klachten en aandoeningen in de familie en vragen van de patiënt. Verwijs de patiënt naar de informatie op Thuisarts.nl, die is gebaseerd op deze NHG-Behandelrichtlijn.

Roker, ongemotiveerd om te stoppen

- Geef een stoppen-met-rokenadvies op maat.
- Benoem in het advies de redenen waarom het specifiek voor deze patiënt belangrijk is om te stoppen. Dit is bij circa een op de veertig rokers effectief en kost weinig tijd.¹⁰ Herhaal tijdens het consult bij voorkeur jaarlijks het advies om te stoppen, in ieder geval bij elk contact voor aan roken gerelateerde klachten of aandoeningen.
- Geef bij zwangerschap of kinderwens (ook bij mannen) voorlichting over de gevolgen van (mee)roken voor de zwangerschap en voor de gezondheid van het kind (groei vertraging, lager geboortegewicht, grotere kans op placenta previa, doodgeboren kind, wiegendood en door inhaalgroei op latere leeftijd grotere kans op ontstaan van obesitas en diabetes). Zie ook de [NHG-Standaard Preconceptiezorg](#).

Roker die overweegt te stoppen

Bied een motivatieverhogende interventie aan via motiverende gespreksvoering door inzicht te geven in de voor- en nadelen van roken en stoppen met roken (zie [NHG-Zorgmodule Leefstijl Roken](#)).¹¹

Roker, gemotiveerd om te stoppen

- Bespreek de verschillende vormen van ondersteuning: zelfhulp, intensieve ondersteunende interventie en behandeling bij gespecialiseerde hulpverleners, individueel of in groepsverband.
- Geef aan hoe de stoppen-met-rokenbegeleiding in uw praktijk is georganiseerd en licht de rol van huisarts en praktijkondersteuner, en eventueel andere zorgverleners in de eerste of tweede lijn toe.
- Help patiënten op weg die op eigen gelegenheid willen stoppen en daarvoor voldoende vaardigheden hebben. Wijs hen op adequate informatiebronnen en online hulpprogramma's (zie Thuisarts.nl). Internet- en mobiele telefooninterventies die op de patiënt afgestemd worden, interactief zijn én gebruikmaken van tekstberichten, zorgen voor een toename van het aantal gestopte rokers.¹² Bij gemotiveerde patiënten is een intensieve ondersteunende interventie het meest effectief.¹³ Dit is een interventie die op de persoon is afgestemd en bestaat uit ten minste vier consulten van tien minuten in een periode van enkele maanden. Verleng de consultduur en/of breid het aantal follow-upconsulten uit, afhankelijk van de ernst van de verslaving en de behoefte van de patiënt.

- Combineer bij patiënten die tien of meer sigaretten per dag roken de interventie bij voorkeur met medicamenteuze ondersteuning, omdat dit de kans op stoppen vergroot. Overweeg bij patiënten vanaf 15 jaar die minder dan tien sigaretten per dag roken medicamenteuze ondersteuning, bijvoorbeeld bij eerdere, mislukte stoppogingen. Bespreek hierbij ook meer lichaamsbeweging als mogelijkheid om de onthoudingsverschijnselen te verminderen, het risico op terugval in rookgedrag te verlagen en het gewicht stabiel te houden.¹⁴
- Overweeg desgewenst ook de mogelijkheid om via vermindering van het aantal sigaretten per dag te stoppen.

Medicamenteuze behandeling

Gedragmatige ondersteuning bij stoppen met roken heeft de voorkeur. Medicamenteuze behandeling kan hierop een aanvulling vormen. De beschikbare geneesmiddelen zijn nicotinevervangende middelen (NVM),¹⁵ nortriptyline,¹⁶ bupropion¹⁷ en varenicline.¹⁸ Deze middelen zijn vergelijkbaar qua effectiviteit, maar op grond van het gunstige bijwerkingenprofiel en de lage kosten gaat de voorkeur uit naar ondersteuning met NVM. De andere geneesmiddelen hebben een risico op (ernstige) bijwerkingen. Geef aan dat deze middelen niet worden vergoed uit de basisverzekering. Maak in overleg met de patiënt een keuze op basis van (relatieve) contra-indicaties, ervaringen van de patiënt en prijs.

- **Eerste keus: NVM** (kauwgom, pleister, midspray en tabletten, geen verschil in effectiviteit), ook bij jongvolwassenen en mensen met comorbide verslavingen en psychiatrische aandoeningen en eventueel bij zwangeren. Wees dan extra alert op negatieve bijeffecten. Laat de patiënt zelf de toedieningsvorm kiezen. Combinaties van toedieningsvormen zijn mogelijk, zoals bijvoorbeeld pleisters met continue afgifte van nicotine gecombineerd met zo nodig kauwgom bij piekbehoefte.
- **Tweede keus: nortriptyline** (off-labelgebruik), **bupropion of varenicline**. De aanzienlijke prijsverschillen maken de keus voor nortriptyline aantrekkelijk. Varenicline is waarschijnlijk net iets effectiever.
- Combinatie van nortriptyline, bupropion of varenicline met NVM is niet zinvol.
- Wijs de patiënt erop dat de vergoeding van deze middelen per zorgpolis en per jaar wisselt.

Inventarisatie patiëntervaringen en contra-indicaties

Vraag naar eerdere ervaringen met medicatie bij stoppen met roken.

Controleer of vraag naar het bestaan van mogelijke contra-indicaties:

- nicotinevervangende middelen: recent acuut coronair syndroom of CVA, ernstige aritmieën, instabiele of verslechterende AP;
- nortriptyline: recent myocardinfarct, coronairlijden, verlengd QT-interval en hartritmestoornissen. Terughoudend bij: epilepsie en hyperthyreoïdie;
- bupropion: schizofrenie (vanwege het regelmatig voorkomen van bijwerkingen, zoals hoofdpijn, slapeloosheid en geheugenproblemen), epilepsie/convulsies, levercirrose, eetstoornis, tumor in centraal zenuwstelsel, brugadasyndroom, abrupte alcohol- of benzodiazepineonthouding (vanwege risico op convulsies), problematisch alcoholgebruik, gebruik van MAO-remmers. Patiënten met depressie hebben mogelijk een verhoogd risico op suïciderelateerd gedrag (in het bijzonder bij jongvolwassenen van 18 tot 30 jaar). Terughoudend bij: bipolaire stoornis (risico op psychose en manie) en personen met een verhoogd risico op suïcide, hypertensie, een recent myocardinfarct of een instabiele hartaandoening;
- varenicline: geen absolute contra-indicaties, relatieve contra-indicaties zijn bipolaire stoornis (kan verergeren door stoppen met roken), cardiovasculaire aandoeningen, epilepsie (vanwege optreden van insulten), schizofrenie, ernstige depressieve stoornis en verhoogd risico op suïcide.

E-sigaret

Er is nog veel onzekerheid over de e-sigaret. Adviseer die daarom niet. De effectiviteit en veiligheid op de lange termijn zijn onbekend. De e-sigaret is niet geregistreerd als geneesmiddel. De kwaliteit en samenstelling wisselen en de kwaliteit is niet gegarandeerd. De hoeveelheid schadelijke stoffen en chemische onzuiverheden kan sterk wisselen. E-sigaretten kunnen ook kankerverwekkende

hulpstoffen bevatten. Er zijn e-sigaretten met en zonder nicotine die verschillen in werking. Het rookgedrag blijft hiermee in stand en de invloed op definitief stoppen is onduidelijk. Langdurig gebruik wordt afgeraden wegens het ontbreken van onderzoek naar de langetermijneffecten naar de veiligheid van e-sigaretten.¹⁹

Zwangerschap en lactatie

- Adviseer zwangere vrouwen te stoppen met roken, bij voorkeur zonder medicatie. Ervaring met en bewijs van de effectiviteit van NVM tijdens de zwangerschap zijn beperkt.
- Overweeg bij zwangere vrouwen die meer dan tien sigaretten per dag roken en die het niet lukt om zonder medicatie te stoppen intermitterend gebruik van NVM (bij voorkeur geen pleister) gedurende twee tot drie maanden. Zwangeren krijgen hiermee in de regel minder nicotine binnen dan met roken zonder de andere schadelijke stoffen, zoals polycyclische koolwaterstoffen en koolmonoxide.
- Adviseer (borstvoedende) moeders om het roken niet te hervatten. Nicotine gaat in grote hoeveelheden over in de borstvoeding. Adviseer laaggedoseerde pleisters als stoppen niet lukt. Bij gebruik van andere NVM treden grote fluctuaties op in de maximale hoeveelheid nicotine in de borstvoeding. Ontraad om binnen twee tot drie uur na het gebruik van nicotinekauwgum borstvoeding te geven.
- Er is geen ervaring met de veiligheid van e-sigaretten tijdens zwangerschap en lactatie.

Tabel 1 Medicamenteuze ondersteuning van stoppen met roken

Medicatie/Toedieningsvorm	Belangrijkste contra-indicaties	Gebruik
STAP 1 Nicotinevervangende medicatie	Leeftijd jonger dan 12 jaar Overgevoeligheid Recent MI, recent CVA Ernstige hartritmestoornis	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik volgens aanwijzingen en bepaal startdosis (afhankelijk van het aantal gerookte sigaretten) volgens de bijsluiter • Staak roken voor aanvang met NVM • Gebruik bij leeftijd 12 tot 17 jaar onder begeleiding van een arts • Gebruik tijdens zwangerschap en lactatie onder begeleiding van een arts
Kauwgom 2 mg en 4 mg	Lactatie Symptomen van oesofagitis, orale of faryngeale ontsteking en gastritis kunnen verergeren	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik zo nodig 2 tot 4 mg, maximaal 50 tot 60 mg per dag gedurende 3 maanden • Start bij > 20 sigaretten met 4 mg • Bouw geleidelijk af, maximaal 6 tot 9 maanden
Pleister 7, 14 en 21 mg/24 uur	Zwangerschap Lactatie met uitzondering van laagste doseringen Beschadigde huid, eczeem	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik één pleister van 7/14/21 mg per etmaal • Plak elke dag op een nieuwe plek gedurende 4 tot 6 weken • Bouw geleidelijk af, maximaal 3 maanden
Zuigtablet 1, 1½, 2 en 4 mg	Lactatie Symptomen van oesofagitis, orale of faryngeale ontsteking en gastritis kunnen verergeren	<ul style="list-style-type: none"> • Gebruik zo nodig elke 1 tot 2 uur 1 mg • Keuze voor sterkte is afhankelijk van nicotineafhankelijkheid: maximaal 30 tabletten van 1 mg en maximaal 15 tabletten van 1½, 2 en 4 mg per dag • Bouw geleidelijk af, maximaal 3 maanden
Monspray 1 mg/spray	Lactatie Symptomen van oesofagitis, orale of faryngeale ontsteking en gastritis kunnen verergeren	<ul style="list-style-type: none"> • Week 1 tot 6: 1 tot 2 sprays om de 30 tot 60 minuten. Maximaal 64 verstuivingen over 16 uur per periode van 24 uur • Week 7 tot 9: bouw af tot de helft van het gemiddeld aantal verstuivingen in stap 1 • Week 10 tot 12: bouw geleidelijk af naar maximaal 4 verstuivingen/dag, maximaal 3 maanden

