

# Medicamenteuze behandeling van stoppen met roken in de huisartsenpraktijk



**NIVEL**  
Kennis voor betere zorg

# Medicamenteuze behandeling van stoppen met roken in de huisartsenpraktijk

Yvette Weesie  
Liset van Dijk  
Karin Hek

November 2019

ISBN 978-94-6122-593-1

030 272 97 00  
nivel@nivel.nl  
www.nivel.nl

© 2019 Nivel, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Gegevens uit deze uitgave mogen worden overgenomen onder vermelding van Nivel en de naam van de publicatie. Ook het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

# Inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>6</b>
1.1 Achtergrond	6
1.2 Doel en vraagstellingen	7
1.3 Leeswijzer	8
<b>2 Methode</b>	<b>9</b>
2.1 Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn	9
2.2 Voorschrijven van middelen bij stoppen met roken	9
2.3 Behandeling met varenicline	14
<b>3 Voorschrijven van medicijnen bij stoppen met roken</b>	<b>17</b>
3.1 Voorschrijven van nortriptyline, bupropion, varenicline en cytisine	17
3.2 Voorschrijven en advies voor gebruik nicotine vervangend middel	18
3.3 Karakteristieken van patiënten die geneesmiddelen krijgen voor stoppen met roken	18
3.4 Risicoprofiel (aandoeningen in de voorgeschiedenis) van patiënten die geneesmiddelen krijgen voor stoppen met roken	20
<b>4 Behandeling met varenicline</b>	<b>21</b>
4.1 Start behandeling met startersverpakking	21
4.2 Behandelduur varenicline	21
4.3 Aantal stoppogingen met varenicline per jaar	21
4.4 Tijd tussen stoppogingen met varenicline	22
4.5 Verschil tussen eerste gebruik en herhaald gebruik	22
<b>5 Discussie en conclusie</b>	<b>24</b>
5.1 Discussie	24
5.2 Sterke punten en beperkingen	26
5.3 Conclusie	26
<b>Literatuur</b>	<b>27</b>

## Samenvatting

In 2017 deed ruim een derde van alle rokers in Nederland een poging om te stoppen met roken. Hierbij maken mensen soms gebruik van geneesmiddelen. Voor deze mensen zijn er verschillende geneesmiddelen ter ondersteuning van stoppen met roken beschikbaar. Deze zijn meestal uitsluitend op recept verkrijgbaar, maar soms ook zonder recept in het geval van nicotinevervangende middelen (NVM). Al deze middelen hebben verschillende contra-indicaties, bijwerkingen en kosten. Doel van dit onderzoek is om het voorschrijven van geneesmiddelen bij stoppen met roken in de huisartspraktijk in kaart te brengen. Hiervoor is gebruik gemaakt van gegevens van huisartsenpraktijken die deelnemen aan Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn.

Het Nivel voerde het onderzoek uit in opdracht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Met het onderzoek wil het CBG inzicht krijgen in welke keuzes artsen maken en hoe behandeladviezen worden opgevolgd (specifiek als het gaat om het geneesmiddel varenicline). Dit onderzoek, dat de omvang en aard van het voorschrijven van “stoppen met roken medicatie” over de jaren heen in kaart brengt, is daarvoor een eerste stap.

### Voorschrijven van geneesmiddelen bij stoppen met roken

Huisartsen kunnen bij het voorschrijven van medicatie aan patiënten die willen stoppen met roken kiezen uit verschillende middelen. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) adviseert als eerste keus nicotinevervangende middelen, in de vorm van bijvoorbeeld kauwgom en pleisters, en als tweede keus: nortriptyline, bupropion (Zyban®) of varenicline (Champix®). De prijs speelt een rol in deze advisering.

De co-morbiditeit van patiënten is mogelijk ook een bepalende factor bij het voorschrijven. Varenicline kan aan een brede patiënten groep worden voorgeschreven (alleen geen gebruik bij overgevoeligheid voor dit middel). Daarentegen mag nortriptyline bijvoorbeeld niet gebruikt worden bij een recent myocardinfarct en bupropion niet bij een (voor)geschiedenis van bepaalde psychiatrische stoornissen zoals bipolaire stoornis.

#### Voorschrijfgedrag tweede keuze-middelen

Uit dit onderzoek komt naar voren dat varenicline het meest voorgeschreven geneesmiddel is bij stoppen met roken. Het voorschrijven ervan steeg in de periode van 2012 tot en met 2017 van 3 per 1000 volwassenen naar 4,4 per 1000 volwassenen met een voorschrift varenicline. Ook schreven huisartsen andere tweede keuze-middelen vaker voor. Dit betreft nortriptyline en bupropion.

Geneesmiddelen worden vooral voorgeschreven aan mensen die al langere tijd roken, met daarbij de kanttekening dat dit niet altijd bekend is in Nivel Zorgregistraties. Vrouwen krijgen deze middelen vaker voorgeschreven dan mannen. Nortriptyline wordt gemiddeld genomen voorgeschreven aan wat oudere patiënten dan de andere middelen. Opgemerkt moet worden dat het aantal recepten of adviezen voor NVM eveneens steeg over de jaren heen. Echter, omdat NVM ook zonder recept verkrijgbaar is, kunnen er geen conclusies worden verbonden aan het totale gebruik.

## Varenicline

Omdat uit eerder onderzoek al bleek dat het voorschrijven van varenicline steeg over de jaren en omdat er tegenstrijdige onderzoeksresultaten zijn gepubliceerd over de veiligheid van dit middel, is in dit onderzoek verder ingezoomd op het voorschrijven van varenicline. Naar voren komt dat patiënten die varenicline krijgen gezonder zijn dan patiënten die andere middelen bij stoppen met roken krijgen. Zij hebben minder vaak cardiovasculaire aandoeningen, COPD, neuropsychiatrische aandoeningen, diabetes en alcohol/ of leverproblemen. Dit is opvallend, omdat er volgens de bijsluiter geen aandoeningen zijn waarbij je varenicline absoluut niet zou mogen gebruiken (overgevoeligheid voor het middel uitgezonderd). Voor de andere middelen zijn er wel contra-indicaties. Daarom ligt het meer voor de hand dat deze andere middelen vaker worden voorgeschreven aan gezondere mensen. We hebben ook gekeken naar specifieke contra-indicaties, zoals myocardinfarct bij nortriptyline. Ook hier zagen we dat nortriptyline gebruikers iets vaker deze specifieke contra-indicatie hadden dan varenicline gebruikers.

Volgens behandeladvies is de behandeling met varenicline opgedeeld in twee fases, de start en het onderhoud. In de startfase wordt de dosering van varenicline langzaam opgehoogd naar de dosering in de onderhoudsfase om zo misselijkheidsklachten te voorkomen. Hier zijn aparte geneesmiddelverpakkingen voor beschikbaar. Dit onderzoek laat zien dat in bijna twee derde van de stoppogingen inderdaad wordt gestart met een startersverpakking. Dit is hoger voor eerste stoppogingen, dan voor herhaalde stoppogingen. Een behandeling met varenicline duurt gemiddeld ongeveer 10 weken. Dit is iets korter dan de in de NHG-Standaard geadviseerde behandelduur van 12 weken.

## Conclusie

Het gebruik van geneesmiddelen ter ondersteuning van stoppen met roken is toegenomen tussen 2012 en 2017. Dit blijkt uit voorschrijfgegevens verzameld in de Nederlandse huisartsenpraktijk. Patiënten met varenicline zijn gezonder in vergelijking met patiënten met een ander tweede keuzemiddel bij stoppen met roken. Dit is opvallend omdat varenicline als enig middel geen contra-indicaties heeft (anders dan overgevoeligheid). Vervolgonderzoek zou moeten inzoomen op redenen van artsen om te kiezen voor een specifiek geneesmiddel bij stoppen met roken.

Varenicline is het meest voorgeschreven geneesmiddel bij stoppen met roken. Het behandelingschema van varenicline lijkt in een groot deel van de gevallen goed opgevolgd te worden door de arts.

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

In 2017 rookte ruim een vijfde van de Nederlandse bevolking (18 jaar en ouder), waarvan ongeveer driekwart dagelijks [CBS, RIVM en Trimbos-Instituut, 2018]. Zoals bekend vormt roken een groot risico voor de (volks)gezondheid. Het leidt tot verhoogde incidentie van sterfte aan hart- en vaatziekten, COPD en veel vormen van kanker. Ruim een derde van alle rokers deed in 2017 een stoppoging [CBS, RIVM en Trimbos-Instituut, 2018].

