

Bijwerkingen van varenicline in de dagelijkse praktijk. Een prospectieve, observationele cohortstudie

Ingrid Oosterhuis^{a*}, Linda Härmark^a en Eugène van Puijenbroek^{ab}

^a Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch.

^b Afdeling Farmacotherapie en Farmaceutische Zorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Correspondentie: i.oosterhuis@lareb.nl.

Kernpunten

- Misselijkheid, buikpijn en abnormale dromen zijn de meest voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van varenicline.
- Deze drie bijwerkingen waren geen reden om met het gebruik van varenicline te stoppen.
- De gemelde latentietijden van de meest gemelde bijwerkingen zijn 3 tot 7 dagen, maar voor depressieve stemming is deze 10 dagen.
- *Intensive monitoring* geeft goed inzicht in gebruik en bijwerkingen van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk.

Inleiding

Hoewel de meest voorkomende bijwerkingen bekend zijn wanneer geneesmiddelen op de markt komen, is weinig bekend over het gebruik in de dagelijkse praktijk. Hierbij kan gedacht worden aan het gebruik van geneesmiddelen in bepaalde patiëntenpopulaties, maar ook aan het optreden van bijwerkingen. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb is het kenniscentrum op het gebied van bijwerkingen, waar zowel zorgverleners als patiënten vermoede bijwerkingen kunnen melden. Deze kennis kan worden doorgegeven aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en in Europees verband aan het European Medicines Agency (EMA), die kunnen besluiten tot nader onderzoek, aanpassing van de bijsluiter of terugtrekking van het middel van de Nederlandse markt [1].

Met name bij nieuwe geneesmiddelen bestaat behoefte aan meer informatie over bijwerkingen, bijvoorbeeld wanneer ze optreden, hoe lang ze duren en wat patiënten doen als ze een bijwerking ervaren. Met Lareb Intensive Monitoring (LIM) verzamelt Lareb deze informatie op een prospectieve, observationele, niet-interventionele wijze [2]. De patiënt wordt geïncludeerd tijdens de eerste uitgifte in de apotheek. Met behulp van een aantal vragenlijsten wordt, aan de patiënt zelf, specifiek gevraagd naar gebruik en eventuele bijwerkingen. Met LIM kunnen alle gebruikers van een specifiek geneesmiddel worden geïncludeerd. Ook kunnen incidenties

ABSTRACT

Adverse effects of varenicline in daily practice. Prospective, observational cohort study

OBJECTIVE

To gain insight in the safety and the use of varenicline in daily practice with a focus on information about adverse drug reactions (ADRs).

DESIGN

Prospective, observational, non-interventional cohort study.

METHODS

The study population was defined as first-time users recruited through participating pharmacies between 1 December 2008 and 31 March 2012. Patients could sign up for the study on a dedicated website. Web-based questionnaires were sent after 1, 2 and 6 weeks, 3 months and 4 months after patients started to use varenicline. Questions were asked about drug use and ADRs. Information about the ADR, its seriousness and the action taken when experiencing an ADR was gathered.

RESULTS

A total of 1,418 patients signed up for the study. The response rates for the various questionnaires varied from 31.3 to 62.5%. 58.8% of the patients reported at least one ADR. The most frequently reported ADRs were nausea (30.8%), abdominal pain (11.2%) and abnormal dreaming (10.4%). Most patients did not stop taking varenicline when they experienced these three ADRs. The median latency times for ADRs reported more than 50 times were 3-7 days, with an exception for depressed mood, which had a latency time of 10 days.

CONCLUSION

This prospective cohort study has given insight into latency time and action taken with varenicline when ADRs occur during treatment with varenicline in daily practice. It confirms the ADR pattern detected prior to marketing of the drug.

Oosterhuis I, Härmark L, van Puijenbroek E. Bijwerkingen van varenicline in de dagelijkse praktijk. Een prospectieve, observationele cohortstudie. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1515.

Dit artikel is gebaseerd op een eerdere publicatie: Oosterhuis I, Härmark L, van Puijenbroek E. Experiences with the use of varenicline in daily practice in the Netherlands: a prospective, observational cohort study. *Drug Saf.* 2014 jun;37(6):449-57.

worden bepaald in de deelnemende groep gebruikers [1]. LIM bestaat naast het spontanemeldingsysteem voor bijwerkingen. Eerder zijn pregabalin [2] en duloxetine [3] gevolgd met

LIM. Momenteel worden de nieuwere antidiabetica, de orale antistollingsmiddelen en agomelatine gevolgd.