<p>STAP 2 (oplopende prijs)</p> <p>STAP 2A Nortriptyline (off-label) 10, 25, 50 mg, tablet</p>	<p>Leeftijd jonger dan 18 jaar Recent myocardinfarct, coronairlijden, verlengd QT- interval en hartritmestoornissen Geen voorkeur tijdens zwangerschap en lactatie, alleen op strikte indicatie en met controles</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Start als de patiënt nog rookt, stopdatum op dag 7 of 8 • Begindosering 1 dd 25 mg, na 3 dagen 1 dd 50 mg, na weer 3 dagen 1 dd 75 mg • Bij ouderen en jongvolwassenen: start met 1 dd 10 mg, na 3 dagen 1 dd 20 mg, na weer 3 dagen 1 dd 30 tot 40 mg • Behandel gedurende 6 tot 12 weken 1 dd 75 mg (ouderen/jongvolwassenen 1 dd 30 tot 40 mg) • Stop in één keer; afbouw niet nodig
<p>STAP 2B Bupropion 150, 300 mg, tablet</p>	<p>Leeftijd jonger dan 18 jaar Zwangerschap en lactatie Bipolaire stoornis en bij voorkeur niet bij schizofrenie en ernstige depressie Epilepsie, alcoholafhankelijkheid in verband met risico op insulsten bij alcoholabstinentie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Start als de patiënt nog rookt, stopdatum in 2^e week • Begindosering 's morgens 1 dd 150 mg, 6 dagen; daarna 2 dd 150 mg (interval 8 uur), 7 tot 9 weken • Bij verminderde nier- en leverfunctie en bij ouderen maximaal 150 mg per dag • Niet innemen vóór het slapengaan vanwege optreden slaperigheid • Bouw de dosering daarna geleidelijk af
<p>STAP 2C Varenicline 0,5 mg, 1 mg, tablet</p>	<p>Leeftijd jonger dan 18 jaar Zwangerschap en lactatie Bij voorkeur niet bij schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Start 1 tot 2 weken voor stopdatum • Begindosering 1 dd 0,5 mg 3 dagen, daarna 2 dd 0,5 mg 4 dagen, daarna onderhoudsdosering 2 dd 1 mg gedurende 12 weken. Verleng zo nodig nog 12 weken met 2 dd 1 mg • Verlaag bij hevige misselijkheid de dosering tot 2 dd 0,5 mg • Bij verminderde nierfunctie (eGFR 10 tot 30 ml/min/1,73m²) 1 dd 0,5 mg 3 dagen, daarna 1 dd 1 mg • Bouw eventueel af bij verhoogd risico op terugval

Controle

- Instrueer de patiënt contact op te nemen:
 - als het niet lukt om de gemaakte afspraken op te volgen
 - bij onverwachte effecten of vermoede bijwerkingen van medicatie
- Controleer twee tot vier weken na het starten van medicatie om het effect te beoordelen.
- Maak vervolgspraken ter evaluatie en motivatie als de patiënt dat wenst.

Verwijzing/consultatie

Verwijs de patiënt naar gespecialiseerde hulpverleners als het voor de huisartsenpraktijk niet mogelijk is een stoppen-met-rokeninterventie aan te bieden. De websites www.ikstopnu.nl en www.kwaliteitsregisterstopmetroken.nl bieden een overzicht van (regionale) aanbieders van stoppen-met-rokenzorg. De patiënt kan voor informatie hierover ook terecht bij de regionale zorggroep. De GG&GD biedt ook diverse programma's aan. Ernstig verslaafde rokers kunnen bij instellingen voor verslavingszorg terecht voor bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie. Sommige ziekenhuizen beschikken over een stoppen-met-rokenpoli.

Totstandkoming

Download het deel [Totstandkoming en methoden](#) (pdf).

Download de [disclaimer](#) (pdf).

© 2017 Nederlands Huisartsen Genootschap

Literatuurlijst

Bij verwijzingen naar NHG-producten zie www.nhg.org.

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (eagles): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20.

Burger DM. Invloed van roken op farmacokinetiek van medicijnen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017;161:D939.

Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37.

Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD006103.

Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and safety of an electronic cigarette (eclat) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e66317.

Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an introduction to the us public health service clinical practice guideline. *Respir Care* 2000;45:1196-9.

Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* 1998;18:297-308.

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The fagerström test for nicotine dependence: a revision of the fagerström tolerance questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-27.

Hoeymans N, Melse JM, Schoemaker CG. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2010. Van gezond naar beter: deelrapport Gezondheid en determinanten. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 2010.

Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD000031.

Jimenez-Ruiz C, Berlin I, Hering T. Varenicline: a novel pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs* 2009;69:1319-38.

Knol K, Hilvering C, Wagener, DJT, Willemsen MC. Tabaksgebruik: gevolgen en bestrijding. Utrecht: Lemma, 2005.

Koninklijke Nederlandse maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum* 2017.

Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, Van Schayck OC, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:761-8.

Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:CD001292.

Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006936.

Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD010216.

Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (nrt) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis* 2010;8:8.

- Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation* 2014;129:28-41.
- Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Gumpert CH, Fazel S. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015;350:h2388.
- Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997;390:401-4.
- Pieterse ME, Seydel ER, DeVries H, Mudde AN, Kok GJ. Effectiveness of a minimal contact smoking cessation program for dutch general practitioners: a randomized controlled trial. *Prev Med* 2001;32:182-90.
- Reep-Van den Bergh CMM, Harteloh PPM, Croes EA. Doodsoorzaak nr. 1 bij jonge Nederlanders: de sigaret. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017;161(0):D1991.
- Russel MHA. Nicotine intake and its control over smoking. In: *Nicotine pharmacology: molecular, cellular and behavioral aspects*. Oxford: Oxford University Press, 1990:374-418.
- Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:CD001007.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000146.
- Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000165.
- Stichting Partnership Stop met Roken. Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning (2016). <https://assets.trimbos.nl/docs/a46b6edc-166f-4574-ad04-c7660ff66d30.pdf>.
- Stichting Partnership Stop met Roken. Addendum Behandeling van tabaksverslaving en stoppen-met-roken ondersteuning bij zwangere vrouwen (2017). <https://assets.trimbos.nl/docs/a9da87b9-7f88-4051-8901-32bf50ce2031.pdf>.
- Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1109.
- Twardella D, Loew M, Rothenbacher D, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. The diagnosis of a smoking-related disease is a prominent trigger for smoking cessation in a retrospective cohort study. *J Clin Epidemiol* 2006;59:82-9.
- Ussher MH, Taylor AH, Faulkner GE. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD002295.
- Visser WF, Geraets L, Klerx W, Hernandez L, Croes E, Schwillens P. De gezondheidsrisico's van e-sigaret gebruik. Bilthoven: RIVM; 2014-0143. <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=ac132e91-42a4-409a-a849-6579360e54d3&type=org&disposition=inline>.
- Volksgezondheidszorg.info (2017): <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/roken>, RIVM: Bilthoven.
- Willemsen MC, Croes EA, Kotz D, Van Schayck OCP. De elektronische sigaret (e-sigaret): gebruik, gezondheidsrisico's, en effectiviteit als stopmethode. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A9259.
- Zhou W, Heist RS, Liu G, Park S, Neuberger DS, Asomaning K, et al. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006;53:375-80.

Noten

¹ De Minimale Interventiestrategie Stoppen met roken

De Minimale Interventiestrategie Stoppen met roken voor de Huisartsenpraktijk (H-MIS) is een in 1994 ontwikkelde kortdurende interventie ter ondersteuning van stoppen met roken. Zowel de huisarts als de praktijkondersteuner kan de H-MIS toepassen. In zes stappen, verdeeld over twee tot drie consulten, worden het motivatieniveau en de nicotineafhankelijkheid vastgesteld en barrières besproken, wordt een stopdatum afgesproken, farmacotherapie geadviseerd en een zelfhulp-gids en follow-up-consult aangeboden. Uit een RCT onder 530 patiënten uit 22 huisartsenpraktijken bleek de OR voor zelfgerapporteerde continue abstinentie na 6 en 12 maanden 3,04 (95%-BI 1,7 tot 5,6), met een absoluut verschil van 5,1% tussen de interventie- en de controlegroep en een positief effect in de interventiegroep van 8,2%. In de interventiegroep kreeg 9,3% van de rokers NVM naast de consulten [Pieterse 2001].

² Rokers in Nederland

Genoemde cijfers stammen uit 2016 en zijn afkomstig uit rapporten van het RIVM [Volksgezondheidszorg.info 2017] en staan ook vermeld in de Multidisciplinaire richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning [Stichting Partnership Stoppen met Roken 2016, Stichting Partnership Stoppen met Roken 2017].

³ Effecten van nicotine

Nicotine stimuleert de acetylcholinereceptoren in het centrale en perifere zenuwstelsel. Dit leidt tot een verhoging van de afgifte van neurotransmitters, zoals acetylcholine, (nor)adrenaline, dopamine en serotonine. In lagere doses is nicotine opwekkend. Een hoge dosis geeft versuffing. Rokers geven zelf aan dat een hogere dosis nicotine spanning wegneemt [Knol 2005]. De gevoeligheid van de nicotinereceptor kan snel afnemen (desensitisatie). Er zijn aanwijzingen dat dit reeds na het roken van één sigaret het geval is [Pidoplichko 1997]. Bovendien neemt het aantal nicotinereceptoren in de hersenen snel toe bij toediening van nicotine. De behoefte een gewenst niveau van nicotine-inname in stand te houden als reactie op verlaagde nicotinerendementen, verklaart voor een groot deel het rookgedrag van volwassenen. Dit leidt tot compenserend roken om ontwenningverschijnselen tegen te gaan [Russel 1990]. Roken leidt hierdoor al snel tot lichamelijke en psychische afhankelijkheid. Nicotine heeft dezelfde effecten op het dopaminesysteem in de hersenen als andere psychoactieve middelen. De kans op verslaving is bij nicotine groter dan bij cocaïne, amfetamine en alcohol, mogelijk door de snelle desensitisatie en toename van het aantal nicotinereceptoren in de hersenen [Knol 2005].

⁴ Ontwenningverschijnselen bij stoppen met roken

Genoemde gegevens over aard en beloop van ontwenningverschijnselen zijn ontleend aan een publicatie van Knol [Knol 2005].

