

Notitie herziening CFH-advies varenicline (Champix®)

Reden

Door de fabrikant is om herziening van het CFH-advies gevraagd. Ter onderbouwing van deze aanvraag is een dossier opgesteld.

Huidige CFH-advies varenicline (opgesteld in 2007):

Wanneer bij het stoppen met roken farmacologische ondersteuning gewenst is (ook bij een tweede stoppoging), gaat de voorkeur uit naar nicotinevervangende middelen. Hiermee bestaat veel ervaring, deze middelen hebben relatief weinig bijwerkingen en zijn breed toepasbaar. Wanneer nicotinevervangende middelen niet (meer) in aanmerking komen, kan het gebruik van bupropion of nortriptyline worden overwogen. Varenicline komt als derde optie in aanmerking, omdat het vooralsnog alleen is onderzocht bij gezonde en gemotiveerde rokers. Om een definitief oordeel te kunnen geven over de plaats van varenicline is onderzoek noodzakelijk naar het effect in de dagelijkse praktijk en op de langere termijn (> 1 jaar).

Claim van de fabrikant:

Nicotinevervangende therapie is te beschouwen als een behandeling waarmee zeer ruime ervaring bestaat en die relatief veilig en goedkoop is. De CBO-richtlijn 2004 en het CFH-advies 2007 gaven na nicotinevervangende therapie als tweedelijns therapie de voorkeur aan bupropion en nortriptyline en, vanwege het ontbreken van voldoende ervaring, als derdelijns therapie aan varenicline. De herziene CBO-richtlijn 2009 beschouwde als tweedelijns therapie bupropion, nortriptyline én varenicline zonder een voorkeur voor één van de drie uit te spreken. Sinds de publicatie van het CFH-advies over varenicline in 2007 en ook na de herziening van de CBO-richtlijn in 2009 is er veel nieuwe, relevante literatuur beschikbaar gekomen die een herbeoordeling door de CFH rechtvaardigt. Gezien de betere effectiviteit en de bredere toepasbaarheid heeft varenicline de voorkeur als tweedelijns therapie direct na nicotinevervangende therapie. Bupropion en nortriptyline krijgen dan een positie als derdelijns therapie ná varenicline

De claim van de fabrikant beperkt zich tot wijziging van het CFH-advies.

Toepassingsgebied

In Nederland rookt circa 27% van alle Nederlanders van 15 jaar en ouder wel eens of dagelijks. Er roken meer mannen (28%) dan vrouwen (26%). Dit geldt voor alle leeftijdsgroepen. Het gemiddelde aantal sigaretten per dag is 14; er is nauwelijks verschil tussen mannen (gemiddeld 14,5 sigaretten) en vrouwen (13,9 sigaretten). In 2009 overleden in totaal ruim 19.000 mensen ten gevolge van een aan roken gerelateerde aandoening. Roken is bij mensen boven de twintig jaar verantwoordelijk voor een groot deel van de sterfgevallen door longkanker (85% van de sterfgevallen door roken), COPD (78%) en een aantal vormen van kanker in het hoofdhalssgebied (75% tot 81%). Daarnaast is circa 21% van de sterfte aan coronaire hartziekten, 14% van de sterfte aan beroerte en 10% van de sterfte aan hartfalen te wijten aan roken (CBS Doodsoorzakenstatistiek, bewerkt door het RIVM). Nicotineafhankelijkheid of tabaksverslaving is als aandoening opgenomen in de ICD-10 en de DSM-IV. Roken is schadelijk en vormt de belangrijkste vermijdbare doodsoorzaak. De grootte van de schade die door roken wordt aangericht is gerelateerd aan het aantal sigaretten en aan het aantal jaren dat men gerookt heeft. Van deze twee factoren heeft het aantal jaren de meeste invloed. Stoppen met roken levert een belangrijke gezondheidswinst op. Veel rokers willen graag stoppen, maar zij vallen vaak terug in hun oude rookgedrag. De kracht van het verslavende effect van nicotine is groot en bij stoppen kunnen er aanzienlijke ontwenningsschijnselen optreden.

Ter ondersteuning van het stoppen met roken bestaan er uiteenlopende methoden. Deze kunnen worden onderscheiden in farmacologische en niet-farmacologische hulpmiddelen. Onder niet-farmacologische hulpmiddelen vallen onder andere acupunctuur, laserbehandeling, hypnose, homeopathische middelen, de Allen Carr methode, stoppen met roken cursus en andere vormen van psychosociale begeleiding. Onder de farmacologische

hulpmiddelen vallen nicotinevervangende middelen, bupropion, nortriptyline, varenicline en kruidenpreparaten. Aanbevolen wordt om aan de intensieve ondersteunende interventie medicamenteuze ondersteuning toe te voegen als de patiënt meer dan tien sigaretten per dag gebruikt. Ook patiënten die minder dan tien sigaretten per dag gebruiken, kunnen in aanmerking komen voor medicatie als zij dat wensen. Sinds 01-01-2012 worden geneesmiddelen die worden gebruikt bij stoppen met roken niet meer vergoed.

Beoordeling:

Eerdere beoordeling:

In 2007 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp voor varenicline (Champix®) een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld (zie bijlage). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is varenicline vergeleken met nicotinevervangende middelen, bupropion en nortriptyline. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De studies met varenicline bij het stoppen met roken hebben een beperkte externe validiteit, doordat uitgebreide exclusiecriteria zijn gehanteerd, alleen gezonde deelnemers meededen en de deelnemers mogelijk extra gemotiveerd waren. De gevonden succespercentages voor bupropion waarmee varenicline direct is vergeleken wijken in negatieve zin af van gegevens uit andere studies. Varenicline blijkt bij indirecte vergelijking niet werkzaamere dan nicotinevervangende middelen of nortriptyline. Een directe vergelijking tussen varenicline en nicotinevervangende middelen of nortriptyline ontbreekt. Op grond van deze beperkingen kan niet geconcludeerd worden dat varenicline een grotere werkzaamheid heeft bij stoppen met roken dan andere farmacologische hulpmiddelen.

De bijwerkingen van varenicline, bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen zijn verschillend. Met varenicline treden minstens zo vaak bijwerkingen op als met bupropion en nortriptyline. Nicotinevervangende middelen hebben relatief de minste bijwerkingen. De ervaring met varenicline is beperkt. Met bupropion, nortriptyline en nicotinevervangende middelen bestaat ruime ervaring. De toepasbaarheid van varenicline lijkt op dit moment nog in belangrijke mate vergelijkbaar met die van nicotinevervangende middelen. De toepasbaarheid van bupropion en nortriptyline is beperkter. Het gebruiksgemak van varenicline, bupropion, nortriptyline en de nicotinevervangende middelen is vergelijkbaar.