### Adviezen in NHG-behandelrichtlijn “Stoppen met roken”

Pogingen om te stoppen met roken kunnen ondersteund worden met medicamenteuze behandeling, als aanvulling op gedragsmatige ondersteuning. In dat geval stelt de Behandelrichtlijn “Stoppen met roken” (2017) van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) nicotinevervangende middelen (NVM) als eerste keus middel voor. Deze middelen zijn er in verschillende vormen zoals kauwgom en pleisters. Het NHG adviseert ondersteuning met NVM als eerste keus middel vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel en de lage kosten. De tweede keus middelen in de behandelrichtlijn zijn nortriptyline, bupropion (Zyban®) of varenicline (Champix®). Het NHG geeft aan dat vanwege het aanzienlijke prijsverschil binnen de groep tweede keus middelen de keuze voor nortriptyline, hoewel off-label<sup>1</sup>, aantrekkelijk is. In de Behandelrichtlijn wordt daarbij opgemerkt dat het duurdere varenicline waarschijnlijk net iets effectiever is [Taylor et al. 2017]. Er zijn ook aanzienlijke verschillen in contra-indicaties, oftewel aandoeningen waarbij het middel niet gebruikt mag worden. Zo heeft nortriptyline een aantal cardiovasculaire aandoeningen als contra-indicatie, terwijl bupropion neuropsychiatrische aandoeningen als contra-indicaties heeft. Varenicline heeft geen absolute contra-indicaties, maar wel een aantal waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen wat betreft gebruik door patiënten met cardiovasculaire en neuropsychiatrische aandoeningen. Het voorschrijven van een combinatie van nortriptyline, bupropion of varenicline met NVM is niet zinvol volgens de NHG- Behandelrichtlijn Stoppen met roken. Echter, er zijn verschillende klinische studies die laten zien dat de combinatie van NVM met varenicline effectiever is dan behandeling met alleen varenicline [Koegelenberg et al 2014; Chang et al. 2015]. Het NHG adviseert om in overleg met de patiënt een keuze te maken tussen de middelen op basis van (relatieve) contra-indicaties, eerdere ervaringen van de patiënt en de prijs. Nog niet opgenomen in de NHG richtlijn, maar sinds kort geregistreerd als geneesmiddel voor het stoppen met roken is cytisine (Nicoferin®).

### Stijgend gebruik van varenicline

Cijfers van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) laten zien dat er in de afgelopen jaren een sterke stijging is van het aantal varenicline verstrekkingen in de apotheek. In de jaren direct na introductie van varenicline op de markt liet een aantal cohortstudies verhoogde risico's van varenicline op suïcide en cardiovasculaire aandoeningen zien [Thomas KH et al, 2014, Moore TJ, 2011, Harrison-Woolrich M, 2011]. Recentelijk gepubliceerde grote trials, onder andere onder patiënten met een verleden van depressie en cardiovasculaire aandoeningen, vonden echter geen bevestiging voor deze signalen [Anthenelli et al, 2016, Benowitz et al, 2018]. Ook vonden vergelijkende gerandomiseerde studies dat de werking van varenicline beter was dan van NVM of bupropion [Anthenelli RM, 2016; Jorenby JE, 2006].

---

<sup>1</sup> Bij off-label gebruik wordt een geneesmiddel voorgeschreven voor een indicatie, leeftijdsgroep of toepassing waar het middel niet voor is geregistreerd.

Een Cochrane review uit 2016 ondersteunt deze bevindingen [Cahill et al 2016]. Varenicline en de andere tweede keuze-middelen worden nu vergoed vanuit de basisverzekering, mits de patiënt ook deelneemt aan een stoppen-met-roken programma. Eerder onderzoek over de periode 2001 tot en met 2012 op basis van Nivel Zorgregistraties en SFK liet zien dat het aantal varenicline voorschriften ongeveer verdubbelde in 2011, het jaar waarin dit middel opgenomen werd in de basisverzekering [Verbiest et al, 2013].

## 1.2 Doel en vraagstellingen

In Nederland is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de autoriteit die de kwaliteit, werking en veiligheid van geneesmiddelen bewaakt. Ook stimuleert het CBG het juiste gebruik van geneesmiddelen. Het CBG geeft daartoe onder andere voorlichting aan zorgverleners en patiënten over geneesmiddelen. Dit wil het CBG ook doen over geneesmiddelen die worden voorgeschreven bij stoppen met roken als dit nodig is. Als basis hiervoor is het belangrijk inzichtelijk te hebben hoe deze geneesmiddelen voorgeschreven worden. Dit voorschrijven gebeurt meestal in de eerste lijn. Het onderzoek dat in dit rapport beschreven wordt, verschaft deze cijfers dan ook voor de huisartsenpraktijk.

Doel van dit onderzoek is daarmee het verkrijgen van meer inzicht in het volume van voorschrijven van NVM en tweede keuze-middelen (nortriptyline, bupropion, varenicline en cytisine) voor stoppen met roken in de huisartsenpraktijk en karakteristieken van patiënten die deze middelen gebruiken. Daarnaast is het doel om specifiek voor het toegenomen voorschrijven van varenicline meer inzicht te krijgen in de behandelduur en het aantal behandelingen. De behandeling met varenicline is opgedeeld in twee fases, de start en het onderhoud. In de startfase wordt de dosering van varenicline langzaam opgehoogd naar de dosering in de onderhoudsfase (ter voorkoming van misselijkheidsklachten). Hier zijn aparte geneesmiddelverpakkingen voor beschikbaar, een starters- en onderhoudsverpakking. Niet bekend is of in de praktijk ook altijd gestart wordt met een startersverpakking.

Het dient opgemerkt te worden dat naast gegevens van de receptplichtige tweede keuze geneesmiddelen, dit onderzoek alleen de gegevens van de NVM meeneemt waarvoor een recept uitgeschreven is, of waarvoor een geregistreerd advies om NVM te gebruiken, is gegeven. Dit onderzoek neemt dus geen gegevens mee van NVM die zonder recept zijn verkregen, en waarvoor geen geregistreerd advies is gegeven. De gepresenteerde gegevens omtrent NVM gebruik zullen daarom beperkte generaliseerbaarheid hebben. De focus van dit onderzoek ligt dan ook op de tweede keuze-middelen die uitsluitend op recept te verkrijgen zijn.

De volgende vragen worden in het onderzoek beantwoord:

*Voorschrijven van medicijnen bij stoppen met roken*

1. Hoe vaak werden de middelen nortriptyline, bupropion, varenicline en cytisine voorgeschreven in de periode 2012 tot en met 2017? En hoe vaak werd een advies gegeven om een nicotine vervangend middel te gebruiken?
2. Wat zijn de karakteristieken van patiënten die deze geneesmiddelen krijgen voorgeschreven?
3. Is er een verschil in het risicoprofiel (aandoeningen in de voorgeschiedenis) van patiënten die deze geneesmiddelen krijgen voorgeschreven?

*Behandeling met varenicline*

4. Bij hoeveel procent van de behandelingen met varenicline wordt gestart met de aanbevolen startersverpakking met opbouwschema, per stoppoging in de huisartsenpraktijk?
5. Hoe lang duurt een behandeling met varenicline gemiddeld?
6. Hoeveel stoppogingen met varenicline doen patiënten gemiddeld per jaar?
7. Wat is het gemiddelde tijdsinterval tussen afzonderlijke stoppogingen bij personen die meerdere stoppogingen doen?
8. Is er een verschil in behandeling tussen eerste gebruik en herhaald gebruik voor wat betreft gebruik van aanbevolen startersverpakking, duur van de behandeling en onderhoudsdosering?

### 1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 staan de methoden van dit onderzoek beschreven. Hoofdstuk 3 beschrijft de resultaten en de antwoorden op de gestelde onderzoeksvragen met betrekking tot voorschrijven van medicijnen bij stoppen met roken. Hoofdstuk 4 beschrijft de resultaten van de onderzoeksvragen over behandeling met varenicline.



## 2 Methode

Dit hoofdstuk beschrijft de gehanteerde methode. Eerst volgt een korte uitleg van de gebruikte gegevensbron, Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn. Vervolgens wordt de selectie van huisartspraktijken en patiënten binnen de praktijken beschreven voor elk van de onderzoeksvragen.

### 2.1 Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn

De onderzoeksvragen worden beantwoord met behulp van gegevens uit Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn ([www.nivel.nl/zorgregistraties](http://www.nivel.nl/zorgregistraties)). Aan deze registratie nemen bijna 500 huisartsenpraktijken deel. Bij deze 500 praktijken is 10% van de patiëntpopulatie in Nederland ingeschreven (1,7 miljoen mensen).