⁵ Nicotineafhankelijkheid

Een aantal factoren bepaalt de mate van nicotineafhankelijkheid. Hiervan zijn de hoeveelheid sigaretten die iemand rookt en de tijdsduur waarbinnen iemand na het ontwaken een sigaret opsteekt de belangrijkste. Als maat voor nicotineafhankelijkheid wordt aangehouden tien of meer sigaretten per dag of de eerste sigaret binnen dertig minuten na het opstaan [Fiore 2000, Heatherton 1991].

⁶ Sterfte en verloren levensjaren door roken in 2013 (volwassenen van 20 jaar en ouder)

In 2013 overleden ruim 19.000 mensen als gevolg van een aan roken gerelateerde aandoening. Bij volwassenen van 20 jaar en ouder is 85% van de sterfte aan longkanker, 81% van de sterfte aan COPD, 55 tot 85% van de sterfte aan een aantal vormen van kanker in het hoofdhalssgebied, 16% van de sterfte aan coronaire hartziekten, 12% van de sterfte aan hartfalen en 7% van de sterfte aan beroerte te wijten aan roken [Volksgezondheidszorg.info 2017].

Roken zorgt, in vergelijking met andere risicofactoren zoals obesitas en overmatig alcoholgebruik, voor het meeste verlies van de totale en gezonde levensverwachting. Rokers verliezen gemiddeld 4,1 (95%-BI 3,7 tot 4,6) levensjaren en 4,6 (95%-BI 4,1 tot 5,4) gezonde jaren. Deze cijfers zijn berekend met het Chronische Ziekten Model (CZM) van het RIVM [Hoeymans 2010]. In een Nederlands cohortonderzoek (n = 39.846) met tien jaar follow-up, gebaseerd op de CBS-gezondheidsenquête 2001-2006 die gekoppeld werd aan de sterfte- en doodsoorzakenregisters 2001-2016, werd geschat dat in deze periode gemiddeld 4 van de 10 voortijdige sterfgevallen werd veroorzaakt door roken. Zware rokers (dagelijks ≥ 20 sigaretten) verloren gemiddeld 13 levensjaren, matige rokers (dagelijks < 20 sigaretten) 9, en lichte rokers (niet dagelijks) 5 levensjaren ten opzichte van mensen die nooit hebben gerookt. Zwaar rokende 30-jarigen hadden een kans van 23% (95%-BI 23 tot 25%) om voor de leeftijd van 65 jaar te overlijden en 79% (95%-BI 75 tot 83%) om voor de leeftijd van 85

jaar te overlijden; voor niet-rokende 30-jarigen waren deze kansen respectievelijk 7% (95%-BI 6 tot 7%) en 43% (95%-BI 39 tot 47%) [Reep-van den Bergh 2017].

⁷ Effecten van en redenen om te stoppen met roken

Stoppen met roken reduceert het verlies aan levensjaren. Dit geldt voor alle leeftijden. Hoe jonger een roker stopt, hoe groter de gezondheidswinst. Zo wordt de kans op vroegtijdig overlijden ten opzichte van niet-rokers ongeveer gehalveerd voor ex-rokers die rond hun vijftigste zijn gestopt, vergeleken met mensen die zijn blijven roken. Bij ex-rokers die voor de leeftijd van 35 jaar waren gestopt, was er zelfs geen verschil in vroegtijdig overlijden meer aan te tonen vergeleken met mensen die nooit hadden gerookt [Reep-Van den Bergh 2017]. Genoemde motieven om te stoppen zijn afkomstig van een onderzoek van TNS-NIPO waarin 19.344 Nederlanders van 15 jaar en ouder zijn ondervraagd over hun rookgedrag [STIVORO 2006].

⁸ Patiënten met een recente diagnose gerelateerd aan rookgedrag

Een stoppen-met-rokeninterventie na een ingrijpende diagnose die duidelijk gerelateerd is aan rookgedrag, blijkt effectief. Wanneer rokers aan den lijve ondervinden wat de gezondheidsconsequenties zijn, vormt dat vaak een reden om te stoppen. In een retrospectief cohortonderzoek bleek, voor een aantal aan roken gerelateerde diagnoses, dat meer mensen stopten in het jaar nadat de diagnose gesteld was dan in het voorafgaande jaar. Na een myocardinfarct was het aantal gestopte rokers 11,2 maal zo groot als in het jaar ervoor (95%-BI 8,9 tot 14,0), na een CVA 7,2 maal zo groot (95%-BI 5,1 tot 11,6), na de diagnose diabetes mellitus 2,5 maal zo groot (95%-BI 1,6 tot 4,0) en na de diagnose kanker 4,8 maal zo groot (95%-BI 3,1 tot 7,4) [Twardella 2006]. Ook voor rokers bij wie met behulp van spirometrie de diagnose COPD gesteld was, bleken stoppen-met-rokeninterventies effectief: in een groep van circa 4500 rokers met minimaal 10 pakjaren die allen een longfunctiemeting bij het advies kregen, leverde de diagnose luchtwegobstructie na een jaar 16,3% stoppers op versus 12% in de groep zonder luchtwegobstructie [Zhou 2006].

⁹ Stoppen met roken vergt aanpassing dosering geneesmiddelen

Roken verhoogt de metabolische activiteit van CYP1A2. Het stoppen met roken kan daardoor het individuele effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, zoals imipramine, clomipramine, clozapine en ropinirol, veranderen en kan aanpassing van de dosering noodzakelijk maken. Zie hiervoor de aanwijzingen uit de G-standaard via het huisartseninformatiesysteem [KNMP 2017]. Let vooral op bij een veranderde insulinerespons.

¹⁰ Effecten van eenmalige en kortdurende stoppen-met-rokeninterventies

De effectiviteit van een eenmalig of kortdurend advies van een arts om te stoppen met roken, ongeacht de motivatie van de patiënt, is beschreven in een Cochrane-review [Stead 2013]. De onderzoekers vonden 15 RCT's die betrekking hadden op deze vraag met in totaal bijna 14.000 patiënten. De controlegroepen kregen geen advies of standaardzorg. In de groepen die een artsadvies kregen, stopten 455 van de 7913 patiënten (5,8%) versus 216 van de 5811 (3,7%) in de controlegroepen; RR 1,66 (95%-BI 1,42 tot 1,96). De resultaten corresponderen met ruim 25 extra stoppers per 1000 patiënten. Ervan uitgaand dat 70% van de Nederlanders jaarlijks de huisarts bezoekt, kan een eenmalig stoppen-met-rokenadvies in de huisartsenpraktijk een belangrijke bijdrage leveren aan het landelijk aantal stoppers.

¹¹ Korte motivatie verhogende interventie

Uit ouder onderzoek blijkt dat een korte, motivatieverhogende interventie, gebaseerd op het model van de 5 R's, effectief is ter verhoging van de motivatie [Fiore 2000, Colby 1998, Prochaska 1991]. De 5 R's staan voor:

- *Relevance* (relevantie): vertel de roker waarom het zinvol is om te stoppen en maak dit zo persoonlijk mogelijk.
- *Risks* (risico's): vraag de roker naar de risico's van roken.
- *Rewards* (beloning): vraag de roker naar de voordelen van stoppen en benadruk de voordelen als ze op de persoon specifiek van toepassing zijn.
- *Roadblocks* (belemmeringen): vraag de roker naar de barrières om eventueel te stoppen en wijs waar dat kan op behandelingsmogelijkheden om specifieke barrières te slechten (farmacotherapie, gedragsveranderende training enzovoort).
- *Repetition* (herhaling): herhaal deze strategie zolang de roker niet gemotiveerd is. Vertel rokers ook dat de meeste mensen pas na diverse stoppogingen weten te stoppen.

Een recentere Cochrane-review bevestigt deze resultaten. In de review werden 28 RCT's (n = 16.803) geïncludeerd met een follow-up van minimaal 6 maanden, waarin rokers motiverende gespreksvoering werd aangeboden om hen te ondersteunen bij het stoppen [Lindson-Hawley 2015]. De RR voor motiverende gespreksvoering vergeleken met een kort advies of standaardzorg was 1,26 (95%-BI 1,16 tot 1,36). Twee RCT's waarin de gespreksvoering door een huisarts werd gedaan, lieten een hogere RR zien, maar waren gebaseerd op

zeer kleine patiëntenaantallen. Gezien het geringe verschil in effectiviteit tussen een eenmalig advies en kortdurende motivatieverhogende interventie, kiest de werkgroep ervoor ongemotiveerde patiënten alleen een stoppen-met-rokenadvies te geven.

¹² **Effectiviteit e-health**

E-healthinterventies bij stoppen met roken maken gebruik van communicatie via (mobiele) telefoon of internet. In deze noot zijn alleen e-healthinterventies meegenomen waarbij de geautomatiseerde moderne technologie op de voorgrond stond, dit om overlap met gedragsmatige interventies te voorkomen. De effectiviteit daarvan staat beschreven in twee Cochrane-reviews: een over mobiele telefooninterventies en een over internetinterventies [Whittaker 2016, Civljak 2013].

De review over *internetinterventies* [Civljak 2013] includeerde 28 RCT's met in totaal meer dan 45.000 patiënten. De meeste onderzoeken rekruteerden hun patiënten via het internet. Vijfentwintig onderzoeken hadden betrekking op volwassenen en drie op jongeren. Het betrof patiënten die gemotiveerd waren om te stoppen. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de onderzoeken was 16 tot 57 jaar. De toegepaste interventies varieerden onderling sterk qua intensiteit. De interventies met een hoge intensiteit konden interactieve elementen en op maat voor de patiënt gemaakte elementen bevatten. In de meta-analyse werd onderscheid gemaakt tussen de diverse niveaus van intensiteit en uitgebreidheid van de interventie, maar ook naar het type controle-interventie. Er werden vier types controle-interventies onderscheiden:

1. een niet-actieve controle-interventie, bestaand uit gedrukte zelfhulp of gebruikelijke zorg;
2. een actieve controle-interventie, bestaand uit telefonische of face-to-facegesprekken;
3. een directe vergelijking met een andere internetinterventie;
4. de internetinterventie als toevoeging aan een farmacologische of gedragsmatige interventie.

De uitkomstmaat betrof het aandeel patiënten dat minimaal zes maanden na de start van de interventie gestopt was met roken. Als bij een patiënt geen follow-upmeting kon plaatsvinden, werd voor de data-analyse aangenomen dat de patiënt niet gestopt was.

De review over *mobiele telefooninterventies* [Whittaker 2016] includeerde twaalf onderzoeken met bijna 12.000 patiënten die wilden stoppen en van elke leeftijd konden zijn. Elk type mobiele telefooninterventie werd toegelaten. Onderzoeken met mobiele telefooninterventies die een aanvulling waren op een face-to-face- of internetinterventie, bijvoorbeeld om patiënten aan een afspraak te helpen herinneren, of onderzoeken waarin de effecten van de verschillende componenten van een programma met meerdere elementen niet onderscheiden konden worden, werden geëxcludeerd.