De eindconclusie over de therapeutische waarde van varenicline was dat bij de behandeling van tabaksabstinentie een therapeutische meerwaarde van varenicline ten opzichte van nicotinevervangende middelen, bupropion en nortriptyline niet is aangetoond.

Verantwoording literatuuronderzoek

Naast het dossier van de fabrikant is op 26 januari 2012 een literatuuronderzoek uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane*. De volgende zoektermen werden gebruikt: varenicline, bupropion, nortriptyline, smoking cessation.

Een aantal recente publicaties betreffende veiligheid zijn toegevoegd (het fabrikantendossier was al in augustus 2011 aangeleverd). Naar aanleiding van de reactie van de fabrikant is wederom een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de meest recente literatuur op 31 juli 2012 met dezelfde zoektermen.

Nieuwe gegevens

Er zijn twee nieuwe vergelijkende open gerandomiseerde onderzoeken van varenicline met nicotinevervangende middelen gepubliceerd. Voor de claim van de fabrikant zijn die niet relevant en worden niet verder besproken. Verder zijn er vijf nieuwe gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken gepubliceerd, waarin het abstinentiepercentage met varenicline na 52 weken is vergeleken met placebo. In vier daarvan was het percentage continue abstinentie een primaire of secundaire uitkomstmaat en in één daarvan de zevendagen puntprevalentie abstinentie. Ook zijn er twee nieuwe gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken gepubliceerd waarin bupropion na 52 weken is vergeleken met placebo, waarbij het percentage continue abstinentie de primaire uitkomstmaat was. Deze zeven onderzoeken zijn samengevat in tabel 2 en komen hierna aan de orde. Van nortriptyline bij

stoppen met roken zijn geen nieuwe onderzoeken gepubliceerd. Tevens zijn er in het dossier 5 meta-analyses opgenomen, waarin varenicline is vergeleken met bupropion.

Gunstige effecten

Nieuwe studies:

In onderstaande tabel (tabel 2) een overzicht van de nieuwe gerandomiseerde dubbelblinde studies van varenicline tegen placebo en bupropion tegen placebo.

Tabel 1. Nieuwe RCT's van varenicline en bupropion met als uitkomstmaat continue abstinentie na 52 weken				
	<i>varenicline</i>	<i>placebo</i>	<i>odds ratio p waarde</i>	
<i>Nakamura 2007</i>	n=465 34,6%	n=154 23,3%	1.81 [95%BI: 1.04-3.17] p=0.036	<i>Aziatische patiënten, stevige rokers (>20 sigaretten/dag), mn mannen 40-50 jaar</i>
<i>Williams 2007</i> (puntprevalentie)	n=251 36,7%	n=126 7,9%	niet vermeld	<i>Geen valide uitkomstmaat</i>
<i>Niaura 2008</i>	n=160 22,3%	n=160 7,7%	niet vermeld p<0.001	
<i>Rigotti 2010</i>	n=355 19,2%	n=359 7,2%	3.14 [95% BI: 1.93-5.11] p<0.0001	met stabiele cardiovasculaire aandoening
<i>Tashkin 2010</i>	n=250 18,6%	n=254 5,6%	4.04 [95% BI: 2.13-7.67] p<0.0001	Licht tot matig COPD
	<i>bupropion</i>	<i>placebo</i>	<i>odds ratio p waarde</i>	
<i>Fossati 2007</i>	n=400 25%	n=193 14%	2.11 [95% BI: 1.32-3.39] p=0.002	
<i>McCarthy 2008</i> (zonder ondersteuning)	n=229 18,1%	n=234 14,2%	1.34 [95% BI: 0.66-2.72]	
(met ondersteuning)	20,4%	12,4%	1.55 [95% BI: 0.77-3.12]	

Opvallend is het verschil in placeborespons tussen de bupropion- en vareniclinestudies en het hoge % van continue abstinentie in de placebo groep van Nakamura. Het is de vraag of de studie van Nakamura wel betrokken kan worden op de Nederlandse populatie. De succespercentages in de overige studies komen overeen met eerdere bevindingen. In alle studies waren patiënten met depressie of psychose uitgesloten.

Belangrijk is dat er nu ook studies zijn uitgevoerd bij speciale patiëntengroepen.

Tashkin 2010 liet zien dat bij rokers met mild tot matig ernstig COPD (GOLD I en II) na 52 weken een significant hogere abstinentie met varenicline (18%) kon worden bereikt dan met placebo (5,6%). Verschil met de algemene populatie is een hogere leeftijd, meer en langer roken en een sterkere verslaving. De auteurs geven aan dat nog nader onderzoek nodig is bij patiënten met ernstiger COPD (GOLD III en IV) die vaak meer moeite hebben met tabaksabstinentie.

In het onderzoek **Rigotti 2010** bij 714 rokers met een stabiele cardiovasculaire aandoening had varenicline een significant hogere abstinentie na 52 weken van 19,2% tegen 7,2% met placebo. Patiënten met recent myocardinfarct of in de anamnese, ernstig hartfalen (NYHA III of IV) en ongecontroleerde hypertensie waren uitgesloten van de studie.

Een aantal van deze placebogecontroleerde studies is opgenomen in meta-analyses. In de meta-analyse van Tran 2010 zijn Nakamura 2007, Williams 2007, Niaura 2008 en Rigotti 2010, Fossati 2007 en McCarthy 2008 opgenomen, in de meta-analyse van Cahill 2011 zijn

Nakamura 2007 en Williams 2007 opgenomen en in de meta-analyse van Cahill 2012 zijn alle nieuwe publicaties meegenomen.

Over de vergelijking van varenicline met placebo wordt in de Cochrane meta-analyse van Cahill 2012 geconcludeerd dat varenicline ten opzichte van placebo de kans op succes met stoppen met roken twee- tot drievoudig verhoogt (RR 2.27, 95% BI 2.02 - 2.55); deze uitkomst blijft stabiel ondanks de inclusie van meer pragmatische onderzoeken in real-life omgeving en specifieke patiëntengroepen met bijkomende ziekte.

Meta-analyses:

Ter ondersteuning van de claim van de fabrikant betreffende de werkzaamheid zijn in het dossier 5 meta-analyses opgenomen, waarin varenicline is vergeleken met bupropion. De belangrijkste kenmerken van de vijf meta-analyses zijn vermeld in tabel 1. Het betreft 3 Cochrane meta-analyses (Hughes 2007, Hajek 2009 en Cahill et al update 2011), een meta-analyse van Nides 2008 en een meta-analyse van Tran 2010 van het Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH). In de 2 meest recente meta-analyses (Tran 2010 en Cahill update 2011) zijn ook de resultaten opgenomen over varenicline bij patiënten met COPD en cardiovasculaire aandoeningen.

