

Effectiviteit van rookstopinterventies bij COPD-patiënten

Referentie

Wei X., Guo K., Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022;136:104362. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104362

Duiding

Hedwig Boudrez, klinisch-psycholoog, tabacoloog, UZGent.

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de meest effectieve medicamenteuze, gedragsmatige of gecombineerde interventie om bij COPD-patiënten rookstop te bereiken?

Achtergrond

In 2019 bedroeg de wereldwijde prevalentie van COPD 11,7 tot 15,8% en was het de derde doodsoorzaak, verantwoordelijk voor 3,3 miljoen overlijdens per jaar (1,2). In België schatte men de prevalentie van zelf gerapporteerde COPD in 2014 op 4,0% bij personen ouder dan 15 jaar (3). Roken is, hoewel niet de enige, toch de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van COPD en is verantwoordelijk voor 90% van de prevalentie en de mortaliteit als gevolg van COPD (4,5). Stoppen met roken verbetert zowel de respiratoire klachten als de mortaliteit (5,6). COPD-patiënten kenmerken zich onder meer door een hoge mate van angst en depressie, wat de therapeutische compliance voor een rookstopinterventie kan belemmeren (7). In 2014 bespraken we in Minerva een RCT die het belang aantoonde van gedragsinterventies door een team van huisarts, assistent en verpleegkundige gedurende 2 jaar voor het slagen van rookstop zonder bijkomende medicamenteuze ondersteuning bij COPD-patiënten (8,9). Een systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration toonde aan dat men bij COPD-patiënten meer rookstop kan bereiken met een combinatie van farmaca en psychologische ondersteuning (10). Sedert deze publicaties werden nieuwe RCT's uitgevoerd die mogelijk de verworven bevindingen kunnen beïnvloeden en/of bijsturen.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerk meta-analyse (11)

Geraadpleegde bronnen

- Pubmed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, VIP, Chinese Biomedical Databases; tot 1 september 2021
- WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinical Trials.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die de effectiviteit van medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor rookstop vergelijken, zowel onderling als ten opzichte van placebo of gebruikelijke zorg, op vlak van het aantal COPD-patiënten dat stopt met roken op het einde van de behandeling
- exclusiecriteria: alleen abstracts of studies met onvolledige gegevens (zoals studieprotocollen
- uiteindelijke inclusie van 23 studies met farmacologische (varenicline, bupropion, nortriptyline, nicotinesubstitutie), niet-medicamenteuze (cognitieve gedragstherapie, counseling) of gecombineerde rookstopinterventies.

Bestudeerde populatie

- 13 480 COPD-patiënten met tabaksverslaving bewezen op basis van een CO-concentratie ≥ 10 ppm in de uitgeademde lucht (N=14) of een cotinine-concentratie ≥ 60 ng/ml in de urine (N=2) of vastgesteld op basis van zelfrapportage (N=7)
- de gemiddelde leeftijd was >50 jaar; de gemiddelde consumptie bedroeg >20 sigaretten/dag; in de meeste studies werden patiënten met comorbiditeit uitgesloten.

Uitkomstmeting

- rookstop, in de meeste studies gedefinieerd als 0 gerapporteerde sigaretten/dag en een CO-concentratie ≤ 10 ppm
- ongewenste effecten
- random effects model
- resultaten uitgedrukt in odds ratio met 95% BI
- surface under the cumulative ranking-curve (SUCRA) (12).

Resultaten

- men vergeleek 13 verschillende interventies (8 monotherapieën en 5 combinatietherapieën), in 23 directe en 55 indirecte vergelijkingen
- in vergelijking met gebruikelijke zorg bereikte men meer rookstop met varenicline (OR 13,02 met 95% BI van 5,18 tot 13,74), nicotinesubstitutie (OR 31,59 met 95% BI van 9,72 tot 102,70), cognitieve gedragstherapie + nicotinesubstitutie (OR 28,48 met 95% BI van 4,94 tot 164,04), cognitieve gedragstherapie + bupropion (OR 6,15 met 95% BI van 3,04 tot 12,41), cognitieve gedragstherapie alleen (OR 5,95 met 95% BI van 2,05 tot 17,34)
- SUCRA rangschikte de 13 interventies als volgt: cognitieve gedragstherapie + bupropion (85%), counseling + varenicline (82%), varenicline (73,5%), cognitieve gedragstherapie + nicotinesubstitutie (63,2%), cognitieve gedragstherapie (61,3%), bupropion (51%), nortryptiline (47,7%), counseling + bupropion (35,9%), counseling + nicotinesubstitutie (35,3%), placebo (34,8%), nicotinesubstitutie (33,1%), counseling (32,7%), usual care (13,8%)
- slechts 4 studies rapporteerden over ongewenste effecten: versus placebo werden meer klachten gerapporteerd van droge mond en insomnia bij gebruik van bupropion (OR 1,84 met 95% BI van 1,22 tot 2,77) en meer fysieke ongemakken met varenicline (OR 1,49 met 95% BI van 1,02 tot 2,19).