Huisartspraktijken registreren alle contacten met patiënten met de reden voor het contact. Dit doen zij met behulp van de International Classification for Primary Care (ICPC). Contacten voor dezelfde aandoening worden in de registratie samengenomen in zogenaamde ziekte-episodes. Daarnaast registreren de huisartsen welke geneesmiddelen zij voorschrijven. Dit doen zij op basis van de Anatomical Therapeutic Chemical codes (ATC). Van het voorgeschreven geneesmiddel is ook de voorschrijfdatum bekend, de productcode (PRK, GPK, HPK of artikelcode<sup>2</sup>), het gebruiksvoorschrift en het aantal voorgeschreven tabletten. Dit laatste is echter niet altijd gevuld. Daarom is voor dit onderzoek gekozen om voor bepaling van de behandelduur gebruik te maken van de voorschrijfdatum in combinatie met aannames over de duur van het gebruik.

Alle gegevens zijn op patiëntniveau beschikbaar. Van de ingeschreven patiënten is derhalve bekend met welke aandoeningen zij bij de huisarts bekend zijn en welke geneesmiddelen zij voorgeschreven krijgen door de huisarts. Ook is hun geslacht en leeftijd (geboortejaar) bekend. Nivel Zorgregistraties bevat geen identificerende persoonsgegevens, zoals naam en adres. Het gebruik van gegevens uit elektronische patiëntendossiers, zoals verzameld door Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn, is onder bepaalde voorwaarden toegestaan, zonder dat van iedere afzonderlijke patiënt daarvoor toestemming wordt gevraagd of dat toetsing door een medisch ethische commissie heeft plaatsgevonden (art. 24 UAVG jo art. 9.2 sub j AVG). Deze studie is goedgekeurd volgens de governance code van Nivel Zorgregistraties, onder nummer NZR-00318.031.

### 2.2 Voorschrijven van middelen bij stoppen met roken

#### 2.2.1 Praktijk- en patiëntselectie

Voor dit onderzoek gebruikten we gegevens over de jaren 2012 tot en met 2017. Per jaar is een cohort gevormd van praktijken en de patiënten van 18 jaar en ouder binnen deze praktijken. Praktijken zijn geselecteerd op basis van voorschrijfgegevens van voldoende kwaliteit en compleetheid. Het aantal praktijken en patiënten dat per jaar in de analyse is betrokken, staat vermeld in tabel 2.1.

---

<sup>2</sup> Deze codes karakteriseren geneesmiddelen op verschillende niveaus, waarbij de GPK het minst specifiek is (wordt bepaald op basis van stof, sterkte, farmaceutische vorm, toedieningsweg en eenheid van de farmaceutische vorm) en de artikelcode het meest specifiek.  
PRK=prescriptiecode; GPK=generieke productcode; HPK=handelsproductcode

Tabel 2.1 Aantal huisartsenpraktijken en patiënten die in het betreffende jaar in de analyses zijn opgenomen

Jaar	Aantal praktijken	Aantal patiënten
2012	207	680.983
2013	282	973.384
2014	345	1.176.342
2015	344	1.116.427
2016	322	1.063.922
2017	383	1.257.390

## 2.2.2 Voorschrijven middelen voor stoppen met roken

Als eerste werd het aantal patiënten dat één van de middelen bij stoppen met roken voorgeschreven kreeg bepaald. Tabel 2.2 geeft aan welke ATC-codes deze middelen hebben. Wanneer een patiënt meerdere middelen gebruikte voor stoppen met roken, dan is deze bij elk van de middelen meegeteld.

Tabel 2.2 Geneesmiddelen bij stoppen met roken

Omschrijving	ATC-code
Bupropion	N06AX12
Cytisine	N07BA04
Nicotine	N07BA01
Nortriptyline	N06AA10
Varenicline	N07BA03

### Indicatie geneesmiddel

De middelen varenicline, cytisine en nicotine zijn uitsluitend geïndiceerd voor stoppen met roken en worden ook alleen hiervoor voorgeschreven. Daarom was verdere bevestiging van de indicatie voor deze middelen niet nodig. Bupropion kan naast stoppen met roken ook voor (ernstige) depressieve episodes voorgeschreven worden. Nortriptyline heeft als toegelaten indicatie depressie en andere psychiatrische aandoeningen. Het wordt off-label gebruikt voor stoppen met roken omdat het als behandeloptie is opgenomen in de NHG standaard. Om te bepalen of het middel was voorgeschreven voor stoppen met roken moesten we voor de twee laatst genoemde middelen nagaan of deze voor stoppen met roken waren voorgeschreven. Hiervoor gebruikten we in eerste instantie de ICPC-code die huisartsen registreren bij het voorschrift. Huisartsen registreren deze echter niet altijd. Daarom keken we ook naar diagnoses die op andere plekken in het dossier geregistreerd zijn (zoals bij contacten) en naar andere informatie met betrekking tot stoppen met roken (om de diagnose te herleiden). Stapsgewijs is bepaald of de prescriptie voor stoppen met roken was (zie ook figuur 2.1):

- Een middel was voor stoppen met roken indien de ICPC-code voor tabaksmisbruik was geregistreerd bij de prescriptie;
- Een middel was *niet* voorgeschreven voor stoppen met roken indien de prescriptie voorzien was van een ICPC-code voor een psychiatrische diagnose, anders dan tabaksmisbruik (P-hoofdstuk van de ICPC-codering met daarin diagnoses zoals depressie, angststoornissen). Deze voorschriften worden niet meegeteld als zijnde voor stoppen met roken.
- Wanneer de ICPC-code bij de prescriptie niet tabaksmisbruik is, maar ook geen andere psychiatrische diagnose, dan is gekeken naar de episodes<sup>3</sup> die bekend zijn in de registratie van deze patiënt. Heeft de patiënt een episode tabaksmisbruik dan werd het middel aangemerkt als “bedoeld voor stoppen met roken”.

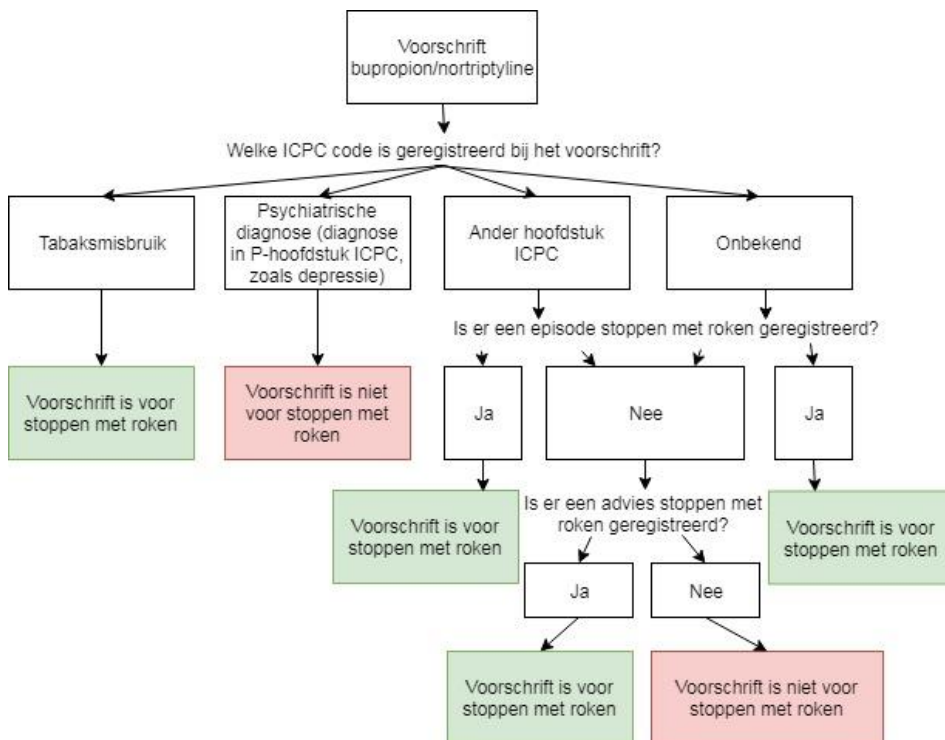
<sup>3</sup> Het Nivel construeert op basis van de diagnoses die de huisarts registreert en op basis van een aantal aannames die door een expertgroep zijn vastgesteld ziekte-episodes. Zo kunnen we per ingeschreven patiënt bekijken welke ziektes deze had, en hoe lang die duurden.

Ook wanneer er in het dossier een stoppen met roken advies (zie omschrijving hieronder) te vinden was, zagen we de prescriptie als zijnde voor stoppen met roken. Was er geen aanwijzing te vinden dat de patiënt in het betreffende jaar wilde stoppen met roken, dan is de prescriptie niet meegeteld als zijnde voor stoppen met roken.