In 2008 is Lareb begonnen met het volgen van varenicline, destijds een betrekkelijk nieuw geneesmiddel met als indicatie stoppen met roken. Door de partieel-agonistische werking van varenicline op de $\alpha 4\beta 2$ -nicotinereceptor wordt de behoefte aan nicotine minder en het stoppen met roken makkelijker. In de eerste week, waarin de gebruiker nog rookt, wordt de dosering van varenicline verhoogd van 0,5 tot 1 mg. Op dag 8 stopt de gebruiker met roken en tot aan het einde van de kuur, meestal na drie maanden, wordt 2 mg varenicline per dag gebruikt [4]. Het LIM-onderzoek naar varenicline heeft tot doel meer inzicht te krijgen in de veiligheid en het gebruik van varenicline in de dagelijkse praktijk. Eerder berichtten wij over de uitkomsten van dit onderzoek in het *Pharmaceutisch Weekblad* [5]. In dit artikel wordt meer informatie gegeven over de aard van de bijwerkingen, over de latentietijden en over de duur van de bijwerkingen. Deze kennis over bijwerkingen van varenicline kan gebruikt worden om patiënten die starten met het gebruik van varenicline, meer advies op maat te geven over bijwerkingen.

Methoden

Een prospectieve, observationele cohortstudie werd uitgevoerd waarin gebruikers gevraagd werd om online enquêtes in te vullen op specifieke tijdstippen. De studiepopulatie bestond uit gebruikers van varenicline in de periode 1 december 2008 tot en met 31 maart 2012. Gebruikers konden meedoen indien ze de laatste twaalf maanden geen varenicline hadden gebruikt, waardoor de deelnemende apotheek een eerste-uitgiftesignaal zag in het apotheekstelsel. Op basis van dit eerste-uitgiftesignaal gaf de apotheek een informatiefolder over LIM mee, met hierop een code voor deelname aan het onderzoek via www.lim.lareb.nl. Gebruikers die geen internet hadden, en bij wie niemand in de kennissenkring een enquête in kon vullen, werden uitgesloten van deelname. Dit gold ook indien de startdatum van varenicline langer dan een maand geleden was.

Tijdens de aanmelding werd informatie gevraagd over gebruikerkenmerken zoals geslacht en geboortedatum, gebruik van varenicline (startdatum, dosis, indicatie) en comedicatie. Na aanmelding ontvingen gebruikers per email vijf vragenlijsten op 1 week, 2 weken, 6 weken, 3 maanden en 4 maanden na het starten met varenicline.

Tijdens het invullen van de verschillende vragenlijsten werd gevraagd of de gebruiker last had van bijwerkingen. Zo ja, dan werd gevraagd naar een korte omschrijving van de bijwerking, ernst, start- en stopdatum en of de gebruiker hersteld was van de bijwerking. Indien de gebruiker aangaf op dat moment nog niet hersteld te zijn, dan werd de genoemde bijwerking in de volgende vragenlijst opnieuw getoond met dezelfde vragen.

Aan gebruikers die gedurende de studieperiode met varenicline stopten, werd naar de reden gevraagd. Deze gebruikers werden niet meer voor de vervolgvragenlijsten

uitgenodigd. Deelnemers die een vragenlijst niet invulden kregen na vijf dagen een herinnering. Indien deze onbeantwoord bleef, werd de gebruiker opnieuw uitgenodigd voor de volgende vragenlijst.

Alle gegevens werden opgeslagen in een databank. De gemelde indicaties en bijwerkingen werden gecodeerd door een gekwalificeerde beoordelaar met behulp van terminologie in de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [6]. De gemelde comedicatie werd gecodeerd met behulp van de G-Standaard [7]. Indien een gebruiker een bijwerking ernstig vond en ook de beoordelaar deze als ernstig beschouwde aan de hand van de criteria van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) [8], werd de melding ook opgenomen in de nationale bijwerkingendatabank van Lareb.