Besluit van de auteurs

De verkregen resultaten tonen aan dat een combinatie van farmacotherapie en gedragstherapie de sterkste interventie is om rookstop bij COPD-patiënten te bereiken. Onderzoekers zouden meer moeten focussen op de veiligheid van farmacologische interventies. Bovendien moeten er meer studies van hoge kwaliteit uitgevoerd worden om de bewijskracht van verschillende interventies voor rookstop te onderzoeken.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Financiering van de studie

National Natural Science Foundation of China, the Fundamental Research Funds for the Central Universities, the Gansu Special Project of Soft Science.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze netwerk meta-analyse vertoont een aantal sterke punten: een literatuurzoektocht in meerdere databanken en een selectie van studies door 2 onafhankelijke onderzoekers op basis van vooraf gedefinieerde in- en exclusiecriteria, een beoordeling van de methodologische kwaliteit op basis van de Cochrane tool voor RCT's door 2 onafhankelijke onderzoekers met een derde auteur bij onduidelijkheid, bepaling van de zekerheid van het bewijs voor alle vergelijkingen met het GRADE-systeem. Van de 23 studies vertoonden er 8 studies een hoog risico van bias wegens gebrekkige blinding en slechts 7 studies een laag risico van bias. De overige 8 studies hadden een onduidelijk risico van bias door onvoldoende informatie over randomisering en/of blinding. Samen met de mate van nauwkeurigheid van de resultaten (laag tot zeer laag in 10 directe vergelijkingen) vertaalt zich dat in een lage tot zeer lage GRADE voor 15 van de 23 directe vergelijkingen. Hoewel men tijdens de dataextractie een onderscheid maakte tussen continue abstinentie en puntprevalentie-abstinentie, wordt dit onderscheid niet overgenomen in de uitkomstmeting van de meta-analyse. Ook met de manier om abstinentie te meten (biochemisch of via zelfrapportering) houdt men verder geen rekening. De onderzoekers stellen de resultaten van de netwerk meta-analyse voor aan de hand van een grafisch netwerk en een matrixtabel. Ze gebruiken de cumulatieve ranking curve (SUCRA) om de effectiviteit van de behandelingen te vergelijken. Deze laatste heeft echter belangrijke methodologische tekortkomingen die we in een apart artikel bespreken (12). Tot slot stellen we een slordigheid vast bij de voorstelling van de studiegroep. De tekst vermeldt namelijk een inclusie van 13 480 rokers terwijl de som van het aantal deelnemers in een overzichtstabel van 23 studies 13 560 deelnemers bevat.

Bespreking van de resultaten

De resultaten van deze netwerk meta-analyse tonen aan dat een combinatie van gedragstherapie en farmacotherapie superieur is ten opzichte van monotherapie. Dat bevestigt het resultaat van een eerdere systematische review van de Cochrane Collaboration (10). Andere resultaten staan echter haaks op vroeger onderzoek. Zo bleek men ten opzichte van gebruikelijke zorg minder rookstop te bereiken met varenicline (OR van 13,02 met 95% BI van 5,18 tot 32,74) dan met nicotinesubsstitutie (OR van 31,59 met 95% BI van 9,72 tot 102,70). Nicotinesubsstitutie zou 2,4 keer efficiënter zijn dan varenicline. Dat staat haaks op eerder wetenschappelijk onderzoek (13,14). Mogelijk heeft deze tegenstrijdigheid te maken met onnauwkeurigheid van de resultaten (brede betrouwbaarheidsintervallen die mekaar overlappen) of met een belangrijke heterogeniteit van de 'gebruikelijke zorg' waarmee men vergeleek.