De patiënten werden doorgaans via een (online) advertentie gerekruteerd. De interventies bestonden hoofdzakelijk uit tekstberichten om te motiveren, steun te geven en tips om te stoppen, soms met een link naar videoboodschappen. Sommige onderzoeken combineerden tekstberichten met een bezoek van de patiënt of een initiële beoordeling. In één onderzoek werden de telefoons alleen gebruikt voor telefonische counseling. De controlecondities betroffen gebruikelijke zorg en waren zeer gevarieerd: geen interventie, een minimale interventie bestaande uit een keer per twee weken een tekstbericht of videoboodschap, dagelijks een tekstbericht met informatie over beschikbare internet- en telefooninterventies, of standaard stoppen-met-rokenadvies en behandeling. De follow-upmetingen vonden minimaal zes maanden na de interventie plaats. Ook hier werd bij de data-analyse aangenomen dat een patiënt niet gestopt was als geen follow-upmeting had plaatsgevonden.

Kwaliteit van bewijs

Het vertrouwen in effectschattingen naar stoppen met roken van de meeste internetinterventies wordt laag tot zeer laag ingeschat vanwege het risico op bias van de individuele onderzoeken en door de onnauwkeurigheid van de effectschatting die het gevolg is van de kleine aantallen patiënten die stopten met roken.

Het vertrouwen in de effectschatting stoppen met roken bij de mobiele telefooninterventies wordt als redelijk ingeschat, vanwege de inconsistentie van de resultaten van de onderzoeken (de effectschattingen van de individuele onderzoeken lieten de ene keer gunstige en de andere keer ongunstige effecten zien) en de onnauwkeurigheid van de effectschatting vanwege het kleine aantal patiënten dat met roken stopte.

Effectiviteit

Gegevens over effectiviteit zijn te vinden in de evidence-tabellen. In de oorspronkelijke Cochrane-review over internetinterventies is bij de pooling het fixed effects model toegepast. Hier zijn de resultaten opnieuw gepoold waarvan vanwege klinische verschillen tussen de onderzoeken het random effects model is gebruikt dat tot een conservatievere effectschatting leidt.

De resultaten suggereren dat alleen intensieve, uitgebreide internetinterventies kunnen helpen bij het stoppen. Patiënten die een interactieve en op maat gemaakte internetinterventie in combinatie met tekstberichten kregen, waren zes maanden of langer na de start van de interventie ruim twee keer zo vaak gestopt als patiënten die een

niet-actieve interventie kregen (respectievelijk 21 en 10%; RR 2,10; 95%-BI 1,25 tot 3,53; $I^2 = 42\%$; n = 686; kwaliteit van bewijs laag). Voor andere vergelijkingen waarbij het contrast tussen interventie en controle minder groot was, kon geen gunstig effect aangetoond worden van internetinterventies. Voor de interactieve en op maat gemaakte internetinterventies konden, in vergelijking met een niet-actieve controle-interventie, geen gunstige verschillen worden aangetoond (RR 1,44; 95%-BI 1,00 tot 2,09; $I^2 = 53\%$; n = 3631; kwaliteit van bewijs laag). Ook voor niet op maat gemaakte internetinterventies kon, in vergelijking met een niet-actieve controleconditie, geen verschil aangetoond worden (interactieve maar niet op maat gemaakte interventie RR 0,87; 95%-BI 0,63 tot 1,20; n = 1112; kwaliteit van bewijs laag; en voor een niet-actieve en niet op maat gemaakte interventie RR 1,11; 95%-BI 0,54 tot 2,27; n = 140; kwaliteit van bewijs zeer laag). Directe vergelijkingen tussen verschillende internetprogramma's, zoals tussen op maat gemaakte interactieve internetinterventies vergeleken met niet-interactief, niet op maat gesneden internetinterventies, lieten geen significante verschillen zien na zes maanden of langer. Vooralsnog kon ook geen extra effect aangetoond worden van internetinterventies wanneer ze ingezet worden naast andere interventies, zoals nicotinevervangende behandeling of andere farmacotherapie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over verschillen tussen interventies in het minderen van het roken, eventuele bijwerkingen of data over het aantal patiënten dat uitviel uit de behandeling.

De gegevens over de effectiviteit van de mobiele telefooninterventie inzake het stoppen minimaal zes maanden na aanvang van de interventie staan ook samengevat in een evidence-tabel. Meer patiënten in de interventiegroepen waren, in vergelijking met de controlegroepen, na minimaal zes maanden gestopt (respectievelijk 9,2 versus 5%, op basis van 11.885 patiënten). Het verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep is statistisch significant (RR 1,67; 95%-BI 1,46 tot 1,90; $I^2 = 59\%$; n = 11.885 uit 12 onderzoeken; kwaliteit van bewijs redelijk). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het minderen van het roken, eventuele bijwerkingen of uitval uit de behandeling.

Conclusie

Van internetinterventies die voor patiënten op maat gemaakt kunnen worden, interactief zijn en tekstberichten toevoegen, is een gunstig effect te verwachten. Ook mobiele telefooninterventies kunnen een gunstig effect hebben. Van de overige, minder gepersonaliseerde internetinterventies is momenteel geen overtuigend bewijs dat deze mensen kunnen helpen die gemotiveerd zijn om te stoppen.

Aanbeveling

Interactieve internetinterventies en mobiele telefooninterventies kunnen worden aanbevolen voor mensen die op eigen initiatief willen stoppen.

Hieronder volgt een opsomming van een aantal (online) interventies voor stoppen met roken die gratis of tegen een vergoeding beschikbaar zijn:

- www.destopsite.nl
Interactieve website met drie onderdelen: voorbereiden, stoppen en volhouden (gratis).
- www.zelfhulptabak.nl
Online programma van zes weken om zelfstandig te stoppen met roken. Meteen of geleidelijk stoppen is mogelijk (gratis).
- www.rokendebaas.nl
Online behandeling (inclusief behandelingsadvies) met als uiteindelijk doel te stoppen met roken. De behandeling wordt online uitgevoerd door professionele zorgverleners. Ook geschikt als terugvalpreventie (hoge kosten).
- www.stoptober.nl (+ app)
Jaarlijks terugkerende actie in oktober, met als doel de hele maand niet te roken (en dit voort te zetten), met aanmoediging van bekende en onbekende Nederlanders en met regionale en lokale activiteiten (gratis).
- <http://www.ikstopnu.nl>
Stoppen-roken-site met informatie over waarom je zou stoppen, hoe je dat kunt aanpakken en hoe je ook gestopt blijft (gratis).

Evidence-tabel: Internetinterventies versus controle-interventie

Internetinterventies versus controle-interventie				
Uitkomstmaat	Absoluut effect (95%-BI)	Relatief effect (95%-BI)	Aantal patiënten (onderzoeken)	Kwaliteit van het bewijs
Interactieve, op maat gemaakte internetinterventie plus mobiele telefoon (tekstberichten) versus een niet-actieve arm				
Stoppen met roken Veelal zelfrapportage. Follow-up: Post treatment (minimaal na 6 maanden)	115 meer per 1000 (van 26 tot 264 meer)	RR 2,1 [#] (95%-BI 1,25 tot 3,53)	686 (2 RCT's)	Laag ⊕⊕○○
Algehele kwaliteit van het bewijs* = laag				
Interactieve, op maat gemaakte internetinterventie versus een niet-actieve arm				
Stoppen met roken Veelal zelfrapportage. Follow-up: Post treatment (minimaal na 6 maanden)	27 meer per 1000 (van 0 tot 68 meer)	RR 1,44 (95%-BI 1,00 tot 2,09)	3631 (3 RCT's)	Laag ⊕⊕○○
Algehele kwaliteit van het bewijs* = laag				
Interactieve internetinterventie (niet op maat) versus een niet-actieve arm				
Stoppen met roken Veelal zelfrapportage. Follow-up: Post treatment (minimaal na 6 maanden)	16 minder per 1000 (van 46 minder tot 25 meer)	RR 0,87 (95%-BI 0,63 tot 1,2)	1112 (1 RCT)	Laag ⊕⊕○○
Algehele kwaliteit van het bewijs* = laag				
Internetinterventie (niet interactief, niet op maat) versus een niet-actieve arm				
Stoppen met roken Veelal zelfrapportage. Follow-up: Post treatment (minimaal na 6 maanden)	19 meer per 1000 (van 79 minder tot 217 meer)	RR 1,11 (95%-BI 0,54 tot 2,27)	140 (1 RCT)	Zeer laag ⊕○○○
Algehele kwaliteit van het bewijs* = zeer laag				

* De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

[#] Het effect is significant.

Evidence-tabel: Mobiele telefooninterventies versus controle-interventie

Mobiele telefooninterventies versus controle-interventie				
Uitkomstmaat	Absoluut effect (95%-BI)	Relatief effect (95%-BI)	Aantal patiënten (onderzoeken)	Kwaliteit van het bewijs
Stoppen met roken Zelfrapportage (soms biochemisch geverifieerd) Follow-up: Post treatment (minimaal na 6 maanden)	37 meer per 1000 (van 25 tot 50 meer)	RR 1,67 ^{#@} (95%-BI 1,46 tot 1,90) RR 1,42 ^{#^} (95%-BI 1,11 tot 1,83)	11.885 (12 RCT's)	Redelijk ⊕⊕⊕○
Algehele kwaliteit van het bewijs* = redelijk				

* De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

Het effect is significant. @ Fixed effects model. ^ Random effects model.

¹³ Effectiviteit gedragsmatige interventie

De Amerikaanse richtlijn over tabaksverslaving vond in een meta-analyse van gedragsmatige individuele interventies een sterke positieve dosisresponsrelatie tussen de intensiteit, de duur en het aantal sessies van de interventie en de geschatte abstinenteratio's. De effectiviteit van de interventie neemt toe naarmate de interventie intensiever is, langer duurt en meer contacten bevat [tabel 2]. Aan de hand van deze uitslag komt de Amerikaanse richtlijn tot de conclusie dat een intensieve interventie zou moeten bestaan uit ten minste vier sessies van tien minuten [Fiore 2000].

Een Cochrane-review bevestigt deze resultaten [Lancaster 2017]. In deze meta-analyse is gezocht naar RCT's die de effectiviteit van individuele gedragsmatige interventies onderzochten bij het stoppen met roken. Er zijn 49 onderzoeken door de Cochrane-reviewers geïnccludeerd. In 33 onderzoeken (n = 9587) kreeg de controlegroep een minimale interventie, variërend van standaardzorg tot maximaal tien minuten advies, waarbij al dan niet zelfhulpmateriaal werd aangeboden. De interventies die werden aangemerkt als individuele gedragsmatige interventie besloegen minimaal tien minuten face-to-facecontact. In tien onderzoeken was dit beperkt tot een sessie, in de meeste gevallen aangevuld met telefonische ondersteuning.