De Cochrane review Antidepressants for smoking cessation van Hughes 2007 over bupropion is niet meegenomen bij de beoordeling. Deze was al in het eerdere farmacotherapeutisch rapport besproken; het betreft dus geen nieuwe literatuur.

De Cochrane review Relapse prevention interventions for smoking cessation van Hajek 2009 gaat over terugvalpreventie en wordt apart besproken.

Tabel 2. meta-analyses met uitkomstmaat continue abstinentie 9-52 wk

<i>Auteur jaartal</i>	<i>geneesmiddel (patiënten)</i>	<i>geneesmiddel (patiënten)</i>	<i>odds (OR) of risk ratio (RR)</i>	<i>p-waarde</i>
Nides 2008	varenicline (n = 696) 22,4%	bupropion (n=671) 15,4%	1.59 [95% BI: 1.21-2.10]	0.0008
Eisenberg 2008	varenicline (n = 1073) 27%	bupropion (n=797) 20,4%	1.40 [95% BI: 0.75-2.66]	
Cahill Update 2011 update 2012	varenicline (n=823) 21,1%	bupropion (n=799) 13,9%	RR 1.52 [95% BI: 1.22-1.88]	signifi- cant*
Tran 2010	varenicline (geen details vermeld)	bupropion (geen details vermeld)	1.43 [95% BI: 1.08-1.89]	signifi- cant*

* geen p-waarde vermeld

Feit is dat er geen nieuwe vergelijkende studies van varenicline met bupropion zijn uitgevoerd. In alle beschikbare meta-analyses zijn dus voor de vergelijking van varenicline met bupropion dezelfde vergelijkende studies gebruikt die ook in de eerdere analyses zoals de Cochrane analyse van Cahill 2007 zijn geanalyseerd. Nides 2008 poolde de resultaten van de vergelijkende studies van Gonzales 2006 en Jorenby 2007, Cahill (update 2011 en 2012) en Tran 2010 die van Gonzales 2006 en Jorenby 2007 en de 1 mg varenicline 2x/dag arm van Nides 2007. Eisenberg gebruikte ook dezelfde studies maar nam ook uit de studie van Nides 2007 de afwijkende doseringsarmen van varenicline (0,3 mg 1x/dag en 1,0 mg 1x/dag) in de analyse mee. Deze analyses geven geen dus geen nieuwe informatie over de vergelijking t.o.v. bupropion.

De belangrijkste meta-analyse is de Cochrane analyse van Cahill, omdat hierin de meeste patiënten zijn meegenomen en uitgegaan is van de 1 mg dosering van varenicline. In het farmacotherapeutisch rapport uit 2008 is deze Cochrane analyse (2007) echter

kritisch beschouwd:

“De belangrijkste vergelijkende studies met varenicline en bupropion zijn de studies van Gonzales en Jorenby. Ook in de studie van Nides is bupropion als vergelijking meegenomen, echter in deze studie is de behandelduur met varenicline korter (6 weken) dan de aanbevolen 12 weken in de registratietekst. Dezelfde Cochrane analyse vermeldt ook een odds ratio voor varenicline versus bupropion van 1,66 (95% CI: 1,28 tot 2,16), gebaseerd op de studies van Gonzales, Jorenby en Nides. In deze drie studies valt het lage succespercentage van bupropion op (resp. 16,1%, 14,6% en 6,3%). Op grond van de Cochrane review van Hughes kan voor bupropion een succespercentage van 17,2% worden aangehouden. Voor placebo zijn percentage stoppers in de studies van Gonzales en Jorenby (resp. 8,4 en 10,3%) wel in overeenstemming met gegevens uit de literatuur (circa 10%), maar in de studie van Nides wordt ook hier een laag percentage (4,9%) gerapporteerd. Een verklaring voor deze verschillen wordt in de publicaties niet gegeven. Aan de Cochrane review van Cahill mag daarom niet te veel gewicht worden gegeven.”

In de meest recente update van de Cochrane analyse van Cahill (2012) is het effect van uitsluiting van de studie van Nides (2006) onderzocht; het relatieve risico bleef statistisch significant (1,47 [95% BI 1,17-1,83]).

Preventie terugval:

In een studie van Tonstad is naar het effect op de terugval gekeken; het succespercentage bij het doorgebruiken van varenicline bleek statistisch significant hoger dan na het staken na 12 weken (RR 1,18 [95%BI=1,03-1,39]). Echter bij de uiteindelijke follow-up fase (week 37-52) was het verschil niet meer significant. Meer goed opgezette studies zijn nodig om het uiteindelijke effect van varenicline ter preventie van terugval bij stoppen met roken vast te stellen. In de meta-analyse van Hajek werd bij pooling van 5 studies met verlengd gebruik van bupropion geen significant effect gezien (RR 1,17% [BI= 0,99-1,39]).

Overige bronnen

In de NHG-Standaard Stoppen met roken uit 2007 wordt het gebruik van varenicline nog niet aanbevolen omdat het middel op dat moment alleen was onderzocht bij gezonde proefpersonen en omdat de effecten op de lange termijn nog onduidelijk waren (zie NHG-Standaard Stoppen met roken). In een addendum bij deze NHG-standaard door **Wiersma 2011** wordt geconcludeerd dat er nog onvoldoende gegevens waren om een duidelijke voorkeur voor bupropion, nortriptyline of varenicline uit te spreken.

In 2009 is **herziene CBO richtlijn tabaksverslaving** gepubliceerd. In 2008 was hiervoor de literatuursearch afgesloten; latere literatuur is niet in deze richtlijn meegenomen. Voor nicotinevervangers, bupropion en nortriptyline zijn de NNT berekend. Deze zijn gebaseerd op de verschillende Cochrane reviews. Op basis van 111 studies met nicotinevervangers komt men op een risicoratio (RR) van 1,58 (95%-BI: 1,50-1,66). De NNT van nicotinevervangers bij 12 maanden (soms 6) follow-up is ongeveer 6 (de NNT van placebo is ongeveer 10). Voor bupropion resulteert de samenvatting van 31 onderzoeken in een RR t.o.v. placebo van 1,94 (95%-BI: 1,72-2,19). De NNT na 12 maanden follow-up is 11. Samenvatting van de afzonderlijke resultaten van zes onderzoeken met minimaal zes maanden abstinentedata met nortriptyline, resulteert in een OR van 2,34 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,6-3,4) en een NNT van 10; 95%-BI: 7-18). Voor varenicline was de risk ratio t.o.v placebo voor abstinentie na ≥ 6 maanden 2.33 (95% BI: 1.95-2.80). Op basis van de Cochrane analyse wordt in de CBO richtlijn geconcludeerd dat het aannemelijk is dat varenicline een effectiever middel is om te stoppen dan bupropion. Volgens de CBO richtlijn zijn er echter geen goede argumenten om ook de voorkeur te geven aan varenicline.