De volgende NHG codes zijn in dit onderzoek geteld als advies voor stoppen met roken:

- 1814: Advies stoppen met roken
- 1996: Wil op korte termijn stoppen met roken
- 1997: Aantal stoppogingen
- 2001: Stopafpraak gemaakt
- 2002: Afgesproken stopdatum
- 2003: Gestopt met roken sinds
- 2004: Advies nicotine vervangende middelen
- 2009: Redenen patiënt om te stoppen met roken

*Figuur 2.1 Flowchart van genomen stappen om te bepalen of nortriptyline en bupropion voor stoppen met roken waren voorgeschreven, waarbij gekeken werd naar de diagnose bij de betreffende prescriptie en de ziekte-episodes van de patiënt\**



\*Voor stoppen met roken: de betreffende prescripties van bupropion of nortriptyline zijn gebruikt in de analyses. Niet voor stoppen met roken: de betreffende prescripties van bupropion of nortriptyline zijn niet meegenomen in de analyses voor dit onderzoek.

### Berekening

Om te berekenen hoeveel volwassenen elk van de geneesmiddelen of een advies voor een nicotine vervangend middel kregen (NHG-code 2004), deelden we het aantal patiënten dat het betreffende middel of het advies kreeg door het aantal ingeschreven patiënten boven de 18 jaar in de praktijk.

Hierbij werd rekening gehouden met het deel van het jaar dat patiënten waren ingeschreven. De berekening is voor elk jaar apart uitgevoerd.

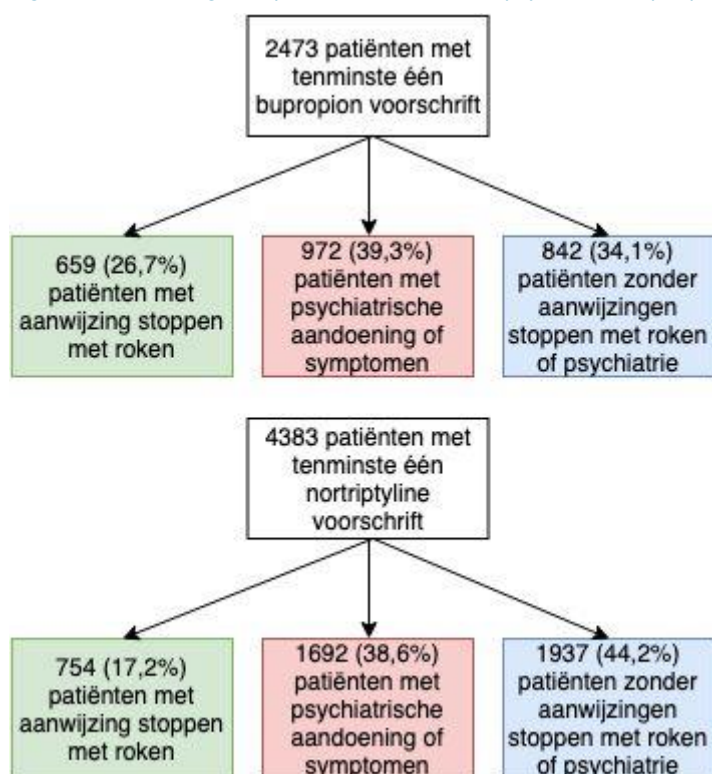
### **Sensitiviteitsanalyse**

Zoals eerder aangegeven zijn zowel bupropion als nortriptyline geïndiceerd bij psychiatrische aandoeningen. Met de hierboven beschreven methode keken we voor patiënten met een voorschrift bupropion of nortriptyline of ze dit voorgeschreven kregen bij stoppen met roken. Echter, het bleek dat voor een aantal patiënten er geen aanwijzing was dat het middel voor stoppen met roken was voorgeschreven, maar er óók geen aanwijzing was dat dit voor een psychiatrische aandoening was voorgeschreven. Mogelijk kreeg een deel van deze patiënten deze geneesmiddelen derhalve toch voorgeschreven voor stoppen met roken. De in dit rapport beschreven resultaten zijn daarom een minimum. Om te kijken hoe de cijfers eruit zien als rekening gehouden wordt met het feit dat niet bij iedereen een duidelijke indicatie was (ofwel stoppen met roken, ofwel een psychiatrische aandoening) is een sensitiviteitsanalyse gedaan voor het jaar 2017. Het voorbeeld hieronder geeft aan hoe we dit gedaan hebben.

#### Voorbeeld bupropion

Uit figuur 2.2 blijkt dat in 2017, 659 patiënten bupropion kregen voor stoppen met roken, 972 kregen het voor een psychiatrische aandoening en voor 842 patiënten was niet bekend of ze bupropion gebruikten voor stoppen met roken of voor een psychiatrische diagnose. In totaal wisten we dus van 1631 (659+972) patiënten waarvoor ze bupropion gebruikten. Binnen deze groep gebruikte 40% bupropion voor stoppen met roken en 60% voor een psychiatrische aandoening. Deze percentages vertaalden we door naar de 842 patiënten van wie onbekend was waarvoor ze bupropion kregen voorgeschreven. Zo komen we op 337 extra patiënten die het middel zouden gebruiken voor stoppen met roken. Dit aantal hebben we opgeteld bij de 659 patiënten van wie we al wisten dat ze bupropion voor stoppen met roken gebruikten. Zo kwamen we tot een geschat totaal aantal patiënten dat bupropion voor stoppen met roken voorgeschreven kreeg.

Figuur 2.2 Indeling van patiënten met nortriptyline en bupropion voorschriften in 2017



### 2.2.3 Patiëntkenmerken

Voor vraag 2 bekeken we welke patiëntkenmerken samenhangen met het gebruik van geneesmiddelen voor stoppen met roken in 2017. We keken hierbij naar leeftijd, geslacht en rookverleden. Leeftijd en geslachtverdeling waren bekend voor alle patiënten die de middelen gebruikten. Echter, het rookverleden was niet bij iedereen geregistreerd en kon derhalve slechts voor een deel van de populatie bekeken worden. Voor degenen bij wie het wel bekend was, was het aantal jaren dat gerookt was geregistreerd. De mediaan en range (10-90% interval) zijn hiervan berekend.

### 2.2.4 Risicoprofiel van patiënten

Vraag 3 heeft betrekking op aandoeningen in de voorgeschiedenis van patiënten die een van de middelen voor stoppen met roken kregen voorgeschreven, zoals de aanwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen (zie tabel 2.3 voor een volledig overzicht). Voor deze aandoeningen is gekozen omdat dit (relatieve) contra-indicaties zijn bij een aantal van de middelen. Naast verschillen in het risicoprofiel van patiënten tussen de middelen wilden we deze verschillen ook over de tijd onderzoeken. Daarom zijn twee cohorten samengesteld: één cohort voor jaar 2013 en één voor jaar 2017. De cohorten bevatten patiënten die in het betreffende jaar een middel voor stoppen met roken kregen voorgeschreven en van wie informatie over aandoeningen beschikbaar was in het jaar ervoor (respectievelijk 2012 en 2016). Dit om de voorgeschiedenis van de patiënt mee te kunnen nemen. Gekeken werd of mensen die wilden stoppen met roken en een geneesmiddel daarvoor kregen in 2013 een voorgeschiedenis hadden in 2012 (en 2013) van één of meer van de in tabel 2.3 opgenomen aandoeningen. Hetzelfde is gedaan voor 2017, waarbij naar de geschiedenis in 2016 gekeken werd. Voor elk middel is vervolgens het percentage patiënten bepaald dat één van deze aandoeningen had.

Tabel 2.3 Selectie van aandoeningen die zijn onderzocht met daarbij de ICPC-code

Aandoening	ICPC-code
<b>Cardiovasculaire ziekte</b>	
Myocardiaal infarct	K75
Hartritme- en geleidingsstoornissen	K78, K79, K80
Herseninfarct	K90
Hypertensie	K86, K87
Hypotensie	K88
COPD	R95
Diabetes	T90
<b>Neuropsychiatrische aandoeningen</b>	
Depressie	P76
Suïcidale gedachten/neigingen en suïcide	P77
Affectieve psychose (bipolaire stoornis)	P73
Epilepsie/convulsie	N88, N07
Alcoholverslaving	P15
Leverproblemen	D96, D97

## 2.3 Behandeling met varenicline

De onderzoeksvragen 4 tot en met 8 gaan uitsluitend over het voorschrijven van varenicline. Het betreft de volgende onderzoeksvragen:

4. Bij hoeveel procent van de behandelingen met varenicline wordt gestart met de aanbevolen startersverpakking met opbouwschema, per stoppoging in de huisartsenpraktijk?
5. Hoe lang duurt een behandeling met varenicline gemiddeld?
6. Hoeveel stoppogingen met varenicline doen patiënten gemiddeld per jaar?
7. Wat is het gemiddelde tijdsinterval tussen afzonderlijke stoppogingen bij personen die meerdere stoppogingen doen?
8. Is er een verschil in behandeling tussen eerste gebruik en herhaald gebruik voor wat betreft gebruik van aanbevolen startersverpakking, duur van de behandeling en onderhoudsdosering?