In vijf onderzoeken (n = 1897) werden twee verschillende intensiteiten van gedragsmatige interventie gegeven, waarbij de minst intensieve meer dan tien minuten face-to-facecontact besloeg.

De gedragsmatige ondersteuning bevatte in de meeste gevallen minimaal de volgende elementen: bespreken van de rookgeschiedenis van de deelnemer en diens motivatie om te stoppen, hulp bij het identificeren van risicosituaties en het genereren van probleemoplossende strategieën om met deze situaties om te gaan. Daarnaast gaven de zorgverleners in veel gevallen algemene ondersteuning en aanmoediging en boden zij in sommige onderzoeken aanvullend materiaal, zoals folders of video's, aan.

Resultaten

De resultaten van de review zijn weergegeven in de evidence-tabel. Met individuele gedragsmatige interventies valt een stoppercentages te behalen van 11%, vergeleken met 8% in de controlegroepen. Zij kregen alleen een kortdurend advies. In een andere review van dezelfde auteurs blijkt dat een groepstherapieprogramma de individuele gedragsmatige interventie ook kan vervangen [Stead 2017].

Conclusie

Bij rokers die gemotiveerd zijn om te stoppen heeft een individuele gedragsmatige interventie die liefst bestaat uit meerdere sessies de voorkeur boven een kortdurend stopadvies. De effectiviteit van de interventie lijkt toe te nemen naarmate de interventie intensiever is, langer duurt en meer contacten bevat.

Evidence-tabel: Individuele gedragsmatige interventie versus minimaal contact voor stoppen met roken

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met minimaal contact	Risico met individuele gedragsmatige interventie			
Stoppen met roken Follow up: range 5 tot 18 maanden	77 per 1000	115 per 1000 (104 tot 127)	RR 1,48 (1,34 tot 1,64)	13.762 (33 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het relatieve effect van de interventie (en het 95%-BI).

a. Follow-up is in de meeste RCT's 6 of 12 maanden.

b. Randomisation was adequaat in 15 RCT's, inadequaat in 1 RCT en onduidelijk in 15 RCT's. Allocation concealment was adequaat in 9 RCT's, inadequaat in 3 RCT's en onduidelijk in 21 RCT's. Blinding was niet mogelijk. In 30 RCT's was adequaat omgegaan met incomplete data, in 2 RCT's niet, in 1 RCT was dit onduidelijk.

Tabel 2 Effectiviteit van interventies

Kenmerken	Schatting abstinentie (%)	(95%-BI)
Intensiteit van de interventie (43 onderzoeken)		
– geen contact	10,9	
– minimale counseling < 3 minuten	13,4	(10,9-16,1)
– lage intensiteit van counseling 3 tot 10 minuten	16,0	(12,8-19,2)
– hoge intensiteit van counseling > 10 minuten	22,1	(19,4-24,7)
Totale contactduur (35 onderzoeken)		
– 0 minuten	11,0	
– 1 tot 3 minuten	14,4	(11,3-17,5)
– 4 tot 30 minuten	18,8	(15,6-22,0)
– 31 tot 90 minuten	26,5	(21,5-31,4)
– 91 tot 300 minuten	28,4	(21,3-35,5)
– > 300 minuten	25,5	(19,2-31,7)
Aantal sessies (45 onderzoeken)		
– 0 tot 1 sessie	12,4	
– 2 tot 3 sessies	16,3	(13,7-19,0)
– 4 tot 8 sessies	20,9	(18,1-23,6)
– > 8 sessies	24,7	(21,0-28,4)

¹⁴ Beweeg- en trainingsprogramma's

Ussher en collega's hebben in een Cochrane-review de effecten van beweeg-/trainingsprogramma's op het stoppen met roken beschreven [Ussher 2014]. Zij includeerden twintig RCT's die onderzochten of trainingsprogramma's (in de meeste gevallen gesuperviseerde groepsprogramma's), in combinatie met een stoppen-met-rokenprogramma, effectiever waren dan alleen een stoppen-met-rokenprogramma. Vier daarvan lieten een significante afname zien bij een trainings- versus controlegroep aan het einde van de behandeling. Bij twee onderzoeken was het effect ook significant na drie maanden follow-up en bij een onderzoek ook na twaalf maanden follow-up. Veel onderzoeken waren erg klein van omvang (acht hadden < dertig personen per arm), hadden methodologische beperkingen of ontbeerden een voldoende intensief trainingsprogramma.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat een beweegprogramma een positief effect heeft op stoppen tot drie maanden follow-up na de interventie. De resultaten op langere termijn zijn minder zeker. De effecten op het verminderen van de onthoudingsverschijnselen, het verlagen van het risico op terugval in rookgedrag en het voorkomen van gewichtstoename lijken duidelijker.

Aanbeveling

Wijs mensen op de ondersteunende rol die beweging kan hebben bij stoppen met roken.

¹⁵ Effectiviteit en veiligheid van nicotinevervangende middelen

Een Cochrane-review beschrijft de effectiviteit en veiligheid van nicotinevervangende middelen (NVM) ter

ondersteuning van pogingen om te stoppen met roken [Stead 2012] op basis van 117 RCT's met in totaal ruim 51.000 deelnemers die een vorm van NVM (kauwgom, pleister, nasale of orale spray, inhalatie of tabletten) vergeleken met placebo of geen medicamenteuze behandeling. Enkele RCT's vergeleken de combinatie van een pleister met een andere vorm van NVM met één vorm NVM. De meeste trials includeerden volwassen rokers, met een gemiddelde leeftijd van 40 tot 50. Het gemiddelde aantal sigaretten per dag was in de meeste trials hoger dan twintig; veel trials hanteerden minimaal vijftien sigaretten per dag als inclusiecriteria. De duur van de behandeling varieerde van drie weken tot drie maanden. Belangrijkste uitkomstmaat was het percentage gestopte rokers na tenminste zes maanden.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van het bewijs voor alle NVM samen werd beoordeeld als hoog (zie evidence-tabellen). De kwaliteit van het bewijs voor een combinatie van twee NVM vergeleken met een NVM werd beoordeeld als redelijk. Er werd afgewaardeerd vanwege onnauwkeurige resultaten, omdat het betrouwbaarheidsinterval binnen de marges van het niet-klinisch relevante effect valt.

Effectiviteit

De effecten van NVM vergeleken met placebo of geen NVM zijn weergegeven in de evidence-tabellen. Het percentage stoppers na minimaal 6 maanden in alle trials tezamen is ongeveer 17% in de groepen die NVM gebruikten en ongeveer 10% in de groepen die geen NVM gebruikten. Het RR is 1,60 (95%-BI 1,53 tot 1,68), het NNT 16 (95%-BI 14 tot 19). Genoemde getallen liggen lager als alleen naar de trials wordt gekeken die zijn verricht in de eerste lijn: circa 11% stoppers in de NVM-groep versus 7% in de controlegroep; RR 1,52 (95%-BI 1,34 tot 1,71). De onderzoeken lieten geen duidelijke verschillen zien tussen de diverse beschikbare toedieningsvormen van NVM. Het relatieve effect van NVM was niet afhankelijk van de begeleiding bij het stoppen, maar omdat er in de intensief ondersteunde controlegroepen meer mensen stopten (ongeveer 15%) dan in de marginaal ondersteunde controlegroepen (ongeveer 4%) was het absolute effect van NVM groter in de intensief ondersteunde groepen.

De effecten van het gebruik van een combinatie van een pleister en een andere vorm van NVM vergeleken met één vorm NVM zijn ook weergegeven. Het percentage stoppers is ongeveer 21% in de groepen die een combinatie gebruiken en 16% in de groepen die één middel gebruiken. Het RR is 1,34 (95%-BI 1,18 tot 1,51), het NNT 19 (95%-BI 13 tot 36).

Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen zijn niet kwantitatief onderzocht vanwege grote verschillen in de gerapporteerde aard, timing en duur van de symptomen. Van kauwgom werden als bijwerkingen hikken, gastro-intestinale klachten, pijn in de kaak en orodentale problemen gemeld. De enige specifieke bijwerking die van pleisters werd gemeld, is gevoeligheid en irritatie van de huid; deze trad op bij meer dan de helft van de gebruikers, maar was meestal licht en leidde zelden tot stoppen. De meest gemelde bijwerkingen van de mondspray waren lokale irritatie op de plaats van aanbrengen, zoals keelirritatie, hoesten, loopneus en een branderig gevoel. Sublinguale tabletten gaven bijwerkingen als hikken, brandend gevoel in de mond, keelpijn, hoesten, droge lippen en ulcera in de mond. Geen van de gerapporteerde bijwerkingen tijdens de behandeling met NVM's werd als ernstig beschouwd. Percentages werden niet gerapporteerd.

In de Cochrane-review is gekeken naar klachten van pijn op de borst en palpitations in 15 RCT's met in totaal 11.074 deelnemers; deze traden op bij 2,5% van de NVM-gebruikers en 1,4% van de controlegroepen, OR 1,88 (95%-BI 1,37 tot 2,57). Andere meta-analyses geven aan dat NVM-gebruikers weliswaar meer risico hebben op palpitations, maar zelden op een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis, ook niet bij NVM-gebruikers met een hartziekte [Greenland 1998, Mills 2010].

Conclusie

Nicotinevervangende middelen leiden, in vergelijking met placebo, tot een (klinisch relevant) groter percentage rokers dat stopt. Het absolute effect is groter als gelijktijdig intensieve ondersteuning wordt geboden. De effectiviteit neemt verder toe bij gelijktijdig gebruik van twee soorten NVM.

Overwegingen

Met nicotinevervangende middelen is veel ervaring en ze hebben weinig bijwerkingen.

Aanbeveling

Als een patiënt voor medicamenteuze ondersteuning kiest, zijn nicotinevervangende middelen eerste keus.

Evidence-tabellen: nicotinevervangende middelen

Nicotinevervangende middelen versus placebo of geen nicotinevervangende middelen

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met placebo of geen nicotinevervangende middelen	Risico met nicotinevervangende middelen			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	103 per 1000	164 per 1000 (157 tot 173)	RR 1,60 (1,53 tot 1,68)	51.265 (117 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - eerste lijn	68 per 1000	104 per 1000 (92 tot 117)	RR 1,52 (1,34 tot 1,71)	11.705 (23 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - kauwgom	100 per 1000	149 per 1000 (140 tot 160)	RR 1,49 (1,40 tot 1,60)	22.581 (56 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - pleister	98 per 1000	160 per 1000 (149 tot 174)	RR 1,64 (1,52 tot 1,78)	19.586 (43 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - inhalator	91 per 1000	172 per 1000 (123 tot 242)	RR 1,90 (1,36 tot 2,67)	976 (4 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - intranasale spray	118 per 1000	239 per 1000 (176 tot 323)	RR 2,02 (1,49 tot 2,73)	887 (4 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - tabletten	84 per 1000	164 per 1000 (135 tot 198)	RR 1,95 (1,61 tot 2,36)	3405 (6 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - orale spray	56 per 1000	139 per 1000 (69 tot 276)	RR 2,48 (1,24 tot 4,94)	479 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^c
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden - nicotinevervangend product naar keuze	179 per 1000	286 per 1000 (248 tot 329)	RR 1,60 (1,39 tot 1,84)	2798 (5 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^d
Pijn op de borst/palpitations	14 per 1000	26 per 1000 (19 tot 36)	RR 1,88 (1,37 tot 2,57)	11.074 (15 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^e

Niet alle in de tabel vermelde nicotinevervangende middelen zijn op de Nederlandse markt verkrijgbaar.