Aanbevelingen CBO richtlijn:

Eerste keus met betrekking tot farmacotherapeutische ondersteuning: Aan alle rokers die meer dan tien sigaretten per dag roken en een stoppoging overwegen, dient het gebruik van een van de nicotinevervangende middelen hierbij in overweging te worden gegeven. Ook bij een tweede poging kunnen deze middelen worden geadviseerd.

Tweede keus met betrekking tot farmacotherapeutische ondersteuning: Aan alle rokers die meer dan tien sigaretten per dag roken en willen stoppen, en bij wie het gebruik van nicotinevervangende therapie niet (meer) in aanmerking komt, wordt het gebruik van bupropion, nortriptyline of varenicline in overweging gegeven.

Conclusie

Door de CFH was in haar advies eerder gesteld dat om tot een definitief oordeel te kunnen komen over de plaats van varenicline onderzoek noodzakelijk was naar het effect in de dagelijkse praktijk en op de langere termijn (> 1 jaar).

Nieuwe gegevens over gebruik van varenicline gedurende langere termijn (> 1 jaar) ontbreken; in alle studies met varenicline is de tabaksabstinentie maximaal 52 weken gevolgd. Echter ook voor bupropion en nortriptyline ontbreken deze gegevens.

Er zijn geen nieuwe vergelijkende studies van varenicline met bupropion. Uit de studie van Rigotti bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire aandoening en uit de studie van Tashkin bij patiënten met mild tot matig COPD blijkt dat varenicline werkzaam is bij deze patiëntengroepen. Succespercentages uit voor de Nederlandse situatie valide onderzoeken komen overeen met eerdere bevindingen.

Een van de bezwaren in de eerdere beoordeling was dat varenicline alleen was onderzocht bij gezonde en gemotiveerde rokers. De Commissie concludeert dat er nu ook gegevens zijn over de werkzaamheid van varenicline bij patiënten met COPD of een stabiele cardiovasculaire aandoening. In de eerdere beoordeling is gesteld dat de feitelijke toepasbaarheid van varenicline nog moet blijken omdat er alleen onderzoek was bij gezonde rokers en onderzoek bij grote patiëntengroepen ontbrak. Hoewel dit onderzoek nu wel beschikbaar is blijft onduidelijk wat de uiteindelijke toepasbaarheid is. Op basis van contra-indicaties en interacties uit de SmPC zou deze groter zijn dan bupropion en nortriptyline, echter gezien de onzekerheid over de cardiovasculaire en psychiatrische veiligheid is de toepasbaarheid nog onderwerp van discussie.

Hoewel aannemelijk is dat varenicline effectiever is als bupropion, moet voor een juiste plaatsbepaling ook de ongunstige effecten meegenomen worden.

Ongunstige effecten

SPC's

Volgens de SPC van varenicline is misselijkheid het meest gemelde ongewenste voorval (28,6%). Meestal doet de misselijkheid zich voor in het begin van de behandelingsperiode, is licht tot matig ernstig en leidt zelden tot de stopzetting van de behandeling. Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling wegens ongewenste effecten, is 11,4% voor varenicline (tegen 9,7 % met placebo). De meest voorkomende ongewenste effecten die leidden tot stopzetten van de behandeling (varenicline vs placebo): misselijkheid (2,7% vs. 0,6%), hoofdpijn (0,6 vs. 1,0%), slapeloosheid (1,3% vs. 1,2%) en abnormale dromen (0,2% vs. 0,2%).

In de SPC is geen poging ondernomen om een onderscheid te maken tussen ongewenste effecten door het geneesmiddel of die mogelijk te maken hebben met nicotine-ontwenning.

Onderwerp van veel discussie en publicaties zijn de cardiovasculaire veiligheid en het optreden van depressie en (neiging tot) zelfmoord van varenicline.

In onderstaande tabel zijn de psychische en cardiale bijwerkingen volgens de SPC's van varenicline, bupropion naast elkaar gezet.

	<i>Varenicline (SPC)</i>	<i>Bupropion (SPC)</i>	<i>Nortriptyline (SPC)</i>
Psychische stoornissen	Zeer vaak: abnormale dromen en slapeloosheid Soms: paniekaanval, bradyfrenie, abnormaal denken, stemmingswisselingen Frequentie onbekend: zelfmoordgedachten, depressie, psychose, hallucinaties, angst, agressief gedrag	Zeer vaak: slapeloosheid, depressie opwinding, angst Soms: verwardheid Zelden: geïrriteerdheid, vijandigheid, hallucinaties, depersonalisatie, abnormale dromen incl nachtmerries Zeer zelden: waanvoorstellingen, paranoïde gedrag, rusteloosheid, agressie Frequentie onbekend:	Vaak: verwardheid, Soms: hypomanie, manie, angst, slapeloosheid, nachtmerries. Zelden: delier (bij oudere patiënten), hallucinaties (bij schizofrene patiënten). Frequentie onbekend: zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag, agitatie, rusteloosheid,

		suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag, psychose	agressieve uitbarstingen, wanen, desoriëntatie
Hartaandoeningen	Soms: boezemfibrilleren Frequentie onbekend: hartinfarct	Soms: tachycardie Zelden: palpitaties	Zeer vaak: palpitaties, tachycardie. Vaak: atrioventriculair blok, bundeltakblok Zelden: aritmieën.

EPAR:

In de meest recente updates van de EPAR van varenicline is een aantal veiligheidsproblemen aan de orde geweest:

Update van 21-11-2011:

Hierin wordt aandacht geschonken aan de studie van Singh over de cardiale veiligheid. De CHMP concludeert dat vanwege een aantal methodologische beperkingen er geen harde conclusies uit deze studie getrokken kunnen worden. Wel moeten in de SPC de rubrieken Waarschuwingen en Bijwerkingen worden aangepast.