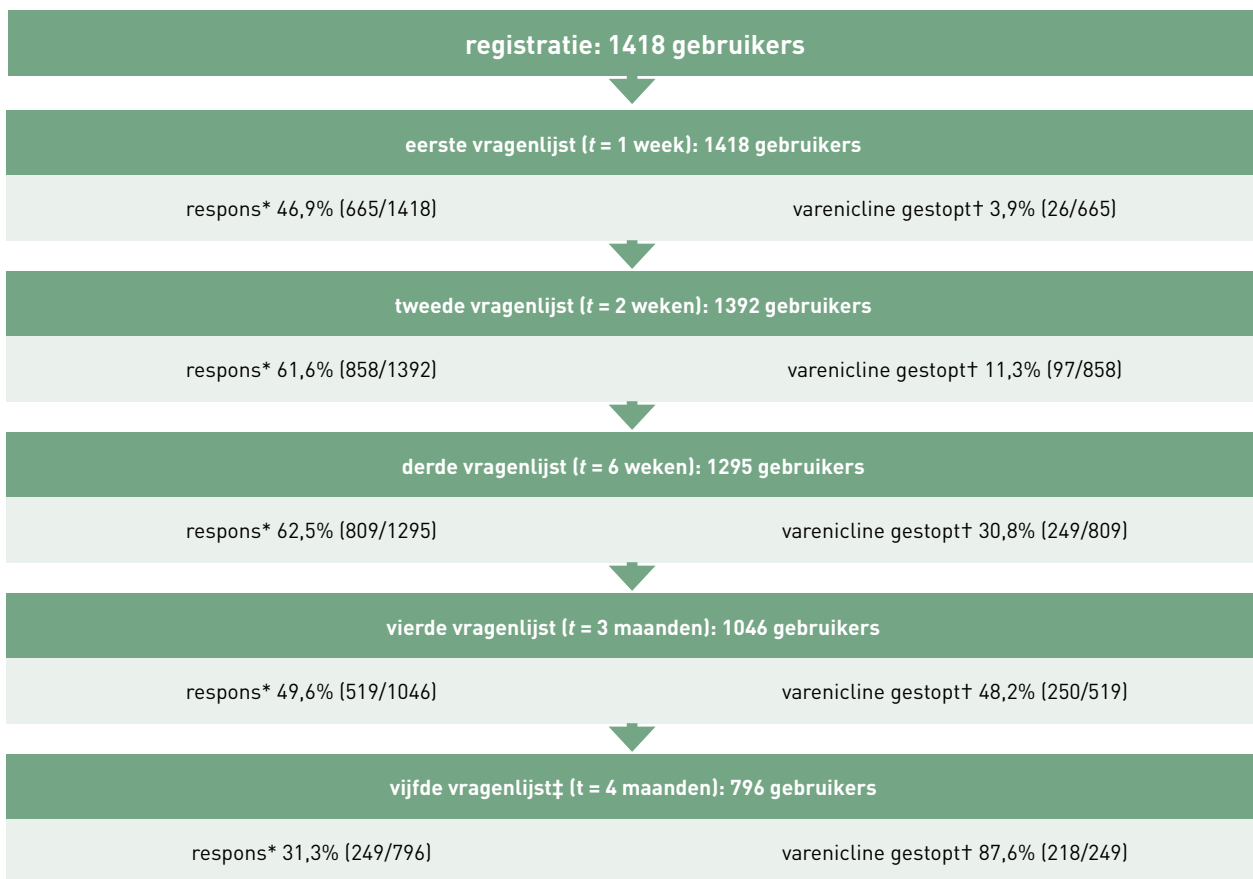
Om te onderzoeken of de studiepopulatie een weerspiegeling was van alle gebruikers van varenicline, werden de resultaten vergeleken met de gegevens van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) [9]. Leeftijd en geslacht werden vergeleken middels een chi-kwadraattoets voor geslacht en een t-toets voor leeftijd met statistische significantie op $P < 0,05$.