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Randomisatie was adequaat in één onderzoek en onduidelijk in drie onderzoeken. Allocation concealment was onduidelijk in alle vier de onderzoeken. Blinding was adequaat in drie onderzoeken en onduidelijk in één onderzoek.

b. Randomisatie was adequaat in drie onderzoeken en onduidelijk in drie onderzoeken. Allocation concealment en blinding waren adequaat in twee onderzoeken en onduidelijk in vier onderzoeken.

c. Er waren slechts 53 gebeurtenissen. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant voordeel.

d. Randomisatie was adequaat in twee onderzoeken en onduidelijk in drie onderzoeken. Allocation concealment was adequaat in één onderzoek, inadequaat in één onderzoek en onduidelijk in drie trials. Blinding was inadequaat in drie onderzoeken en onduidelijk in twee onderzoeken.

e. Het 95%-BI lag geheel boven de grens van een klinisch relevant voordeel. Er waren echter slechts 227 gebeurtenissen (bij 11.074 deelnemers).

Een combinatie van twee soorten nicotinevervangende middelen versus één soort nicotinevervangend middel

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met één soort NVM	Risico met een combinatie van twee soorten NVM			
Langdurig stoppen met roken	156 per 1000	209 per 1000 (184 tot 235)	RR 1,34 (1,18 tot 1,51)	4664 (9 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant voordeel. Er waren 816 gebeurtenissen.

¹⁶ **Effectiviteit en veiligheid nortriptyline**

De effectiviteit van nortriptyline is beschreven in een Cochrane-review [Hughes 2014]. De onderzoekers vonden tien placebogecontroleerde RCT's met een follow-upduur van tenminste zes maanden. Zes RCT's (n = 975) evalueerden nortriptyline als monotherapie en vier RCT's (n = 1644) nortriptyline als toevoeging aan NVM. In de meeste trials waren patiënten met een depressie uitgesloten, maar patiënten met een depressie in het verleden meestal niet. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers varieerde van 34 tot 47 jaar, en het gemiddeld aantal sigaretten per dag was ruim twintig. De gebruikte dosering nortriptyline was 75 tot 100 mg per dag of gedurende de week voorafgaand aan de stopdatum titratie tot bloedspiegels die voor depressie worden aanbevolen. De duur van de behandeling was zes tot veertien weken voor nortriptyline en acht tot tien weken voor NVM.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs van nortriptyline versus placebo en van nortriptyline toegevoegd aan NVM was redelijk (door onnauwkeurigheid van de resultaten).

Effectiviteit

De effecten van nortriptyline op stoppen met roken zijn weergegeven in de evidence-tabellen. Het percentage stoppers na minimaal zes maanden is ongeveer 20% in de groepen die nortriptyline gebruikten en ongeveer 10% in de groepen die geen nortriptyline gebruikten. Het RR is 2,03 (95%-BI 1,48 tot 2,78), het NNT 10 (95%-BI 6 tot 21). Het is onduidelijk of het toevoegen van nortriptyline aan NVM effectief is: RR 1,21; 95%-BI 0,94 tot 1,55.

Bijwerkingen

Patiënten noemen een droge mond, slaperigheid, lichtheid in het hoofd en obstipatie als bijwerkingen. Het uitvalpercentage in de RCT's varieerde veelal tussen 4 en 12%. In de RCT's werden geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd.

Conclusie

Het is aangetoond dat het gebruik van nortriptyline, in vergelijking met placebo, leidt tot een (klinisch relevant) groter percentage rokers dat stopt. Toevoeging van nortriptyline aan NVM verhoogt de effectiviteit niet.

Overwegingen

Nortriptyline is goedkoop en het gebruik gaat niet gepaard met ernstige bijwerkingen. Het middel is niet geregistreerd voor stoppen met roken (off-label).

Aanbeveling

Nortriptyline is effectief en is het middel van tweede keus (na NVM) indien medicamenteuze behandeling gewenst is.

Evidence-tabellen: nortriptyline
Nortriptyline versus placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met placebo	Risico met nortriptyline			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	99 per 1000	201 per 1000 (147 tot 275)	RR 2,03 (1,48 tot 2,78)	975 (6 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

Nortriptyline plus NVM versus alleen NVM

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met alleen NVM	Risico met nortriptyline plus NVM			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	116 per 1000	141 per 1000 (109 tot 180)	RR 1,21 (0,94 tot 1,55)	1644 (4 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant voordeel. Er waren 211 gebeurtenissen.

¹⁷ **Effectiviteit en veiligheid bupropion**

De effectiviteit van bupropion is eveneens beschreven in een Cochrane-review (dezelfde als die over nortriptyline) [Hughes 2014]. Er zijn 44 placebogecontroleerde RCT's (n = 13.728) geïnccludeerd waarin bupropion monotherapie werd onderzocht en 12 (n = 3487) waarin bupropion (versus placebo) als toevoeging aan NVM werd nagegaan. In de meeste trials werden patiënten met een depressie uitgesloten, maar patiënten met een depressie in het verleden meestal niet. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers lag meestal tussen de 40 en 50 jaar en het gemiddelde aantal sigaretten per dag was in de meeste trials hoger dan 20. Er werd meestal 300 mg bupropion per dag voorgeschreven, gedurende 7 tot 12 weken (met een enkele uitschieter tot 26 weken). NVM werden gedurende 7 tot 12 weken gebruikt. Uitkomstmaat was het percentage gestopte rokers na tenminste 6 maanden.

De reviewers beschrijven ook 3 RCT's (n = 417) die bupropion met nortriptyline vergelijken. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers liep uiteen van 37 tot 51 jaar en het gemiddeld aantal gerookte sigaretten per dag varieerde van 20 tot 23. De behandeling duurde 8 tot 12 weken, waarbij de dosering van bupropion 300 mg per dag was en van nortriptyline 75 mg per dag.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs van bupropion versus placebo was hoog; die van bupropion toegevoegd aan NVM was zeer laag (door kans op vertekening, heterogeniteit en onnauwkeurigheid van de resultaten). De kwaliteit van bewijs voor de vergelijking van bupropion met nortriptyline was laag (door zeer ernstige onnauwkeurigheid).

Effectiviteit

De effecten van bupropion zijn weergegeven in de evidence-tabellen. Het percentage stoppers na minimaal 6 maanden is ongeveer 20% in de groepen die bupropion gebruikten en ongeveer 12% in de groepen die geen bupropion gebruikten. Het RR is 1,62 (95%-BI 1,49 tot 1,76), het NNT 14 (95%-BI 11 tot 18).

Drie onderzoeken onderzochten verschillende doseringen. Hieruit bleek dat een dosering van 100 mg/dag minder effectief was dan een dosering van 150 mg of hoger (resultaten niet getoond), maar dat er geen significant (of klinisch relevant) verschil was tussen 150 en 300 mg/dag.

Het is onduidelijk of het toevoegen van bupropion aan NVM effectief is: RR 1,19 (95%-BI 0,94 tot 1,51).

Daarnaast is er geen significant verschil tussen bupropion en nortriptyline met betrekking tot stoppen bij een follow-up van tenminste zes maanden.

Bijwerkingen

Gebruikers van bupropion melden als bijwerkingen slapeloosheid (bij 30 tot 40% van de gebruikers), droge

mond (10%) en misselijkheid. Ook allergische reacties, zoals jeuk, netelroos, angio-oedeem en benauwdheid, zijn gerapporteerd; in klinische trials was hiervoor bij 1 tot 3 op de 1000 gebruikers medische behandeling noodzakelijk. In de meeste onderzoeken lagen de uitvalpercentages door bijwerkingen tussen 7 en 12%, al liep dit in enkele onderzoeken op tot 33% (vergeleken met 11% in de placebogroep). Ernstige bijwerkingen, gedefinieerd als gebeurtenissen die levensbedreigend waren, leidden tot ziekenhuisopname, sterfte, invaliditeit of permanente schade, of interventies vereisten om deze uitkomsten te verhinderen, traden in een meta-analyse van 33 RCT's op bij 2,1% van de bupropiongebruikers en 1,9% van de placebogroepen (RR 1,3; 95%-BI 1,00 tot 1,69; NNH 167; 95%-BI 76 tot ∞). Rokers die bekend zijn met schizofrenie gebruiken bij voorkeur geen bupropion vanwege het regelmatig voorkomen van bijwerkingen, zoals hoofdpijn, slapeloosheid en geheugenproblemen.

Conclusie

Het gebruik van bupropion leidt, in vergelijking met placebo, tot een (klinisch relevant) groter percentage rokers dat stopt met roken. Toevoegen van bupropion aan een NVM lijkt niet zinvol. De effectiviteit van bupropion is vergelijkbaar met die van nortriptyline.

Aanbeveling

Bupropion is effectief en is het middel van tweede keus (na NVM) indien medicamenteuze behandeling gewenst is.

Evidence-tabellen: bupropion

Bupropion versus placebo

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met placebo	Risico met bupropion			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	115 per 1000	187 per 1000 (172 tot 203)	RR 1,62 (1,49 tot 1,76)	13.728 (44 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Ernstige bijwerkingen	19 per 1000	24 per 1000 (19 tot 31)	RR 1,30 (1,00 tot 1,69)	9631 (33 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{a,b}

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant nadeel.

b. Veel onderzoeken rapporteerden niet over ernstige bijwerkingen.

Bupropion 150 mg/dag versus bupropion 300 mg/dag

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met bupropion 300 mg/dag	Risico met bupropion 150 mg/dag			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	230 per 1000	249 per 1000 (214 tot 290)	RR 1,08 (0,93 tot 1,26)	2042 (3 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant voordeel. Er waren 479 gebeurtenissen.

Bupropion plus NVM versus alleen NVM

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met alleen NVM	Risico met bupropion plus NVM			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	186 per 1000	221 per 1000 (175 tot 281)	RR 1,19 (0,94 tot 1,51)	3487 (12 RCT's)	⊕○○○ ZEER LAAG ^{a,b,c}

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Alle onderzoeken op één na hadden een onduidelijk of hoog risico op selectiebias.

b. $I^2 = 52\%$.

c. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant voordeel. Er waren 702 gebeurtenissen.