Update van 07-06-2011:

De CHMP is van mening dat de risico-batenverhouding van Champix positief blijft, maar geeft aan dat het veiligheidsprofiel nauwkeurig moet worden gemonitord omdat er een aantal veiligheidsproblemen zijn geïdentificeerd voor Champix, in het bijzonder neuropsychiatrische veranderingen (met name depressie, suïcide gerelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag), maar ook hart-en vaataandoeningen. Gezien de ernstige aard van de genoemde zaken, moet hun impact op de risico-batenverhouding voortdurend worden geëvalueerd. Zo heeft de CHMP geconcludeerd dat de vergunninghouder jaarlijkse PSUR's moet blijven voorleggen.

Op basis van het veiligheidsprofiel van Champix, dat het indienen van jaarlijkse PSUR's vereist, heeft de CHMP geconcludeerd dat de vergunninghouder over 5 jaar een additionele verlengingsaanvraag moet indienen.

Voor bupropion is geen EPAR beschikbaar omdat het via wederzijdse erkenning is geregistreerd. Ook van bupropion zijn er meldingen met depressie en zelfmoordneigingen, die ook hebben geleid tot een publicatie van het Lareb (bijgevoegd). Wel zijn de absolute aantallen -gelet op de tijdsperiode- lager als bij varenicline.

Publicaties:

Cardiovasculaire bijwerkingen

In augustus 2011 waarschuwt de FDA dat varenicline het risico van cardiovasculaire bijwerkingen kan verhogen bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening. Deze waarschuwing is gebaseerd op de studie van **Rigotti 2010**. In deze studie bij 714 rokende patiënten met een stabiele cardiovasculaire aandoening werden bepaalde cardiovasculaire bijwerkingen meer gezien dan bij placebo (zie tabel 3); volgens de FDA was de studie niet opgezet om om statistische verschillen in ongewenste effecten waar te nemen tussen beide studie-armen. Patiënten met recent myocardinfarct of in de anamnese, ernstig hartfalen (NYHA III of IV) en ongecontroleerde hypertensie waren uitgesloten van de studie. Hoewel de studieomvang en studieduur onvoldoende was om een definitieve conclusie te geven over de veiligheid van varenicline kwamen de auteurs tot de conclusie dat de betrouwbaarheidsintervallen aangeven dat een verschil tussen varenicline en placebo van >0,7% in cardiovasculaire sterfte en >5,0% in cardiovasculaire voorvallen onwaarschijnlijk is. Volgens het begeleidende editorial van Ockene is dan ook nog meer studie nodig voordat varenicline veilig kan worden voorgeschreven bij alle patiënten met coronaire hartziekten, met name bij ongecontroleerde hartziekte.

Tabel 3: cardiovasculaire bijwerkingen (Rigotti 2010)

	Varenicline N=353 (%)	Placebo N=350 (%)	Verskil in %	95% BI voor het verschil
Niet fataal myocardinfarct	7 (2.0)	3 (0.9)	1,1	-0.6 - 2.9
Noodzaak voor coronaire revascularisatie	8 (2.3)	3 (0.9)	1,4	-0.4 - 3.2
Ziekenhuisopname voor angina pectoris	8 (2.3)	8 (2.3)	-0,02	-2.2 - 2.2
perifere vasculaire aandoening (nieuwe aandoening of opname)	5 (1.4)	3 (0.9)	0,6	-1.5 - -0.3

In de meta-analyse van **Singh et al** zijn de gegevens van 14 RCT's met varenicline met in totaal 8216 rokende patiënten onderzocht op het optreden van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. Het betrof zowel patiënten met als zonder cardiovasculaire aandoeningen. Alleen studies waarin specifieke cardiovasculaire bijwerkingen werden gerapporteerd en waarin de aanbevolen dosering van 1 mg varenicline 2x/dag werd toegepast zijn meegenomen in de analyse. Voor de analyse werd de Peto odds ratio gebruikt. Het primaire eindpunt bestond uit cardiovasculaire incidenten (ischemie, aritmie, hartfalen, plotse dood of cardiovasculair gerelateerd overlijden); deze traden significant vaker op bij varenicline 52/4908 (1,06%) dan bij placebo 27/3308 (0,82%), odds ratio 1,72 [95%BI=1,09-2,71]). Opgemerkt wordt dat de incidentie van deze events laag was; 1,06% voor varenicline en 0,82% voor de placebo groep, hetgeen een absoluut verschil van 0,24% ofwel ca 1: 400 zou betekenen. Meer dan de helft van de gebeurtenissen trad op in de studie van Rigotti, waarin patiënten met een stabiele cardiovasculaire aandoening ook waren ingesloten. Er waren te weinig gegevens over het effect van varenicline op overlijden, zodat hierover geen verantwoorde uitspraak kon worden gedaan. In diverse ingezonden brieven en commentaren is gewezen op de methodologische beperkingen van de meta-analyse. Beperkingen waren o.a. het lage aantal events, hoge dropout placebogroep, het uitsluiten van studies zonder event. In de Cochrane analyse van Cahill (update 2012) wordt ook de keuze van de Peto odds ratio in plaats van een Mantel-Haenszel odds ratio bekritiseerd: met deze laatste zou net geen statistisch significant verschil worden behaald OR 1,56 [95% BI =0,99-2,44]. In diezelfde Cochrane analyse wordt op grond van bovenstaande gegevens geconcludeerd dat de incidentie van ernstige cardiovasculaire voorvallen nog onduidelijk is.

Recent is door **Prochaska** (2012) een meta-analyse uitgevoerd naar cardiovasculaire bijwerkingen bij gebruik van varenicline. In deze studie zijn 4 statistische analysemethoden met elkaar vergeleken. In de analyse zijn alleen voorvallen betrokken die plaats vonden tijdens en direct (binnen 30 dagen) na de behandeling met geneesmiddelen. De analyse omvatte 22 RCT's met in totaal 9.232 patiënten. Twee onderzoeken betroffen patiënten met een actieve cardiovasculaire aandoening, waarvan 1 niet gepubliceerde studie. In 11 studies waren patiënten ingesloten met een voorgeschiedenis van een hart- en vaatziekte, waaronder 1 niet gepubliceerde studie en 1 studie bij gehospitaliseerde patiënten. De frequentie van ernstige cardiovasculaire voorvallen was in de vareniclinegroep 0,63% (34/5431) en in de placebogroep 0,47% (18/3801). Het samengevatte risicoverschil gebaseerd op alle 22 onderzoeken was niet statistisch significant 0,27% [95% BI = -0,10 tot 0,63; p = 0,15] Ter vergelijking zijn ook 3 analyses gebaseerd op de 14 onderzoeken met tenminste één voorval uitgevoerd. Het relatieve risico was 1,40 [95%BI = 0,82 tot 2,39, p = 0,22], de Mantel-Haenszel odds ratio was 1,41, [95% BI = 0,82 tot 2,42, p = 0,22] en de Peto odds ratio was 1,58, [95% BI = 0,90 tot 2,76; p = 0,11]. Hoewel er sprake was van een licht verhoogd frequentie liet geen van de drie statistische methoden een statistisch significant verschil zien tussen varenicline en placebo. Bij het commentaar bij deze analyse is veel discussie wat de beste analysemethode is; deze is van grote invloed of er wel of niet een effect gevonden wordt. Door de opzet van de analyse is slechts een gedeelte van de in de studies beschreven voorvallen meegenomen; niet duidelijk waar per studie de afkappunten lagen. De gemiddelde vervolgduur was 16 weken, hetgeen voor de bestudering van veiligheidsaspecten een beperkte tijd is.