### Praktijkselectie

Aanvullend op de gehanteerde praktijkselectie (zie sectie 2.2.1) is voor dit deel van het onderzoek geselecteerd op praktijken waarvoor de gehele periode van 2014 tot en met 2017 gegevens in de database aanwezig waren. Dit omdat gekeken wordt naar stoppogingen over meerdere jaren. In totaal bleken 198 huisartsenpraktijken aan dit criterium te voldoen.

#### 2.3.1 Patiëntselectie

Allereerst selecteerden we alle patiënten die de gehele periode 2014-2017 stonden ingeschreven in één van de 198 geselecteerde praktijken. Vervolgens selecteerden we die patiënten die in 2015, 2016 of 2017 varenicline voorgeschreven kregen, maar niet in 2014. Zo zou het eerste voorschrift varenicline in 2015, 2016 of 2017 een eerste voorschrift van een stoppoging zijn.

#### 2.3.2 Definitie stoppoging met varenicline

Om onderzoeksvragen met betrekking tot de behandeling met varenicline te kunnen beantwoorden definieerden we de start- en stopdatum van de stoppoging.

De startdatum was de datum waarop het eerste recept is voorgeschreven. Voor de stopdatum is eerst bepaald of er een behandelstop was. Vervolgens is gekeken wat de geschatte stopdatum was. De tijd tussen de startdatum en de geschatte stopdatum is de behandelduur. Voor het bepalen van de stopdatum deden we een aantal aannames, die samenhangen met de verpakking van varenicline die werd voorgeschreven.

Het geadviseerde behandelingschema met varenicline start met een startersverpakking (medicatie voor de eerste twee tot vier weken) en wordt vervolgd met een onderhoudsbehandeling (voorschrift voor tien weken eventueel gevolgd door een tweede voorschrift voor 12 weken) (farmacotherapeutisch kompas). De startersverpakking is op basis van geneesmiddelcodes (codering uit G-standaard) goed te onderscheiden van de onderhoudsbehandeling. Bij sommige recepten waren er geen geneesmiddelcodes geregistreerd, deze konden niet geclassificeerd worden als zijnde startersverpakking of onderhoudsbehandeling. We namen deze recepten wel mee in de analyses als "type verpakking onbekend", omdat uitsluiting een vertekend beeld kan geven.

Er was sprake van een behandelstop wanneer:

- Er binnen 6 weken (42 dagen) na het starterspakket geen nieuw voorschrift volgde;
- Er binnen 14 weken (98 dagen) na een onderhoudsvoorschrift of een voorschrift waarvan de verpakking onbekend was geen volgend voorschrift volgde;

We namen wat ruimere marges rond het geadviseerde behandelingschema om rekening te houden met mensen die hun voorschriften niet direct startten, en daardoor het volgende recept ook later voorgeschreven kregen.

De stopdatum is als volgt berekend:

- Wanneer het laatste voorschrift binnen de behandeling een startverpakking was werd de stopdatum vastgesteld op 14 dagen (2 weken) na dit laatste voorschrift.
- Wanneer het laatste voorschrift binnen de behandeling een onderhoudsverpakking of een onbekende geneesmiddelcode was hebben we, om de stopdatum vast te stellen, 70 dagen (10 weken) opgeteld bij het aantal dagen vanaf het eerste voorschrift in de reeks tot en met het laatste voorschrift.

Op deze manier zijn alle (reeksen van) voorschriften ingedeeld in stoppogingen, met een start- en stopdatum. De geconstrueerde stoppogingen zijn gebruikt voor het beantwoorden van de vragen 4 t/m 8.

### 2.3.3 Startersverpakking varenicline

Voor vraag 4 gingen we na in hoeverre huisartsen bij stoppogingen waarbij varenicline werd voorgeschreven startten met de startersverpakking. Hiervoor is voor elke stoppoging het eerste voorschrift geselecteerd. Van dit voorschrift is bepaald welk type verpakking er is voorgeschreven (startersverpakking, onderhoud, of onbekend).

### 2.3.4 Behandelduur varenicline

Voor vraag 5 wilden we de behandelduur weten. Hiertoe gebruikten we de geconstrueerde stoppogingen. We hebben per stoppoging berekend hoeveel dagen er tussen de geconstrueerde start- en stopdatum zat. De mediaan, het gemiddelde en de range (10-90% interval) van de duur van een stoppoging zijn berekend. Stoppogingen met een einddatum in 2018 zijn niet in de analyses betrokken, omdat we niet beschikten over gegevens over 2018. Deze zijn nodig om de duur te kunnen bepalen.

### **2.3.5 Aantal stoppogingen met varenicline**

Bij vraag 6 wilden we in kaart brengen hoe vaak patiënten een stoppoging ondernamen. Dit deden we eveneens op basis van de geconstrueerde stoppogingen. Hiervoor hebben we per persoon per jaar de stoppogingen bij elkaar opgeteld. Per jaar namen we alleen de patiënten mee die in dat jaar tenminste een stoppoging deden. De mediaan en de range (10-90% interval) van het aantal stoppogingen zijn berekend.

### **2.3.6 Tijd tussen stoppogingen met varenicline**

Vraag 7 gaat over de tijdsduur tussen stoppogingen. Hiervoor gebruikten we wederom de geconstrueerde stoppogingen om te kijken hoeveel tijd er tussen afzonderlijke stoppogingen zat voor mensen die meerdere stoppogingen deden in de periode 2015-2017. Hierbij hebben we gekeken naar het aantal dagen tussen de stopdatum van de laatste behandeling en de startdatum van de nieuwe behandeling. De mediaan en de range (10-90% interval) daarvan zijn berekend.

### **2.3.7 Eerste gebruik versus herhaald gebruik van varenicline**

Tot slot keken we of er een verschil was in het gebruik van de startersverpakking, de duur van de behandeling en onderhoudsdosering tussen de eerste poging en de herhaalpogingen waarbij varenicline werd gebruikt. Eerste stoppoging definieerden we als geen gebruik in de voorgaande drie jaren. Om eerste stoppoging met varenicline gebruik en herhaalde stoppogingen met varenicline gebruik goed te kunnen kwantificeren gebruikten we gegevens over zes jaar (2012 tot en met 2017). Er waren 112 praktijken met gegevens over alle jaren in de periode 2012 tot en met 2017. Van de andere praktijken was niet over alle zes de jaren data beschikbaar bij Nivel Zorgregistraties. Deze praktijken zijn daarom niet meegenomen in deze analyse.



## 3 Voorschrijven van medicijnen bij stoppen met roken

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van de analyses die gedaan zijn om de onderzoeksvragen met betrekking tot geneesmiddelen voor stoppen met roken te beantwoorden. De resultaten worden gepresenteerd in de vorm van een tabel met een korte toelichting.

### 3.1 Voorschrijven van nortriptyline, bupropion, varenicline en cytisine

Over de jaren heen is er een stijging in het aantal volwassenen dat tweede keuze-middelen bij stoppen met roken krijgt voorgeschreven.

Tabel 3.1 laat het voorschrijven van tweede keuze geneesmiddelen voor stoppen met roken zien in de periode 2012 tot en met 2017. Varenicline is in alle jaren het meest voorgeschreven geneesmiddel voor stoppen met roken. Het voorschrijven van varenicline over de jaren stijgt van drie gebruikers per 1000 volwassenen in 2012 naar 4,4 gebruikers per 1000 volwassenen in 2017. In 2013 is een piek te zien in het aantal patiënten met een voorschrift varenicline. Vanaf dit jaar werd varenicline weer vergoed, nadat het in 2012 niet vergoed werd.

Cytisine werd in de gehele periode niet voorgeschreven en is daarom niet in tabel 3.1 opgenomen. Nortriptyline en bupropion werden in alle jaren aan minder dan één per 1000 volwassenen voorgeschreven. Het voorschrijven van deze middelen is stabiel over de tijd. Ter illustratie, in 2017 kregen 0,55 patiënten per 1000 patiënten tenminste één bupropion voorschrift, en 0,63 per 1000 patiënten tenminste één nortriptyline voorschrift.