De respons en het aantal gebruikers die aangaven een bijwerking te hebben werden berekend. Indien een gebruiker meerdere malen dezelfde bijwerking meldde, werd dit als één bijwerking geteld bij de berekening van de incidentie van bijwerkingen. Per bijwerking werd gekeken of deze bekend was volgens de productinformatie (SmPC) van varenicline [4]. Bijwerkingen die niet bekend waren of mogelijk nieuwe informatie opleverden, werden individueel bekeken. De gemelde latentietijden werden berekend, alsmede het aantal gebruikers dat stopte met het gebruik van varenicline. Omdat de latentietijden niet normaal verdeeld waren werd de mediaan gebruikt. Het aantal gebruikers die een bijwerking meldden werd berekend per vragenlijst, en ook of gebruikers stopten met het gebruik van varenicline ten gevolge van een bijwerking. Ook werd bekeken of de gebruiker herstelde van de bijwerking na staken van varenicline.

Resultaten

Van 1 december 2008 tot en met 31 maart 2012 hebben 1418 gebruikers zich aangemeld voor deelname aan het vareniclineonderzoek. 1182 van hen (83,4%) vulden ten minste één vragenlijst in. Van de gebruikers die bij het uitsturen van de volgende vragenlijst nog steeds varenicline gebruikten werd de respons berekend; deze was 46,9%, 61,6%, 62,5%, 49,6% en 31,3% van de eerste tot en met de vijfde vragenlijst (figuur 1).

De meerderheid van de deelnemers was vrouw ($n = 860$, 60,6%). De gemiddelde leeftijd was 49,7 jaar (standaarddeviatie [SD] = 10,6; spreiding 15-87). Eén gebruiker was jonger dan 18 jaar. 98,3% van de deelnemers gebruikten varenicline om te stoppen met roken; alle andere genoemde indicaties waren gerelateerd aan de negatieve invloed van roken op de gezondheid.

Figuur 1 Respons per vragenlijst

* De respons is berekend over het aantal deelnemende gebruikers voor de desbetreffende vragenlijst.

† Het aantal gebruikers dat gestopt is met varenicline is berekend als percentage van het aantal gebruikers dat de vragenlijst heeft ingevuld. Wanneer een gebruiker gestopt is met varenicline, werd hij niet meer uitgenodigd voor een volgende vragenlijst, waardoor het totaal aantal deelnemers afloopt in de tijd.

‡ De vijfde vragenlijst is verstuurd één maand na de standaard behandelduur met varenicline van drie maanden.

De deelnemers hadden een rookverleden van gemiddeld 31 jaar (SD = 11,3, spreiding 1-65) en rookten gemiddeld 22 sigaretten per dag (SD = 8,9, spreiding 2-76). Bijna de helft van de deelnemers (47,6%) gebruikte comedicaatie zoals sympathicomimetica (13,3%), protonpompremmers (11,9%) en statines (11,3%).

De SFK registreerde 155.024 eerste uitgaven voor varenicline tijdens de inclusieperiode voor LIM op basis van gemiddeld 94,5% deelnemende apotheken. In deze populatie was 51,1% vrouw met een gemiddelde leeftijd van 48,4 jaar.

Via de vragenlijsten gaf 58,5% van de deelnemers (n = 834) aan ten minste één bijwerking te hebben. In totaal werden 2271 verschillende bijwerkingen gemeld. De meest gemelde bijwerkingen waren misselijkheid (30,8%), buikpijn (11,2%) en abnormaal dromen (10,4%), welke alle beschreven worden in de officiële productinformatie van varenicline [4] (tabel 1). Tijdens het onderzoek werd geen onttrekkingsbijwerking gemeld.

Nadere analyse van individuele meldingen leverde geen informatie op waarover het CBG moest worden ingelicht.

Ernstige bijwerkingen werden driemaal gemeld. Tweemaal werd depressie gemeld, waarbij eenmaal sprake was van een zelfmoordpoging. De man in kwestie had een medische voorgeschiedenis van stemmingsproblemen en depressie en herstelde na staken van varenicline. De andere melding betrof een vrouw; zij was bij het invullen van de enquête herstellende na staken. De derde ernstige melding betrof een vrouw met pijn op de borst met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. In het ziekenhuis kreeg ze een sublinguale spray. Deze vrouw was bij het invullen van de enquête nog niet hersteld na staken.