Door **Harrison-Woolrych** (2012) zijn de resultaten beschreven van een observationele prospectieve cohortstudie uitgevoerd in kader van het Intensive Medicines Monitoring

Programme. Alle patiënten met een voorschrift voor varenicline tussen april 2007 en november 2010 in Nieuw-Zeeland zijn geïncludeerd. Er zijn 172 cardiovasculaire voorvallen gemeld. Hiervan was er in 48 gevallen sprake van myocardiale ischemie, (waaronder 12 myocardinfarcten en 8 gevallen van angina pectoris). Verder waren er 50 hypotensieve voorvallen en 27 voorvallen van dysritmie gemeld, waarvan 2 resulterend in plotselinge dood. Volgens de auteurs zijn verdere onderzoeken nodig met cardiovasculaire voorvallen als primaire eindparameter.

Door de European Medicines Agency (EMA) is in juli 2011 geconcludeerd dat het licht verhoogde risico op cardiovasculaire bijwerkingen in deze meta-analyse niet zwaarder weegt dan de voordelen van varenicline bij stoppen met roken. Wel moet de SPC op dit punt worden aangepast.

“In een studie bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire ziekte (CVZ) werden bepaalde cardiovasculaire voorvallen vaker gemeld bij patiënten die met CHAMPIX werden behandeld (zie rubriek 5.1). Patiënten die CHAMPIX gebruiken, dienen geïnstrueerd te worden hun arts te informeren over nieuwe of verergering van cardiovasculaire symptomen en dienen direct medische verzorging te zoeken indien zij klachten en symptomen van een myocardinfarct opmerken.”

Psychiatrische bijwerkingen

Door het bijwerkingenbulletin van de Australische registratieautoriteit Therapeutic Goods Administration is gemeld dat tot mei 2010 er 1025 meldingen van vermoedelijke bijwerkingen met varenicline zijn binnengekomen, waarvan 691 (67%) psychiatrische symptomen zoals depressie, agitatie, angst, stemmingswisseling en agressie. Er waren 206 melding van (poging tot) zelfdoding, waarvan 15 geslaagd.

Bij het LAREB zijn tot april 2011 gemeld: 13 meldingen van depressie, 23 van zelfmoordgedachten en 4 zelfmoordpogingen, waarvan 1 geslaagd.

Door **Moore 2011** zijn uit de FDA Adverse Event Reporting System (AERS) database de meldingen van serieuze bijwerkingen met varenicline, bupropion en nicotinevervangende medicatie geselecteerd in de periode 1998- september 2010. Er werd gebruik gemaakt van een gecombineerd eindpunt: suïcide, zelfverwonding of depressie. De belangrijkste uitkomstparameter was voor elk geneesmiddel het aantal meldingen van suïcide/zelfverwonding/depressie ten opzichte van andere ernstige ongewenste effecten. Meldingen met gecombineerd gebruik van middelen met een waarschuwing voor psychiatrische effecten in de SPC zijn niet meegenomen in de analyse. Als vergelijkingsgroep zijn de meldingen van 3 veel voorgeschreven antibiotica meegenomen.

Varenicline laat ten opzichte van nicotine vervangende therapie een disproportioneel risico zien: OR 8.4 (95% BI 6.8–10.4). De odds ratio voor bupropion was ook verhoogd maar kleiner dan voor varenicline: OR 2.9 (95% BI 2.3–3.7). Bij vergelijking van varenicline met bupropion was de odds ratio 2.9 (95%BI 2.5–3.4). De resultaten waren vergelijkbaar indien suïcide, zelfverwonding of depressie apart werden geanalyseerd.

Bij vergelijking met de antibiotica controle groep, was de OR verhoogd voor alle 3 stoppen met roken behandelingen zij het wel in verschillende mate:

varenicline OR 36.6 (95%BI 27.5–48.9), bupropion OR 12.5 (95%BI 9.1–17.2); nicotine vervangers OR 4.3 (95%BI 3.1–6.2).

Hoewel varenicline maar 4 jaar van de bijna 13 jaar studie periode in de handel is, is het gebruik gerelateerd met een disproportioneel deel van het totale aantal gemelde ernstige bijwerkingen in de stoppen met roken populatie: 9,575 van de 13,243 meldingen (72%). Voor de belangrijkste uitkomstparameter suïcide/zelfverwonding/depressie zijn 3,249 meldingen geïdentificeerd waarvan 2,925 (90%) voor varenicline, 229 (7%) voor bupropion, and 95 (3%) voor nicotinevervangers. Het aantal uitgevoerde zelfmoorden werd in 272/295 (92%) van de stoppen met roken gevallen in verband gebracht met varenicline, in 19 gevallen met bupropion (6%) en in 4 gevallen met nicotinevervangers (1%). De resultaten zijn vergelijkbaar voor zelfmoordpogingen met 323/381 (85%) van alle meldingen voor varenicline, 56 gevallen (15%) voor bupropion, en 2 gevallen (1%) voor nicotinevervangers.

Zowel met bupropion als met varenicline kan er sprake zijn van onderrapporteren: voor bupropion omdat het alleen is meegenomen indien duidelijk was dat het voor stoppen met roken werd toegepast; varenicline omdat het in de VS maar 4 jaar van de bijna 13 jaar studie periode in de handel is.