Bupropion versus nortriptyline

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met nortriptyline	Risico met bupropion			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	210 per 1000	273 per 1000 (195 tot 382)	RR 1,30 (0,93 tot 1,82)	417 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^a

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant voordeel. Er waren slechts 101 gebeurtenissen.

¹⁸ Effectiviteit en veiligheid varenicline

Varenicline wordt evenals cytisine gerekend tot de partiële nicotinereceptoragonisten. De effectiviteit van deze middelen zou berusten op een combinatie van het handhaven van matige dopamineniveaus om onthoudingsverschijnselen tegen te gaan (als agonist) en het reduceren van de bevrediging door het roken (als antagonist). De effectiviteit van deze middelen is beschreven in een Cochrane-review [Cahill 2016]. Omdat cytisine in Nederland niet op de markt is, worden hier alleen de bevindingen omtrent varenicline besproken. De reviewers beschrijven de resultaten van 34 placebogecontroleerde trials met varenicline ($n = 22.498$) en 5 trials ($n = 5877$) waarin varenicline werd vergeleken met bupropion. In de meeste trials werd tweemaal daags 1 mg varenicline (of placebo) voorgeschreven gedurende 12 weken. De follow-up varieerde van 24 weken tot een jaar. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers lag tussen de 39 en 57 jaar, het gemiddelde aantal sigaretten per dag was in de meeste trials minimaal 10 en lag gemiddeld tussen 20 en 25.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs was over het algemeen hoog; alleen voor de uitkomstmaten hoofdpijn en ernstige bijwerkingen was deze redelijk vanwege onnauwkeurige resultaten, en voor de vergelijking met bupropion was deze redelijk vanwege mogelijke publicatiebias.

Effectiviteit

De effecten van varenicline op stoppen met roken zijn weergegeven in de evidence-tabel.

Varenicline versus placebo

Het percentage stoppers na minimaal 6 maanden is ongeveer 28% in de groepen die 2 dd 1 mg varenicline gebruikten en ongeveer 12% in de groepen die geen varenicline gebruikten. Het RR is 2,24 (95%-BI 2,06 tot 2,43), het NNT 7 (95%-BI 6 tot 8).

Vier onderzoeken die een lagere dosering van 1 mg per dag onderzochten lieten zien dat de kans op stoppen dan ook groter was dan bij gebruik van placebo (RR 2,08; 95%-BI 1,56 tot 2,78), NNT 9 (95%-BI 5 tot 18).

Effecten op onthoudingsverschijnselen en *craving* werden in de meeste RCT's niet onderzocht en zijn ook niet gepoold. De trials die dit wel rapporteerden, lieten voor varenicline een vermindering zien van onthoudingsverschijnselen, craving en plezier in het roken vergeleken met placebo (geen getallen gerapporteerd).

Varenicline versus bupropion

Het percentage stoppers na minimaal 6 maanden is ongeveer 24% in de groepen die varenicline gebruikten en ongeveer 17% in de groepen die bupropion gebruikten (RR 1,39; 95%-BI 1,25 tot 1,54; NNT 15; 95%-BI 11 tot

23). Een klein aantal trials liet vergelijkbare resultaten zien na 12 maanden follow-up.

Bijwerkingen

De meest gerapporteerde bijwerking van varenicline in de trials is milde/gematigde misselijkheid. 17 tot 44% van de deelnemers meldt deze klachten, maar ze leiden alleen bij uitzondering tot stoppen van varenicline. Onderzoeken waarin verschillende doseringen werden toegepast, gaven aanwijzingen voor een dosis-responsrelatie. Overige bijwerkingen die vaak werden gerapporteerd zijn: slapeloosheid (12,7 versus 8,5%; RR 1,49 (1,35 tot 1,65)), abnormale dromen (12,5 versus 5,7%; RR 2,12 (1,88 tot 2,38)). Ernstige bijwerkingen (gedefinieerd als bijwerkingen die resulteerden in de dood, levensbedreigend waren, leidden tot (verlenging van) ziekenhuisopname, of resulteerden in persisterende of ernstige beperkingen of aangeboren afwijkingen) kwamen iets vaker voor in de vareniclinegroep (3,3 versus 2,7%; RR 1,25 (1,04 tot 1,49)). In postmarketingonderzoek bleek het gebruik van varenicline geassocieerd met een kleine kans op gedragsverandering (agressief gedrag), depressieve stemming, psychose, suïcidale gedachten en pogingen. Het was daarbij niet duidelijk of het hier gaat om een causale relatie, een coïncidentie, een verergering van onderliggende psychiatrische aandoeningen, een gevolg van het stoppen (nicotineonttrekkingsverschijnsel) of een combinatie van deze factoren [Jimenez-Ruiz 2009, FDA 2009]. Vanwege de mogelijke inductie van suïcidale gedachten en gedragingen wordt varenicline (evenals bupropion) bij voorkeur niet voorgeschreven aan mensen met psychiatrische aandoeningen, zoals schizofrenie, een bipolaire stoornis of een ernstige depressie. Depressie en suïcidale gedachten en gedragingen kunnen ook optreden bij gebruikers van varenicline (of bupropion) zonder vooraf bestaande psychiatrische aandoeningen. Het advies is hier bij controles alert op te zijn en de behandeling onmiddellijk te staken zodra zich stemmingsveranderingen of suïcidaal gedrag voordoen. De Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA wijdde er een zogenaamde *black box warning* aan in afwachting van verder onderzoek. In recentere publicaties is de kans op bijwerkingen van varenicline weer gerelativeerd. Een meta-analyse van gerandomiseerde trials waarin varenicline wordt vergeleken met placebo rapporteert geen toegenomen risico op suïcide, suïcidale gedachten, depressie of sterfte [Thomas 2015]. In een commentaar wordt gewezen op de beperkte generaliseerbaarheid van de resultaten door patiënten met psychiatrische aandoeningen uit te sluiten in 41% van de onderzoeken en de korte onderzoeksduur (27/44 onderzoeken, 12 weken).

Ook een observationeel onderzoek onder bijna 8 miljoen Zweden van 15 jaar en ouder van wie er bijna 70.000 werden behandeld met varenicline, toont geen verband aan tussen gebruik van dit middel met suïcidaal gedrag, gewelddadigheid, verkeersongevallen en psychoses. Wel ziet men in dit onderzoek bij mensen die vooraf al bekend waren met psychiatrische problematiek, een toegenomen kans op stemmingsveranderingen en angststoornissen [Molero 2015]. Een andere meta-analyse van clinical trials komt tot de conclusie dat er geen toegenomen kans is op cardiovasculaire aandoeningen tijdens gebruik van varenicline [Mills 2014]. Ook een groot retrospectief cohortonderzoek bij 164.766 rokers in het Verenigd Koninkrijk waarin varenicline, bupropion en nicotinevervangende middelen werden vergeleken en naar cardiovasculaire en neuropsychiatrische incidenten werd gekeken, toonden geen verhoogde risicoscores voor varenicline en bupropion vergeleken met nicotinevervangers. Varenicline associeerde zelfs met een significant gereduceerd risico voor cardiovasculaire en neuropsychiatrische bijwerkingen [Kotz 2015]. Om deze discussie over psychiatrische bijwerkingen van varenicline afdoende te beoordelen, is op instigatie van de FDA door Pfizer een grote prospectieve gerandomiseerde dubbelblinde tripeldummy (varenicline, bupropion, nicotinepleister) placebo en actief gecontroleerde (nicotinepleister) multicentrische trial bij een psychiatrisch en een non-psychiatrisch cohort van elk circa 4000 rokers opgezet die recent zijn afronding vond [Anthenelli 2016]. Dit onderzoek vond geen significante toename in neuropsychiatrische bijwerkingen toe te schrijven aan varenicline of bupropion in vergelijking met nicotinepleister of placebo. In het onderzoek was de continue abstinentie over 6 maanden voor varenicline significant beter vergeleken met bupropion, nicotinepleister en placebo (OR 1,45, 1,52 en 2,74). De onderzoeker Pfizer is de fabrikant van varenicline.

Conclusie

Het gebruik van varenicline leidt, in vergelijking tot placebo, tot een (klinisch relevant) groter percentage rokers dat stopt met roken. Varenicline leidt waarschijnlijk ook tot een groter percentage rokers dat stopt dan bupropion. Er is onvoldoende bewijs dat het combineren van varenicline met bupropion of nicotinevervanger effectief is.

Aanbeveling

Varenicline is effectief en het middel van tweede keus (na NVM) indien medicamenteuze ondersteuning gewenst is.

Evidence-tabellen varenicline

Varenicline versus placebo met belangrijkste bijwerkingen

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met placebo	Risico met varenicline			
Dosering 2 dd 1 mg; stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	111 per 1000	250 per 1000 (230 tot 271)	RR 2,24 (2,06 tot 2,43)	12.625 (27 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Dosering 1 dd 1 mg of 2 dd 0,5 mg; stoppen met roken na 52 weken follow-up	102 per 1000	213 per 1000 (160 tot 285)	RR 2,08 (1,56 tot 2,78)	1266 (4 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a
Misselijkheid	85 per 1000	277 per 1000 (254 tot 301)	RR 3,27 (3,00 tot 3,55)	14.963 (32 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Slapeloosheid	83 per 1000	124 per 1000 (112 tot 137)	RR 1,49 (1,35 tot 1,65)	14.447 (29 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Abnormale dromen	57 per 1000	121 per 1000 (107 tot 136)	RR 2,12 (1,88 tot 2,38)	13.682 (26 RCT's)	⊕⊕⊕⊕ HOOG
Ernstige bijwerkingen	27 per 1000	34 per 1000 (28 tot 40)	RR 1,25 (1,04 tot 1,49)	15.370 (29 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^b

* **Het risico in de interventiegroep** (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controlegroep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. Het 95%-BI lag geheel boven de grens van een klinisch relevant voordeel. Er waren echter slechts 199 gebeurtenissen.

b. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch relevant nadeel. Er waren 465 gebeurtenissen.

Varenicline versus bupropion

Uitkomsten	Absolute effecten* (95%-BI)		Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van bewijs (GRADE)
	Risico met bupropion	Risico met varenicline			
Stoppen met roken gedurende 6 of meer maanden	171 per 1000	238 per 1000 (214 tot 264)	RR 1,39 (1,25 tot 1,54)	5877 (5 RCT's)	⊕⊕⊕○ REDELIJK ^a
Stoppen met roken na 52 weken follow-up	139 per 1000	212 per 1000 (170 tot 262)	RR 1,52 (1,22 tot 1,88)	1618 (3 RCT's)	⊕⊕○○ LAAG ^{b,c}

Het risico in de interventiegroep (en het 95%-BI) is gebaseerd op het risico in de controle groep en het **relatieve effect** van de interventie (en het 95%-BI).

a. De meeste trials waren gesponsord door de fabrikant van varenicline; één trial (EAGLES) was gesponsord door zowel de fabrikant van varenicline als die van bupropion.

b. Het 95%-BI bevatte de grens van een klinisch voordeel. Er waren 285 gebeurtenissen.

c. De trials waren gesponsord door de fabrikant van varenicline.