Het aantal voorschriften nortriptyline en bupropion is mogelijk een onderschatting, omdat we mogelijk een te laag aantal voorschriften hebben meegenomen als zijnde voor stoppen met roken (zie ook hoofdstuk 2). Daarom is voor 2017 een sensitiviteitsanalyse gedaan door rekening te houden met patiënten waarbij niet bekend was of deze middelen voorgeschreven werden voor stoppen met roken of voor een psychiatrische aandoening. Wanneer we rekening houden met voorschriften voor deze patiënten, dan vinden we 0,83 patiënten per 1000 patiënten met tenminste één bupropion voorschrift voor stoppen met roken en 1,11 per 1000 patiënten met tenminste één nortriptyline voorschrift. Ook in de sensitiviteitsanalyse blijft varenicline het meest voorgeschreven geneesmiddel bij stoppen met roken.

Tabel 3.1 Aantal volwassenen per jaar met tenminste een voorschrift van varenicline, nortriptyline of bupropion

Jaar	Varenicline		Nortriptyline		Bupropion	
	N	Aantal mensen per 1.000 volwassenen	N	Aantal mensen per 1000 volwassenen	N	Aantal mensen per 1.000 volwassenen
2012	1974	3,01	368	0,56	362	0,55
2013	4024	4,28	622	0,66	650	0,69
2014	3754	3,32	607	0,54	545	0,48
2015	3738	3,58	536	0,51	441	0,42
2016	4118	4,11	616	0,61	490	0,49
2017	5296	4,43	753	0,63	659	0,55

### 3.2 Voorschrijven en advies voor gebruik nicotine vervangend middel

Het aantal patiënten dat NVM krijgt voorgeschreven is over de jaren heen gestegen. Tabel 3.2 laat zien hoe vaak huisartsen een nicotine vervangend middel voorschreven of het advies gaven om een nicotine vervangend middel te gebruiken. In de periode 2012 tot en met 2017 is dit aantal verdubbeld van één per 1000 volwassenen in 2012 naar twee per 1000 volwassenen in 2017. Omdat huisartsen mogelijk niet altijd registreren wanneer zij een advies/voorschrift afgeven voor een nicotine vervangend middel, is het in de tabel gegeven aantal het minimum aantal adviezen/voorschriften voor nicotine vervangende middelen.

Tabel 3.2 Aantal volwassenen per jaar met tenminste een voorschrift voor een nicotine vervangend middel, of een advies voor een nicotine vervangend middel

Jaar	Totaal aantal patiënten met een nicotine vervangend middel of een advies hiervoor	
	N	per 1.000
2012	657	1,00
2013	1839	1,96
2014	1840	1,63
2015	1610	1,54
2016	1678	1,67
2017	2512	2,10

### 3.3 Karakteristieken van patiënten die geneesmiddelen krijgen voor stoppen met roken

Iets meer vrouwen dan mannen krijgen geneesmiddelen voorgeschreven om te stoppen met roken. Dit geldt voor alle middelen (tabel 3.3a). Het verschil is het grootst bij nicotine (54% vrouwen) en nortriptyline (55% vrouwen). De mediane leeftijd van volwassenen die geneesmiddelen voor stoppen met roken krijgen voorgeschreven varieert van 50 jaar bij varenicline tot 59 jaar bij nortriptyline (tabel 3.3b).

Wanneer we kijken naar de leeftijd, dan lijken varenicline en bupropion in vergelijking met nortriptyline procentueel vaker te worden voorgeschreven aan jongere patiënten.

Het aantal jaren dat iemand rookt, was niet bij alle patiënten geregistreerd. Wanneer dit wel geregistreerd was (bij 15 – 19% van de patiënten die wilden stoppen met roken ondersteund met geneesmiddelen), dan lag het mediane aantal jaren dat mensen rookten, tussen de 32 en 38 jaar (tabel 3.3c). Voor nortriptyline en nicotine lag dit aantal jaren iets hoger dan voor varenicline en bupropion. De mediaan van het aantal stoppogingen lag voor alle middelen op twee pogingen (voor de 8-14% van de patiënten bij wie dit geregistreerd was, tabel 3.3d).

*Tabel 3.3a Verdeling mannen en vrouwen per middel, in 2017*

Middel	Mannen		Vrouwen	
	N	%	N	%
Nicotine	971	45,6	1142	54,0
Varenicline	2624	49,6	2672	50,5
Nortriptyline	336	44,6	417	55,4
Bupropion	318	48,3	341	51,8
Totaal	4087	48,3	4383	51,8

*Tabel 3.3b Leeftijdsverdeling per middel, in 2017*

Middel	Gemiddelde (sd)	Mediaan	Range 10% - 90%
Nicotine	53 (14)	55	32 -71
Varenicline	49 (13)	50	31 -66
Nortriptyline	59 (14)	59	39 -78
Bupropion	51 (12)	52	34 -66
Totaal	51 (14)	52	32 -68

*Tabel 3.3c Aantal jaren roken per middel, in 2017*

Middel	n*	Mediaan	Range 10% - 90%
Nicotine	383	38	15 -51
Varenicline	998	32	13 -50
Nortriptyline	140	38	15 -54
Bupropion	100	34	14 -50
Totaal	1536	34	13 -50

\* Het aantal jaren dat iemand rookt is bekend voor respectievelijk 18, 19, 19 en 15% van de patiënten die nicotine, varenicline, nortriptyline of bupropion voorgeschreven kregen.

*Tabel 3.3d Aantal stoppogingen per middel, in 2017*

Middel	n*	Mediaan	Range 10% - 90%
Nicotine	268	2	0 -5
Varenicline	732	2	1 -5
Nortriptyline	59	2	0 -6
Bupropion	65	2	1 -5
Totaal	1056	2	1 -5

\* Het aantal jaren dat stoppogingen is bekend voor respectievelijk 13, 14, 8 en 9% van de patiënten die nicotine, varenicline, nortriptyline of bupropion voorgeschreven kregen.

### 3.4 Risicoprofiel (aandoeningen in de voorgeschiedenis) van patiënten die geneesmiddelen krijgen voor stoppen met roken

Tabel 3.4a en 3.4b laten per middel het risicoprofiel zien van patiënten die willen stoppen met roken in respectievelijk 2013 en 2017. Varenicline wordt voorgeschreven aan gezondere patiënten in vergelijking met patiënten die andere middelen voor stoppen met roken voorgeschreven kregen. Patiënten die varenicline kregen voorgeschreven hadden namelijk minder vaak cardiovasculaire aandoeningen en diabetes in hun voorgeschiedenis dan patiënten die een van de andere middelen kregen voorgeschreven. Ook hadden patiënten met varenicline minder vaak een neuropsychiatrische aandoening. Opvallend was dat in 2017 het aandeel patiënten met een neuropsychiatrische aandoening in de voorgeschiedenis groter was dan in 2013 voor de meeste middelen. Alleen voor varenicline was dit niet het geval. Daar bleef het aandeel gelijk. Het percentage patiënten dat nortriptyline kreeg voorgeschreven en een cardiovasculaire aandoening had, is hoog (33,3-38,8%). Dit terwijl het gebruik van dit middel bij verschillende cardiovasculaire aandoeningen gecontra-indiceerd is. Myocardinfarct of een hartritme- en geleidingsstoornis zijn de belangrijkste contra-indicaties bij nortriptyline. Het percentage nortriptyline gebruikers met een myocardinfarct of een hartritme- en geleidingsstoornis is respectievelijk 4.2 en 3.2%. Dat is hoger dan het percentage varenicline gebruikers met deze aandoeningen (2.6 en 2.1%). Bupropion, dat gecontra-indiceerd is voor gebruik bij epilepsie/convulsie, werd uiterst zelden aan patiënten met die aandoeningen voorgeschreven.

Tabel 3.4a Risicoprofiel van volwassenen per geneesmiddel, in 2013

Middel	Cardiovasculair		COPD		Neuro- psychiatrisch		Diabetes		Epilepsie /convulsie		Alcohol /leverproblemen	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Nicotine (n=1043)	287	27,5	205	19,7	112	10,7	142	13,6	18	1,7	48	4,6
Varenicline (n=2463)	466	18,9	315	12,8	190	7,7	202	8,2	22	0,9	77	3,1
Nortriptyline (n=420)	140	33,3	75	17,9	54	12,9	71	16,9	-	-	12	2,9
Bupropion (n=400)	91	22,8	62	15,5	51	12,8	40	10,0	1	0,3	17	4,3
Totaal	921	22,5	612	15,0	374	9,2	428	10,5	39	1,0	138	3,4

Tabel 3.4b Risicoprofiel van volwassenen per geneesmiddel, in 2017

Middel	Cardiovasculair		COPD		Neuro- psychiatrisch		Diabetes		Epilepsie /convulsie		Alcohol /leverproblemen	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Nicotine (n=1404)	407	29,0	341	24,3	207	14,7	186	13,3	37	2,6	70	5,0
Varenicline (n=3759)	775	20,6	547	14,6	286	7,6	300	8,0	44	1,2	139	3,7
Nortriptyline (n=523)	203	38,8	119	22,8	116	22,2	135	25,8	5	1,0	26	5,0
Bupropion (n=464)	115	24,8	67	14,4	86	18,5	57	12,3	5	1,0	33	7,1
Totaal	1428	24,2	1004	17,0	649	11,0	649	11,0	87	1,5	252	4,3

## 4 Behandeling met varenicline

In dit hoofdstuk wordt ingezoomd op de behandeling van stoppen met roken met varenicline. Resultaten worden per deelvraag gepresenteerd in de vorm van een tabel met een korte toelichting. De cijfers zijn gebaseerd op gegevens van 5.549 personen die in de periode tussen 2015 en 2017 tenminste één stoppoging met varenicline deden. In totaal waren er 6.345 stoppogingen in deze periode.