Gunnell 2009 heeft in een cohort studie de onderzocht of varenicline een verhoogd risico is op zelfmoord of suïcidaal gedrag vergeleken met bupropion en nicotine vervangende middelen. Gebruik werd gemaakt van data uit de UK General Practice Research Database (GPRD). Het primaire eindpunt was fatale en niet-fatale zelfverwonding. In de onderzoeksperiode van 1-9-2006 t/m 31-5-2008 werden 166 gevallen van niet fatale zelfverwonding, 2 zelfmoorden en 37 gevallen van suïcidale gedachten geïdentificeerd. Voor varenicline werd ten opzichte van bupropion een verhoogd risico gezien (hazard ratio respectievelijk 1.12 (0.67-1.88)) en 1.17 (0.59-2.32); volgens de auteurs een zeer zwak bewijs. Grote beperking van dit onderzoek is het gebrek aan power, waardoor zoals de auteurs zelf ook aangeven een halvering of verdubbeling van het risico niet kan worden uitgesloten.

Naar aanleiding van de PMS meldingen zijn op verzoek van de FDA zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd naar een mogelijke samenhang van varenicline met psychiatrische bijwerkingen. Door het Centrum voor medicatieveiligheid van het Ministerie van Veteranenzaken en het Farmacovigilantiecentrum van het Ministerie van Defensie zijn retrospectieve cohortonderzoeken uitgevoerd. Deze onderzoeken zijn echter niet gepubliceerd en zijn ook slechts beperkt beschreven op de FDA website en zijn daarom niet verder meegenomen bij de beoordeling. Beide studies hadden een aantal tekortkomingen in de studie-opzet. Zo zijn alleen voorvallen meegenomen die tot ziekenhuisopname leidden, en waren de aantallen patiënten onvoldoende om zeldzame bijwerkingen te detecteren. De FDA concludeert dan ook dat hoewel deze studies geen verhoogd risico in neuropsychiatrische voorvallen leidend tot ziekenhuisopname lieten zien dit een mogelijk verhoogd risico van andere neuropsychiatrische bijwerkingen niet uitsluit. Wel gaven de onderzoeken geen aanleiding voor de FDA om de bestaande waarschuwingen aan te passen.

Door **Tonstad 2010** is een meta-analyse uitgevoerd naar het optreden van psychiatrische bijwerkingen tijdens gebruik van varenicline bij patiënten zonder een psychiatrische voorgeschiedenis in 10 gepubliceerde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken. Doel van de analyse was om te onderzoeken of de ongewenste psychiatrische effecten als suïcidale gedachten veroorzaakt werden door varenicline of juist door de onttrekking van nicotine en niet om te onderzoeken of varenicline veilig kan worden toegepast bij psychiatrische patiënten. Behalve van een statistisch significante toename van slaapproblemen, was er bij gebruik van varenicline geen sprake van een statistisch significante toename van psychiatrische bijwerkingen, zoals angst en depressie. Grote beperking van deze analyse is dat patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis in de studies waren uitgesloten, ook waren 9 van de 10 niet opgezet om ongewenste effecten te onderzoeken.

In Nieuw Zeeland zijn in een observationele prospectieve cohortstudie door **Harrison-Woolrich 2011** alle patiënten met een voorschrift voor varenicline in de periode 1-4-2007 t/m 31-3-2008 geïncludeerd. Uitkomstparameter was het voorkomen van psychiatrische bijwerkingen in het gehele cohort (3415 patiënten) en in de respondergroep (die de vragenlijst retourneerden) (1310 patiënten). 56 (4,3%) patiënten in de respondergroep rapporteerden slaapproblemen en nachtmerries, 39 (2,98%) depressie symptomen. Er was 1 zelfmoord, 2 zelfmoordpogingen en 3 psychotische reacties. In het totale cohort waren er 6 (0,18%) gevallen van zelfverwonding (1 fatale, 5 niet fatale).

Inmiddels hebben deze gegevens geleid tot aanpassing van de SPC van varenicline:

'Neuropsychiatrische symptomen

Veranderingen in gedrag of denken, angst, psychose, stemmingswisselingen, agressief gedrag, depressie, zelfmoordgedachten en -gedrag en zelfmoordpogingen zijn gemeld uit postmarketingervaring bij patiënten die proberen te stoppen met roken met behulp van CHAMPIX. Niet alle patiënten waren gestopt met roken op het moment dat de symptomen

begonnen en niet bij alle patiënten was een vooraf bestaande psychiatrische aandoening vastgesteld. Artsen dienen alert te zijn op het mogelijke optreden van significante symptomen van depressie bij patiënten die proberen te stoppen met roken en dienen hun patiënten dienovereenkomstig te informeren. Het gebruik van CHAMPIX dient onmiddellijk gestopt te worden als agitatie, gedeprimeerde stemming of veranderingen in gedrag of denken die de arts, de patiënt, familieleden of zorgverleners zorgen baren, worden waargenomen of als de patiënt zelfmoordgedachten of suïcidaal gedrag ontwikkelt. Bij veel postmarketinggevallen werd gemeld dat de symptomen verdwenen na het staken van varenicline, hoewel in sommige gevallen de symptomen aanhielden; daarom dient voortdurende follow-up te worden gegeven totdat de symptomen verdwijnen.

Gedeprimeerde stemming, zelden gepaard gaand met zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging, kan een symptoom van nicotine-onttrekking zijn. Daarnaast is stoppen met roken, met of zonder farmacotherapie, in verband gebracht met verergering van een onderliggende psychiatrische aandoening (bijv. depressie).'

Conclusie

Het is nog onduidelijk of gebruik van varenicline kan leiden tot van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. Vooralsnog kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten. Wat betreft het optreden van neuropsychiatrische veranderingen (met name depressie, suïcide gerelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag) werd door Moore een duidelijk verhoogd risico gezien, in andere onderzoeken slechts een licht verhoogd risico. Of dit te maken heeft met de onderzoeksperiode is niet duidelijk. Probleem is voornamelijk moet worden afgegaan op postmarketing meldingen met alle methodologische bezwaren van die RCT's die zijn opgezet om ongewenste effecten te onderzoeken ontbreken. Een verdere beperking is dat patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis in de beschikbare studies naar werkzaamheid waren uitgesloten.

Voor de FDA en de CHMP gaven genoemde bijwerkingen nog geen aanleiding om de balans werkzaamheid/veiligheid te herzien. Wel zijn er waarschuwingen in de SmPC opgenomen. Ook de CFH concludeert dat vanwege de geconstateerde veiligheidsproblemen, in het bijzonder neuropsychiatrische veranderingen (met name depressie, suïcide gerelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag), maar ook bij hart- en vaataandoeningen voorzichtigheid is geboden in ieder geval bij het toepassen bij risicogroepen. Monitoring wordt bij deze patienten aanbevolen.