De latentietijden van de gemelde bijwerkingen lagen tussen 3 en 7 dagen (tabel 1), met uitzondering van depressieve stemming (10 dagen). De bijwerkingen hielden aan tijdens het gebruik van varenicline en gingen over na het stoppen van varenicline: gebruikers gaven aan dat ze hersteld of herstellende waren bij het invullen van de volgende

Tabel 1 Bijwerkingen die vaker dan vijftig maal gemeld zijn*

Gemelde bijwerking	Incidentie meldingen	Incidentie volgens SmPC (%)	Latentietijd (dagen)	
			mediaan	spreiding
Misselijkheid	30,8% (n = 437)	28,6	4	0-88
Buikpijn	11,2% (n = 159)	0,001-0,01	7	0-83
Abnormale dromen	10,4% (n = 147)	> 10	5	0-46
Hoofdpijn	9,9% (n = 141)	> 10	4	0-49
Slaapstoornissen	8,3% (n = 118)	0,1-1	6,5	0-77
Duizeligheid	7,4% (n = 105)	1-10	4	0-76
Vermoeidheid	7,3% (n = 104)	1-10	3	0-64
Depressieve stemming	5,5% (n = 78)	0,1-1	10	2-81
Slapeloosheid	5,3% (n = 75)	> 10	5	0-46
Flatulentie	4,2% (n = 59)	1-10	6	0-32
Constipatie	3,7% (n = 53)	> 10	7	0-35
Droge mond	3,7% (n = 52)	0,01-0,1	3	0-29

* Gebruikers die vaker dezelfde bijwerking meldden in meerdere enquêtes werden eenmaal geteld.
SmPC: Summary of Product Characteristics.

Tabel 2 De actie met varenicline wanneer gebruikers last hadden van misselijkheid, buikpijn of abnormale dromen, en het herstel van de bijwerking afhankelijk van het wel/niet stoppen van varenicline

	Misselijkheid	Buikpijn	Abnormale dromen
Actie wanneer gebruikers last hebben van een bijwerking*†			
Geen actie	49% (n = 319)	56% (n = 98)	59% (n = 107)
Dosisverlaging na raadplegen arts/apotheker	7% (n = 44)	11% (n = 20)	8% (n = 15)
Gestopt na raadplegen arts/apotheker	5% (n = 35)	4% (n = 7)	4% (n = 8)
Dosisverlaging op eigen initiatief	9% (n = 59)	6% (n = 10)	7% (n = 12)
Gestopt op eigen initiatief	13% (n = 81)	9% (n = 15)	13% (n = 24)
Andere acties	17% (n = 107)	14% (n = 25)	8% (n = 14)
Totaal aantal antwoorden	645	175	180
Beloop van de bijwerking na het stoppen van varenicline*†			
Hersteld	42% (n = 90)	40% (n = 2)	49% (n = 35)
Herstellende	18% (n = 39)	40% (n = 2)	18% (n = 13)
Niet hersteld	28% (n = 60)	20% (n = 1)	28% (n = 20)
Onbekend	12% (n = 26)	0% (n = 0)	6% (n = 4)
Beloop van de bijwerking bij voortgezet gebruik van varenicline*†			
Hersteld	20% (n = 100)	27% (n = 7)	18% (n = 27)
Herstellende	30% (n = 155)	42% (n = 11)	24% (n = 36)
Niet hersteld	48% (n = 247)	31% (n = 8)	58% (n = 88)
Onbekend	2% (n = 8)	0% (n = 0)	1% (n = 1)

* Omdat niet alle gebruikers alle vragen hadden ingevuld kan het aantal gebruikers per vraag variëren.

† Omdat meerdere antwoorden mogelijk waren, kan het weergegeven aantal het totaal aantal gebruikers overstijgen.

vragenlijst. Het optreden van de drie frequentste bijwerkingen was voor de meeste gebruikers geen reden tot stoppen met varenicline (tabel 2). Voor de drie meest voorkomende bijwerkingen – misselijkheid, buikpijn en abnormale dromen – ondernam 49%, 56% respectievelijk 59% geen actie zoals stoppen of dosisverlaging van varenicline. Vooral bij misselijkheid en buikpijn bleek dat deze klachten (50% respectievelijk 69%) verminderden of verdwenen bij voortgezet gebruik. 20% tot 28% van de gebruikers herstelden niet van de bijwerking gedurende het gebruik van varenicline. Wanneer varenicline wel gestopt werd, was de meerderheid van de gebruikers hersteld of herstellende ten tijde van het invullen van de volgende vragenlijst (60% voor misselijkheid, 80% voor buikpijn en 67% voor abnormale dromen).