¹⁹ Effectiviteit e-sigaret

De effectiviteit van de e-sigaret wordt beschreven in een Cochrane-review op basis van 3 RCT's (n = 662) en 21 cohortonderzoeken [Hartmann-Boyce 2016]. De onderzoeken kenden een minimale follow-up van 6 maanden. De resultaten van 2 RCT's (n = 662) konden gepoold worden [Bullen 2013, Caponnetto 2013]. De deelnemers aan deze RCT's hadden een gemiddelde leeftijd van 43 jaar, en 54% was vrouw. Beide RCT's maakten gebruik van een eerste generatie e-sigaret met een lage nicotine-inhoud, voor de duur van 12 weken. De deelnemers werden uit de algemene bevolking gerekruteerd. Vrijwel alle deelnemers volgden de interventie tot het eind. In de follow-upmetingen in beide onderzoeken werd de zelfrapportage van de deelnemers over het al dan niet gestopt zijn gevalideerd met de gevoeligheid koolmonoxide in de adem. Bij een deel van de patiënten kon geen follow-upmeting plaatsvinden. In dat geval werd voor de data-analyse aangenomen dat de deelnemer niet gestopt was, en dat er ook geen reductie in het aantal sigaretten had plaatsgevonden ten opzichte van de beginmeting. De loss-to-follow-up was aan de hoge kant en selectief (hoger in de controlegroepen). De RCT van Bullen et al. had 3 armen met deelnemers die gemotiveerd waren om te stoppen met roken. In het onderzoek werd de e-sigaret met 16 mg nicotine (n = 289) vergeleken met een nicotinepleister (n = 295) en met een e-sigaret zonder nicotine (n = 73). De follow-upduur was 6 maanden. De *loss to follow-up* was overall 22% (n = 657) en als volgt verdeeld over de behandelarmen: nicotinepleister 27%, e-sigaret met nicotine 16% en e-sigaret zonder nicotine 22%. De RCT van Caponnetto et al. had ook 3 armen, maar deze deelnemers hoefden geen voornemen te hebben

om op korte termijn te stoppen. In dit onderzoek werd de e-sigaret met nicotine (n = 200) vergeleken met een e-sigaret zonder nicotine (n = 100). De interventiegroep, die de nicotinehoudende e-sigaret kreeg, was onderverdeeld in 2 armen die in de meta-analyse van Hartmann-Boyce et al. werden samengenomen: in één arm kregen patiënten een e-sigaret met een dosering van 7,2 mg nicotine (n = 100) en in de andere arm werd de dosering van de e-sigaret na 6 weken verlaagd naar 5,2 mg nicotine (n = 100). De follow-upduur was 12 maanden. Deze RCT van Caponnetto et al., met deelnemers die niet gemotiveerd hoefden te zijn om te stoppen, liet een hoger uitvalpercentage zien, namelijk 39% (n = 300) na 6 en 12 maanden. Deze was als volgt verdeeld over de behandelarmen: e-sigaret met nicotine 36% en e-sigaret zonder nicotine 45%. De uitval was in beide onderzoeken dus het laagst bij deelnemers die de e-sigaret met nicotine kregen.

Kwaliteit van bewijs

De 2 RCT's waren van goede methodologische kwaliteit; er waren weinig beperkingen in de onderzoeksopzet en uitvoering. Zo vond een adequate randomisatie plaats, en waren de onderzoeken dubbelblind. De lage bewijskracht van de bevindingen heeft te maken met onnauwkeurigheid, veroorzaakt door het kleine aantal patiënten aan de onderzoeken en het kleine aantal gebeurtenissen (reductie of stoppen met roken). Daardoor zijn er brede betrouwbaarheidsintervallen rondom de effectschattingen. Ook is er sprake van indirectheid, omdat de nicotineafgifte van de e-sigaretten in beide onderzoeken aan de lage kant was. Het is aannemelijk dat e-sigaretten die recenter ontwikkeld zijn en een snellere en hogere nicotineafgifte hebben, gunstigere effecten laten zien.

Effectiviteit

In de evidence-tabel staan de resultaten. In de oorspronkelijke Cochrane-review is bij de pooling het *fixed effects model* toegepast. In deze tabel is het meer conservatieve *random effects model* gebruikt om rekening te houden met de klinische verschillen tussen de onderzoeken.

Deelnemers die de e-sigaret met nicotine kregen, waren na 6 tot 12 maanden ruim tweemaal zo vaak gestopt als deelnemers die een e-sigaret zonder nicotine gebruikten (e-sigaret met nicotine 9% versus e-sigaret zonder nicotine 4%; RR 2,27; 95%-BI 1,04 tot 4,95; 2 RCT's; n = 662; kwaliteit van bewijs: laag), een groot en statistisch significant effect. In het onderzoek waarin stoppen met de e-sigaret werd vergeleken met de nicotinepleister was het verschil tussen beide armen niet significant (e-sigaret 7 versus nicotinepleister 6%; RR 1,26; 95%-BI: 0,68 tot 2,34; 1 RCT; n = 584; kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Voor deze uitkomstmaat reductie van het dagelijks gerookte aantal sigaretten met tenminste 50% werden in de analyse alleen de deelnemers meegenomen die niet gestopt waren. Dit bedroeg in de groep die de e-sigaret met nicotine gebruikte 43% en in de groep met de e-sigaret zonder nicotine 27% (RR 1,31; 95%-BI 1,02 tot 1,67; 2 onderzoeken; n = 612; kwaliteit van bewijs: laag). Dezelfde reductie was ook groter als de groep die de e-sigaret kreeg met de groep die de nicotinepleister gebruikte werd vergeleken (61 versus 44%; RR 1,41 95%-BI 1,20 tot 1,67; 1 RCT; n = 546; kwaliteit van bewijs: zeer laag).

Bijwerkingen

Geen van beide RCT's rapporteerde een ernstige bijwerking gerelateerd aan de e-sigaret. Onderzoek naar langetermijneffecten ontbreekt. Er zijn aanwijzingen dat e-sigaretten ook kankerverwekkende hulpstoffen kunnen bevatten. In de cohortonderzoeken uit de Cochrane-review was de meest gerapporteerde kortetermijnbijwerking van e-sigaretten mond- en keelirritatie die in de loop van de tijd afnam.

Conclusie

Er is enig bewijs dat e-sigaretten met nicotine, in vergelijking met e-sigaretten zonder nicotine, rokers kunnen helpen om te stoppen. Het gebruik van e-sigaretten met nicotine kan, in vergelijking met e-sigaretten zonder nicotine, ook bijdragen aan het verminderen van het roken van reguliere sigaretten. De effecten van e-sigaretten met nicotine op het stoppen zijn van vergelijkbare grootte als nicotinepleisters, maar de resultaten zijn vanwege kleine aantallen en brede betrouwbaarheidsintervallen onzeker. Onderzoek naar de veiligheid op de lange termijn ontbreekt. Er zijn aanwijzingen dat e-sigaretten ook kankerverwekkende hulpstoffen kunnen bevatten.

Overwegingen

Hoewel de gezondheidsrisico's van de e-sigaret substantieel lager zijn dan bij doorgaan met roken, zijn ze mede door inademing van hulpstoffen, niet geheel onschadelijk [Visser 2014, Willemsen 2015]. Daarbij wijzen sommigen erop dat de rookgewoontes bij gebruik van de e-sigaret in stand wordt gehouden, wat gepaard zou gaan met een grotere kans op terugval of zogenaamd *dual use*. Verder is geen enkele e-sigaret in Nederland als geneesmiddel geregistreerd.

Aanbeveling

Het actief adviseren van de e-sigaret aan mensen die willen stoppen wordt niet aanbevolen. Bij de patiënt die meermalen zonder succes andere bewezen effectieve stopmethodes geprobeerd heeft en zelf oppert een nieuwe

stoppoging te willen doen met gebruik van een e-sigaret, kan de huisarts deze stoppoging ondersteunen. Het is dan aan de patiënt zelf om een geschikt model te vinden, waarvoor op het internet en bij ervaren e-sigaret rokers al ruimschoots kennis aanwezig is. Als het langdurig is gelukt om het roken te vervangen door gebruik van e-sigaretten (dampen), wordt dit idealiter in tweede instantie ook afgebouwd. Langdurig gebruik van e-sigaretten wordt afgeraden wegens het ontbreken van onderzoek naar de veiligheid op de lange termijn. Er zijn aanwijzingen dat e-sigaretten ook kankerverwekkende hulpstoffen kunnen bevatten.

Evidence-tabel: E-sigaret

E-sigaret ten opzichte van e-sigaret zonder nicotine				
Uitkomstmaat	Absoluut effect (95%-BI)	Relatief effect (95%-BI)	Aantal deelnemers (onderzoeken)	Kwaliteit van het bewijs
Stoppen met roken Koolmonoxide in adem Follow-up: 6 tot 12 maanden	51 meer per 1000 (van 2 tot 160)	RR 2,27 [#] (1,04 tot 4,95)	662 (2 RCT's)	Laag ⊕⊕○○
Reductie Proportie deelnemers met > 50% reductie in baseline sigaretten consumptie Follow-up: 6 tot 12 maanden	84 meer per 1000 (van 5 tot 182)	RR 1,31 [#] (1,02 tot 1,67)	612 (2 RCT's)	Laag ⊕⊕○○
Algehele kwaliteit van het bewijs* = laag				
E-sigaret ten opzichte van nicotinepleister				
Stoppen met roken Koolmonoxide in adem Follow-up: 6 maanden	15 meer per 1000 (van 19 minder tot 77 meer)	RR 1,26 (0,68 tot 2,34)	584 (1 RCT)	Zeer laag ⊕○○○
Reductie Proportie deelnemers met > 50% reductie in baseline sigaretten consumptie Follow-up: 6 maanden	178 meer per 1000 (van 87 tot 292)	RR 1,41 [#] (1,20 tot 1,67)	546 (1 RCT)	Zeer laag ⊕○○○
E-sigaret ten opzichte van e-sigaret zonder nicotine of nicotinepleister				
Bijwerkingen Follow-up: 6 tot 12 maanden	Geen gepoolde data beschikbaar. Geen van de RCT's rapporteerde ernstige bijwerkingen die gerelateerd waren aan de e-sigaret. Ook vonden beide RCT's geen verschil in bijwerkingen tussen de patiënten die een e-sigaret kregen en de controlegroepen. Cohortonderzoeken troffen vaker mond- en keelirritatie aan bij de gebruikers van de e-sigaret.		1090 (2 RCT's, 6 cohort)	Laag ⊕⊕○○
Algehele kwaliteit van het bewijs* = zeer laag				

* De algehele kwaliteit van het bewijs wordt bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs.

[#] Significant effect.