### 4.1 Start behandeling met startersverpakking

Tabel 4.1 laat zien dat in bijna tweede derde van de stoppogingen (begonnen werd met een startersverpakking. Voor ongeveer 10% van de stoppogingen, was het in de registratie niet duidelijk of het om een starters-of onderhoudsverpakking ging.

*Tabel 4.1 Voorgeschreven type verpakking bij start van een behandeling met varenicline (2015-2017)*

	Aantal	Percentage
Startersverpakking	4.089	64,4%
Onderhoudsverpakking	1.569	24,7%
Onbekend	687	10,8%

### 4.2 Behandelduur varenicline

Tabel 4.2 laat de gemiddelde behandelduur per stoppoging zien voor varenicline. Het totaal aantal stoppogingen in de perioden 2015-2017 was 6.345. Een stoppoging duurde gemiddeld 68 dagen, maar de spreiding was groot. Vijfendertig procent van de stoppogingen bestond uit enkel een startersverpakking.

*Tabel 4.2 Duur van het gebruik van varenicline in dagen, per stoppoging in 2015-2017*

Middel	n	Mediaan	Gemiddelde	Range 10% - 90%
Varenicline	6.345	70	67,7	14 - 122

### 4.3 Aantal stoppogingen met varenicline per jaar

Tabel 4.3 laat zien dat bijna alle personen met een behandeling varenicline één keer per jaar een stoppoging doen. Vier tot vijf procent doet twee of meer stoppogingen in een jaar. Dit varieerde van twee tot zes pogingen per jaar.

Tabel 4.3 Percentage patiënten met 1 of meer stoppogingen per jaar

Jaar	Aantal personen met een stoppoging	Personen met 1 stoppoging %	Personen met 2 of meer stoppoging %
2015	1.671	96,1	3,9
2016	2.096	95,0	5,0
2017	2.298	95,3	4,7

#### 4.4 Tijd tussen stoppogingen met varenicline

Over de periode 2015 -2017 deden 677 personen meer dan één stoppoging met behulp van varenicline. In totaal ging het om 1473 pogingen (2 t/m 6 pogingen). Gemiddeld zaten er 238 dagen tussen twee stoppogingen, maar dit varieerde sterk (tabel 4.4).

Tabel 4.4 Aantal dagen tussen afzonderlijke stoppogingen, in de periode 2015 t/m 2017

Middel	Gemiddelde (Stdev)	Mediaan	Range 10% - 90%
Varenicline	238 (214)	168	40 - 582

#### 4.5 Verschil tussen eerste gebruik en herhaald gebruik

In totaal is er 3471 keer gestart met varenicline. Hiervan was er bij 3.046 (88%) patiënten sprake van een eerste gebruik, en 425 (12%) keer werd de behandeling opnieuw gestart (herhaald gebruik).

Wanneer we kijken naar verschillen in de varenicline behandeling tussen eerste gebruik en herhaald gebruik, dan zien we dat eerste behandelingen vaker starten met een starterspakket dan herhaalde behandelingen (68 versus 47%, tabel 4.5.1). Het aantal behandelingen dat enkel uit een startersverpakking bestaat, is lager in de groep met herhaald gebruik (25%) dan in de groep met eerste gebruik (35%). De duur van behandelingen lijkt gelijk (mediaan van 70 dagen), in beide gevallen is er een grote spreiding (tabel 4.5.2).

Tabel 4.5.1 Gebruik van startersverpakkingen bij start van een behandeling met varenicline voor eerste versus herhaald gebruik (2015-2017)

	Aantal	Percentage
<i>Eerste gebruik varenicline</i>		
Startersverpakking	2.057	67,5%
Onderhoudsverpakking	630	20,7%
Onbekend	359	11,8%
Totaal	3.046	100%
<i>Herhaald gebruik varenicline</i>		
Startersverpakking	199	46,8
Onderhoudsverpakking	189	44,5
Onbekend	37	8,7
Totaal	425	100%

*Tabel 4.5.2 Duur van het gebruik van varenicline voor eerste versus herhaald gebruik, per stoppoging in 2015-2017*

Stoppogingn		Mediaan	Gemiddelde	Range 10% - 90%
Eerste	3.046	70	67,0	14 - 120
Herhaald	425	70	75,9	14 - 131

## 5 Discussie en conclusie

Dit rapport bracht het voorschrijven van geneesmiddelen voor stoppen met roken in kaart, met een focus op varenicline. In dit hoofdstuk bespreken we de belangrijkste bevindingen.

### 5.1 Discussie

#### Stijging in voorschrijven van middelen bij stoppen met roken

In dit onderzoek zagen we dat Nederlandse huisartsen in toenemende mate geneesmiddelen voor stoppen met roken voorschrijven. Dit zal deels samenhangen met het toenemende aantal Nederlanders die een serieuze stoppoging doen; van 32,1% van de rokers in 2015 naar 35,7% van de rokers in 2017 [CBS, RIVM en Trimbos-Instituut, 2018]. Ook weten we uit eerder onderzoek dat vergoeding van deze middelen een rol speelt [Verbiest 2013].

In de NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken [2017] worden zowel nortriptyline, bupropion en varenicline genoemd als tweede keuzemiddelen na nicotine vervangende middelen. Aangegeven wordt dat nortriptyline het goedkoopst is en varenicline waarschijnlijk net wat effectiever. Er wordt geadviseerd om in overleg met de patiënt een keuze te maken op basis van contra-indicaties, ervaringen van de patiënt en prijs. Uit het huidige onderzoek blijkt dat huisartsen vaker varenicline voorschrijven dan bupropion en nortriptyline. Eerder onderzoek van SFK en het Nivel lieten al zien dat het voorschrijven van varenicline ongeveer verdubbelde toen het in 2011 vergoed werd [Verbiest et al, 2013]. De relatie tussen vergoeding en voorschrijven is ook terug te zien in het huidige onderzoek. Er is een piek in voorschrijven te zien in 2013, toen het middel ook weer vergoed werd, nadat het in 2012 niet vergoed werd. Naast de stijging in voorschrijven van varenicline, is de stijging in aantal patiënten dat een nicotine vervangend middel kreeg of een advies dit te gaan gebruiken opvallend. Omdat deze middelen zonder voorschrift beschikbaar zijn, is het wel de vraag of er daadwerkelijk een stijging te zien was in het geven van dit advies of dat er sprake is van een completere registratie. Het voorschrijven van/of advies voor nicotine vervangende middelen dat we rapporteren is een onderschatting omdat vermoedelijk niet alle adviezen zodanig geregistreerd worden dat deze in de analyses gebruikt konden worden. Patiënten kunnen nicotine vervangende middelen immers ook zonder recept kopen in de apotheek of bij de drogist.

#### Patiëntkenmerken en keuze van middel bij stoppen met roken

De NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken adviseert om samen met de patiënt een keuze te maken voor een middel, op basis van (relatieve) contra-indicaties, ervaring van de patiënt en prijs. Ook het risicoprofiel van de patiënt kan van belang zijn bij de keuze voor een geneesmiddel. In dit onderzoek zagen we dat varenicline en bupropion werden voorgeschreven aan 7-9 jaar jongere patiënten in vergelijking met nortriptyline. Ook zagen we dat varenicline werd voorgeschreven aan een patiëntgroep die minder vaak een cardiovasculaire aandoening, diabetes, neuropsychiatrische aandoening of COPD hadden. Het lijkt er dus op dat varenicline wordt voorgeschreven aan een iets jongere en gezondere patiëntengroep. Dit is opvallend, aangezien de NHG-Behandelrichtlijn bij varenicline geen absolute contra-indicatie aangeeft, terwijl er wel contra-indicaties zijn bij de andere middelen. Volgens de NHG-richtlijn is bij varenicline wel voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, epilepsie, bipolaire stoornis, ernstige depressieve stoornis en schizofrenie. De bijsluiter daarentegen vermeldt expliciet dat varenicline niet in verband gebracht is met een verhoogd risico op cardiovasculaire en neuropsychiatrische bijwerkingen.