Eindconclusie

In de eerdere beoordeling uit 2007 is geconcludeerd dat indien bij het stoppen met roken farmacologische ondersteuning gewenst is (ook na een eerdere stoppoging) de voorkeur uitgaat naar nicotinevervangende middelen, waarmee veel ervaring bestaat, relatief weinig bijwerkingen hebben en zijn breed toepasbaar zijn. Wanneer nicotinevervangende middelen niet (meer) in aanmerking komen, kon het gebruik van bupropion of nortriptyline, worden overwogen. Varenicline kwam als derde optie in aanmerking na nicotinevervangende middelen komt, omdat het alleen was onderzocht bij gezonde en gemotiveerde rokers. Aangeven werd dat om een definitief oordeel te kunnen geven over de plaats van varenicline onderzoek noodzakelijk naar het effect in de dagelijkse praktijk en op de langere termijn (> 1 jaar) was. Aan een gedeelte van bezwaren in deze eerdere beoordeling (dat varenicline alleen was onderzocht bij gezonde en gemotiveerde rokers) is nu voldaan; er zijn nu ook gegevens zijn over de werkzaamheid van varenicline bij patiënten met COPD of een stabiele cardiovasculaire aandoening.

Er zijn geen nieuwe direct vergelijkende studies van varenicline ten opzichte van bupropion. Alle recente meta-analyses zijn gebaseerd op de bekende en al eerder beoordeelde vergelijkende studies. Hoewel aannemelijk is dat varenicline effectiever is als bupropion, moet voor de juiste plaats bepaling ook de ongunstige effecten meegenomen worden. In de postmarketing periode zijn er een aantal veiligheidsproblemen geconstateerd. Het is nog onduidelijk of gebruik van varenicline kan leiden tot ernstige cardiovasculaire bijwerkingen. Vooralsnog kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten. Daarnaast is in postmarketing onderzoek een verhoogd risico gezien op het optreden van

neuropsychiatrische veranderingen (met name depressie, suïcide gerelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag). Inmiddels is wel de SPC op deze punten aangepast. Vanwege de opgetreden veiligheidsproblemen zijn, in het bijzonder neuropsychiatrische veranderingen (met name depressie, suïcide gerelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag), maar ook hart- en vaataandoeningen beveelt de CHMP aan het veiligheidsprofiel van varenicline nauwkeurig te monitoren.

De Commissie concludeert dat bij stoppen met roken de voorkeur uitgaat naar nicotinevervangende middelen omdat deze relatief weinig bijwerkingen hebben, er veel ervaring mee is en breed toepasbaar zijn. Wanneer deze middelen niet (meer) in aanmerking komen, kan het gebruik van bupropion, nortriptyline of varenicline worden overwogen. Het is aannemelijk dat varenicline effectiever is dan bupropion. Echter, gebruik van varenicline is geassocieerd met een mogelijk verhoogd risico van neuropsychiatrische en cardiovasculaire bijwerkingen. Bij risicogroepen is goede monitoring geboden. Op basis van de beschikbare literatuur en in overeenstemming met de SmPC's wordt voorzichtigheid aanbevolen en moet bij het gebruik van varenicline worden gelet op neuropsychiatrische veranderingen (met name depressie, suïcide gerelateerde gebeurtenissen en agressief gedrag) en cardiovasculaire voorvallen. Dit alles tezamen leidt tot de conclusie dat er onvoldoende redenen zijn om aan varenicline de voorkeur te geven boven bupropion en nortriptyline. Bovendien moet rekening worden gehouden met het feit dat er een grote variatie bestaat in typen rokers die een stoppoging ondernemen. Het is daarom aan de behandelaar om, rekening houdend met deze variatie, een keuze te maken uit de beschikbare middelen die na de nicotinevervangers in aanmerking komen.

De Commissie heeft het volgende herziene CFH-advies voor varenicline vastgesteld:

CFH-advies varenicline:

Wanneer bij het stoppen met roken farmacologische ondersteuning gewenst is (ook na een eerdere stoppoging), gaat de voorkeur uit naar nicotinevervangende middelen. Hiermee bestaat veel ervaring, deze middelen hebben relatief weinig bijwerkingen en zijn breed toepasbaar. Wanneer nicotinevervangende middelen niet (meer) in aanmerking komen, kan het gebruik van bupropion, nortriptyline of varenicline worden overwogen. Varenicline is weliswaar effectiever dan bupropion, maar het is geassocieerd met een mogelijk verhoogd risico op cardiale en psychiatrische bijwerkingen (als depressie, zelfmoord(neigingen) en agressief gedrag); bij toepassen bij risicogroepen is goede monitoring geboden.

Literatuur

CBO. Richtlijn behandeling tabaksverslaving. Utrecht, 2009. www.diliguide.nl

Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD006103. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD006103. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD006103. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; Apr 18 (4): CD006103.
Eisenberg MJ, Fillion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179(2):135-44. Review. Erratum in: *CMAJ*. 2008; 179(8): 802.

EMA European Medicines Agency. Geraadpleegd februari 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000699/WC500025256.pdf

Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 47-55.

Gunnell D, Irvine D, Wise L, et al. Varenicline and suicidal behavior: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339: b3805. Commentaren: *BMJ* 2009; 339: b4360, *BMJ* 2009; 339: b4964 en *BMJ* 2009; 339: b4969.

Hajek P, Stead LF, West R, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003999.

Harrison-Woolrych, M; Maggo, S; Tan, M; et al. Cardiovascular Events in Patients taking Varenicline: A Case Series from Intensive Postmarketing Surveillance in New Zealand. [Drug Safety](#) 2012; 35: 33-43.

NHG-standaard Stoppen met roken. *Huisarts Wet* 2007; 50: 306-14.

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000031. Review.
Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD000031.

Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial; *JAMA* 2006; 296 (1): 56-63. Erratum in: *JAMA* 2006; 296 (11): 1355.

Nides M, Glover ED, Reus VI, et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav*. 2008; 32: 664-75.

Ockene I, Salmoirago-Blotcher E. Varenicline for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2010; 121(2): 188-90.

Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; May 4;344 (e2856)

Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221-9.

Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000146.

Tashkin DP, Rennard S, et al. Effects of Varenicline on Smoking Cessation in Mild-to-Moderate COPD: A Randomized Controlled Trial. *Chest* 2010; Epub ahead of print.

Tonstad S, Davies S, Flammer M, et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33(4):289-301.

Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.

Tran K, Asakawa K, Cimon K, et al. Pharmacologic-based strategies for smoking cessation: clinical and cost-effectiveness analyses. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); September 2010 (Technology report no. 130).

Wiersma Tj, Chavannes NH. Addendum bij de NHG-Standaard Stoppen met roken. Varenicline voortaan ook bruikbaar bij stoppen met roken. *Huisarts Wet* 2011; 54: 156-157.