In totaal stopten 622 gebruikers (43,9%) met varenicline tijdens de voorgeschreven behandelduur van drie maanden. Als gebruikers stopten, was dit bij 42% vanwege bijwerkingen (meerdere antwoorden mogelijk). Andere redenen om met varenicline te stoppen waren het succesvol stoppen met roken (22%), het niet werken van varenicline (5%) en andere redenen (40%). De percentages gebruikers die stopten met varenicline vanwege bijwerkingen waren in de opeenvolgende enquêtes 81%, 43%, 49%, 32% en 17%.

Beschouwing

De resultaten van dit onderzoek geven inzicht in het optreden van mogelijke bijwerkingen en in het gebruik van varenicline in de dagelijkse praktijk. Voor zover ons bekend is dit de eerste studie die prospectief gegevens rechtstreeks van gebruikers verzamelde sinds varenicline op de markt is.

De LIM-populatie verschilde significant van de populatie achter de gegevens van de SFK. Deze had een lager percentage vrouwen (51,1%) en was jonger (48,4 jaar) dan de studiepopulatie (statistisch significant met $P = 0,013$ voor leeftijd en $P < 0,001$ voor geslacht). Maar omdat het verschil in de gemiddelde leeftijd 1,3 jaar bedraagt is dit waarschijnlijk niet klinisch relevant. Wat betreft geslacht was het verschil groter: 60,6% (LIM) versus 51,1% (SFK) waren vrouw. Wellicht doen vrouwen eerder aan studies mee. Dit komt overeen met het melden van bijwerkingen bij spontane rapportage: 62% van alle melders bij Lareb is vrouw [10].

Ook in vergelijking met gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) [11] zijn er verschillen in rookduur (CBS 15-20 jaar versus LIM 31 jaar) en aantal sigaretten per dag (CBS 12 sigaretten per dag, met 30% meer dan 20 sigaretten per dag, versus LIM 22 sigaretten per dag). Het is waarschijnlijk dat de gebruikers in de LIM-studie zware rokers zijn die de conventionele methoden om te stoppen met roken al hadden geprobeerd.

Altruïsme is het belangrijkste motief van gebruikers voor deelname aan *intensive monitoring* [12]. Wanneer gebruikers zich eenmaal hebben aangemeld voor LIM, is de respons hoog (83,4%) en vergelijkbaar met eerdere LIM-studies (pregabaline 76,5% [2] en duloxetine 76,1% [3]). De respons was het hoogst voor de vragenlijsten die

1 en 6 weken na de start met varenicline worden ingevuld; ook stopten de meeste gebruikers hier met varenicline vanwege een bijwerking. Het is te verwachten dat patiënten die een bijwerking ervaren meer geneigd zijn de vragenlijsten in te vullen.

De meeste gerapporteerde bijwerkingen hadden een mediane latentietijd van 3-7 dagen. Onttrekkingsverschijnselen bij het stoppen met roken starten meestal binnen drie dagen na het stoppen met roken en duren ongeveer 3-4 weken [13]. Omdat de gemelde latentietijd vóór het stoppen met roken op dag 7 ligt, is het aannemelijk dat de gerapporteerde symptomen bijwerkingen zijn. Het feit dat de gemelde bijwerkingen niet verdwijnen tijdens de behandeling met varenicline en dat gebruikers herstellende of hersteld zijn na het stoppen van varenicline, versterkt deze hypothese.

In 2008 werd varenicline geassocieerd met het optreden van depressie en suïcidale gedachten, waarna de SmPC hiervoor werd aangepast [14]. In deze studie werden ook psychiatrische bijwerkingen gemeld, maar de incidenties waren lager dan de incidenties die in de SmPC genoemd worden [4] met uitzondering van depressieve stemming.

Omdat tijdens *intensive monitoring* wordt gevraagd naar informatie over bijwerkingen op specifieke tijdsintervallen, komt andere informatie beschikbaar dan bij spontane rapportagesystemen, omdat daarbij de bijwerking reeds is opgetreden. Doordat gebruikers op elk tijdstip mogelijke bijwerkingen aangeven wordt *recall bias* geminimaliseerd.