Op basis van de SUCRA zou cognitieve gedragstherapie + bupropion er als beste therapie uitkomen. Daarnaast levert SUCRA vaak merkwaardige resultaten op. Zo geeft men bupropion als monotherapie een hogere ranking (51%) dan bupropion + counseling (35,9%), wat indruist tegen eerder onderzoek (10). Ook staat placebo (34,8%) hoger gerangschikt dan nicotinesubsstitutie (33,1%), wat zou betekenen dat placebo effectiever is dan nicotinesubsstitutie. Eigenaardig is ook dat varenicline als monotherapie beter scoort dan bupropion. In combinatie met cognitieve gedragstherapie scoort bupropion dan blijkbaar weer beter dan varenicline + counseling, wat we moeilijk kunnen verklaren. Wegens belangrijke klinische heterogeniteit in studiepopulatie (we weten zelfs niet of het om lichte, matige of ernstige COPD gaat), in interventieparameters (duur, opvolging, ...) en in uitkomstmeting (zelf gerapporteerde rookstop of biochemisch bepaald), alsook wegens een belangrijke inconsistentie tussen directe en indirecte vergelijkingen mogen we uit deze resultaten echter geen conclusies trekken (12).

We kunnen ons ook afvragen in hoeverre het in dit thema opportuun is om studies ouder dan 30 jaar te combineren met recente(re) studies met nieuwe inzichten, zowel wat betreft de eigenschappen van de participanten als van de interventies. Een groot deel van de studies werd overigens uitgevoerd in China (9/23; 28% van alle participanten), met een zeer hoge rookprevalentie vooral onder de mannelijke bevolking.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk

De Europese Tobacco Cessation Guidelines for High-Risk Groups (TOB-G) bevelen de combinatie van intensieve counseling + farmacotherapie als de meest effectieve strategie aan voor de behandeling van rookstop bij COPD-patiënten (15).

Besluit van Minerva

Deze netwerk meta-analyse toont aan dat de combinatie van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling tot meer abstinentie leidt bij COPD-patiënten die roken en wensen te stoppen met roken. Op basis van deze analyse kunnen we echter niet bepalen welke combinatie het meest effectief is.

Referenties

1. Singh D, Agusti A, Ansueto A, et al., Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C. et al, GBD 2019 Disease and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Wijnant SA, Lahousse L, De Buyzere ML, et al. Prevalence of asthma and COPD and blood eosinophil count in a middle-aged Belgian population, *J Clin Med* 2019;8:1122. DOI: 10.3390/jcm8081122
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.
5. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking cessation. A report of the surgeon general. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2020.
6. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 GOLD report.
7. Volpato E, Toniolo S, Pagnini F, Banfi P. The relationship between anxiety, depression and treatment adherence in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Dis* 2021;16:2001-21. DOI: 10.2147/COPD.S313841
8. Chevalier P. Rookstop bij COPD-patiënten: effect van gedragsinterventies. *Minerva Duiding* 15/11/2014.
9. Lou P, Zhu Y, Chen P, et al. Supporting smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease with behavioral intervention: a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract* 2013;14:91. DOI: 10.1186/1471-2296-14-91
10. Van Eerd EA, Van der Meer RM, Van Schayck OC, Kotz D, et al Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD010744.pub2
11. Wei X., Guo K., Shang X, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022;136:104362. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2022.104362
12. Poelman T. Is de Surface Under the Cumulative Ranking-curve (SUCRA) een betrouwbare manier om de resultaten van een netwerk meta-analyse klinisch te interpreteren? *Minerva* 2023;22(4):83-6?
13. Guo K, Wang S, Shang X, et al The effect of varenicline and bupropion on smoking cessation: a network meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Addict Behav* 2022; 131:107329. DOI: 10.1016/j.addbeh.2022.107329
14. Guo K, Zhou L, Shang X, et al Varenicline and related interventions on smoking cessation: a systematic review and network analysis. *Drug Alcohol Depend* 2022;241:109672. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109672
15. Behrakis P. TOB-G: tobacco cessation guidelines for high risk populations. *Tob Prev Cessation* 2016;2(April Supplement):39. DOI: 10.18332/tpc/62428