De verschillen in veiligheidsinformatie tussen de NHG-richtlijn en bijsluiter weerspiegelen mogelijk de recentelijk veranderde opvatting over het vermeende risico profiel van varenicline op grond van enkele grote klinische studies.

Bij nortriptyline worden wel absolute cardiovasculaire contra-indicaties genoemd in de NHG-richtlijn (namelijk recent myocardinfarct, coronairlijden, verlengd QT-interval en hartritmestoornissen). Toch had in 2017 bijna 40% van de patiënten die nortriptyline kreeg voorgeschreven in het voorgaande jaar een cardiovasculaire aandoening, versus een kwart van de patiënten die bupropion kreeg voorgeschreven en 21% van de patiënten met varenicline. Onder cardiovasculaire aandoeningen valt bijvoorbeeld ook hypertensie—wat geen contra-indicatie is van nortriptyline. Dit kan mogelijk het relatief hoge percentage verklaren. Daarom hebben we ook specifiek gekeken naar bijvoorbeeld myocardinfarct. We zagen dat 4% van de nortriptyline gebruikers een myocardinfarct in de voorgeschiedenis had en dat 2% van de varenicline gebruikers dit had.

Voor het gebruik van bupropion lijkt het er op dat huisartsen goed rekening houden met de de contra-indicaties epilepsie en convulsies. Het percentage patiënten met deze aandoeningen in hun voorgeschiedenis onder bupropion gebruikers is verwaarloosbaar.

Verder onderzoek is nodig om duidelijkheid te krijgen of huisartsen hierover geïnformeerd zouden moeten worden. Een eerstvolgende stap hierin zou kunnen zijn om te kijken naar praktijkvariatie. Wordt er in huisartsenpraktijken op een zelfde manier voorgeschreven, of zijn hierin verschillen tussen huisartsenpraktijken? Zoals verwacht werden varenicline, nortriptyline, bupropion en nicotine vervangende middelen, voor zover geregistreerd, allemaal voorgeschreven aan patiënten die al langere tijd rookten.

### **Behandeling met varenicline**

In het tweede deel van het onderzoek is verder ingezoomd op de behandeling met varenicline. andeling met varenicline, anders dan de andere middelen, een onderscheid in starters- en onderhoudsverpakkingen, waarbij de startersverpakking een lagere dosering kent. We vonden dat in bijna twee derde van de stoppogingen de huisarts begon met het voorschrijven van de aanbevolen startersverpakking. In een kwart van de gevallen werd gestart met een onderhoudsverpakking. Patiënten dienen echter te starten met een lagere dosering vanwege verhoogde kans op misselijkheidsklachten bij het direct starten van de hogere onderhoudsdosering, waardoor patiënten de behandeling vroegtijdig kunnen staken (met verminderd effect op het stoppen met roken).

Veruit de meeste mensen die varenicline krijgen voorgeschreven, doen - op jaarbasis – één stoppoging met varenicline. Dit kan worden verklaard door het feit dat maximaal één stoppen-met-roken programma per jaar wordt vergoed. De gemiddelde behandelduur is bijna 10 weken (68 dagen). Dit is lager dan de geadviseerde behandelduur van 12 weken (84 dagen). Een verklaring hiervoor kan zijn dat in 35% van de stoppogingen met varenicline alleen een startersverpakking werd voorgeschreven. Dit impliceert een snel succes van de behandeling, of juist het niet slagen van de behandeling. Het resultaat van de behandeling kan niet worden afgeleid uit de gegevens in Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn. Wanneer er sprake is van een herhaalde stoppoging, dan beginnen patiënten deze in bijna de helft van de gevallen met een onderhoudsverpakking. De vraag is echter of deze patiënten inderdaad direct starten op de hogere onderhoudsdosering of in de praktijk zelf alsnog de dosering opbouwen.

## 5.2 Sterke punten en beperkingen

Een sterk punt van dit onderzoek is dat het gebaseerd is op Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn, een longitudinale verzameling van routinematig geregistreerde gegevens in huisartsenpraktijken. Hierdoor kon voorschrijven van stoppen met roken bekeken worden voor een langere periode en gerelateerd worden aan patiëntkenmerken, zoals morbiditeit.

Tegelijkertijd heeft de registratie ook zijn beperkingen. Nicotine vervangende middelen zijn bij de apotheek of drogist ook vrij beschikbaar met als gevolg dat het aantal adviezen voor nicotine vervangende middelen onderschat is in dit onderzoek. Ook wordt de indicatie niet altijd geregistreerd bij een voorschrift. Dit is met name in het geval van bupropion en nortriptyline een aandachtspunt, omdat deze middelen geïndiceerd zijn voor psychische aandoeningen. Ook dit kan geleid hebben tot een onderschatting van het aantal patiënten dat deze middelen voorgeschreven kreeg voor stoppen met roken. Daarom is in deze studie het eventuele extra aantal patiënten dat de middelen bupropion en nortriptyline kreeg voorgeschreven geschat op basis van het aantal patiënten waar bij deze middelen geen diagnose is geregistreerd.

Voor het berekenen van de behandelduur met varenicline is in dit onderzoek een aantal aannames gemaakt om de stopdatum van een behandeling te bepalen. Zo werd er aangenomen dat patiënten maximaal 2 tot 4 weken wachten met het daadwerkelijk starten met de behandeling na het voorschrift. Deze aannames kunnen effect hebben op de uitkomsten. Mogelijk is er een onderschatting van de behandelduur wanneer een patiënt pas lang na de voorschijfdatum besluit te starten met de startersverpakking. Echter, de aannames zijn voorgelegd aan enkele huisartsen. Zij vonden deze aannames plausibel.

## 5.3 Conclusie

Het gebruik van geneesmiddelen ter ondersteuning van stoppen met roken is toegenomen over de tijd (periode 2012-2017), met name voor varenicline. Dit blijkt uit voorschrijfgegevens verzameld in de Nederlandse huisartsenpraktijk.

Huisartsen lijken over het algemeen goed rekening te houden met het ziektebeeld van de patiënt bij het voorschrijven van deze middelen. Wel is het opvallend dat patiënten die varenicline kregen voorgeschreven relatief jonger en gezonder zijn in vergelijking met patiënten met een ander tweede keuze-middel bij stoppen met roken, met name ten opzichte van nortriptyline. Dit is vooral opvallend omdat varenicline als enig middel geen contra-indicaties heeft (anders dan overgevoeligheid). Vervolgonderzoek zou moeten inzoomen op redenen van artsen om te kiezen voor een specifiek geneesmiddel bij stoppen met roken.

Varenicline is het meest voorgeschreven geneesmiddel voor stoppen met roken. Het behandelingschema van varenicline lijkt in een groot deel van de gevallen goed opgevolgd te worden door de arts.

## Literatuur

- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016; 387(10037): 2507-2520.
- Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018, 178(5): 622-631.
- Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
- Centraal Bureau voor de Statistiek, i.s.m. RIVM en Trimbos-instituut, Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor 2018. [www.trimbos.nl/kennis/cijfers/cijfers-roken#sub6154](http://www.trimbos.nl/kennis/cijfers/cijfers-roken#sub6154)
- Chang P, Chiang C, Ho W, Wu P, et al. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2015, 15: 689.
- Farmacotherapeutisch kompas, Zorginstituut Nederland.  
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/v/varenicline>
- Harrison-Woolrych M, Ashton J. Psychiatric adverse events associated with varenicline: an intensive postmarketing prospective cohort study in New Zealand. *Drug Saf*. 2011; 34(9): 763-72.
- Jorenby DE, Taylor Hays J, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. 2006. 296(1), 56-63.
- Koegelenberg CFN, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014, 312(2): 155-161.
- Moore TJ, Fuberg CD, Glenmullen J et al. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PloS One*. 2011; 6(11):e27016.
- NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken, door Chavannes N, Drenthen T, Wind L, et al. 2017.
- Taylor GMJ, Taylor AE, Thomas KH et al. The effectiveness of varenicline versus nicotine-replacement therapy on long-term smoking cessation in primary care: a prospective cohort study of electronic medical records. *Int J Epidemiol*. 2017. 46(6): 1948-1957.
- Thomas KH, Martin RM, Potokar J et al. Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behavior in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014. 15:54.
- Verbiest MEA, Chavannes NH, Crone MR et al. An increase in primary care prescriptions of stop-smoking medication as a result of health insurance coverage in the Netherlands: population based study. *Addiction*: 2013, 108(12), 2183-2192.