Lareb Intensive Monitoring gebruikt patiënten als bron van informatie. Dit heeft voor- en nadelen. De apothekers spelen een faciliterende rol door het meegeven van de informatiefolder. Maar doordat niet bekend is hoeveel apotheken actief deelnemen en hoeveel patiënten daadwerkelijk ervoor kiezen om mee te doen, is niet te zeggen welk percentage en welk type patiënten ervoor heeft gekozen mee te doen aan dit onderzoek. Het is daarom mogelijk dat de studiepopulatie niet een waarheidsgetrouwe afspiegeling is van de patiënten die varenicline gebruiken. Selectie-bias kan niet worden uitgesloten. Ook is niet duidelijk of patiënten zelf een goede causaliteitsrelatie kunnen leggen tussen de opgetreden klachten en het gebruik van varenicline. Wel kan contact worden opgenomen met de arts indien de patiënt hier toestemming voor gegeven heeft.

Dit is de eerste prospectieve cohortstudie in Nederland die is gericht op het gebruik van varenicline in de dagelijkse praktijk, waarbij gegevens rechtstreeks van patiënten verzameld werden. Bij de start van Lareb Intensive Monitoring in 2006 was het systeem vooral gericht op het opsporen van onbekende bijwerkingen. Deze studie toont aan dat het intensief monitoren van geneesmiddelen ook heel waardevolle informatie oplevert over het gebruik van varenicline in de praktijk, zoals wannéer bijwerkingen optreden, of ze aanhouden en wat voor actie patiënten ondernemen die een bijwerking ervaren. Deze informatie kan worden gebruikt om meer advies op maat te geven aan patiënten die starten met het gebruik van varenicline.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Härmark L, van Grootheest K. Web-based intensive monitoring: from passive to active drug surveillance. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 jan;11(1):45-51.
- 2 Härmark L, van Puijenbroek E, Straus S, van Grootheest K. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. *Drug Saf.* 2011 mrt 1;34(3):221-31.
- 3 Härmark L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Intensive monitoring of duloxetine: results of a web-based intensive monitoring study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 feb;69(2):209-15.
- 4 Samenvatting van de productkenmerken Champix. Sandwich: Pfizer; 2011 jun 7. www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000699/WC500025251.pdf. Geraadpleegd 2014 aug 15.
- 5 Oosterhuis I, Härmark L. Stoppen met roken: varenicline relatief veilig. Eén op drie gebruikers meldt misselijkheid. *Pharm Weekbl.* 2013 mrt 15;148(11):14-5.
- 6 Medical Dictionary for Regulatory Activities. McLean: MedDRA MSSO. www.meddra.org/. Geraadpleegd 2014 mrt 28.
- 7 G-Standaard. Den Haag: Z-Index. www.z-index.nl/g-standaard. Geraadpleegd 2014 mrt 28.
- 8 Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals. Report of CIOMS Working Group IV. Genève: Council for International Organizations of Medical Sciences; 1998. www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf. Geraadpleegd 2013 nov 20.
- 9 Den Haag: Stichting Farmaceutische Kengetallen. www.sfk.nl/over-de-sfk. Geraadpleegd 2014 aug 15.
- 10 de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in the Netherlands: three years of experience. *Drug Saf.* 2008;31(6):515-24.
- 11 Otten F. Roker gemiddeld kwart eeuw aan sigaret. Den Haag/Heerlen: Centraal Bureau voor de Statistiek; 2003 jun 10. www.cbs.nl/nl-NL/menu/themas/gezondheid-welzijn/publicaties/artikelen/archief/2003/2003-1204-wm.htm. Geraadpleegd 2014 aug 15.
- 12 Härmark L, Lie-Kwie M, Berm L, de Gier H, van Grootheest K. Patients' motives for participating in active post-marketing surveillance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013 jan;22(1):70-6.
- 13 Chavannes NH, Kaper J, Frijling BD, et al. NHG-Standaard Stoppen met roken. *Huisarts Wet.* 2007;50(7):306-14. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-stoppen-met-roken>. Geraadpleegd 2014 aug 15.
- 14 Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ.* 2013 okt 11;347:f5704.