

KÜSIMUS

Kas kasutada nikotiinasendusravi või mitte midagi suitsetamisest loobumise määra tõstmiseks?	
POPULATION:	suitsetamisest loobumise määra tõstmiseks
INTERVENTION:	nikotiinasendusravi
COMPARISON:	mitte midagi
MAIN OUTCOMES:	Suitsetamisest loobumise määr; Suitsetamiset loobumise määr: nikotiinasendusplaaster (NAP); Suitsetamiset loobumise määr: nikotiinasendusplaaster; Suitsetamiset loobumise määr: närimiskumm; Suitsetamiset loobumise määr: närimiskumm; Suitsetamiset loobumise määr: suuõõnesprei; Raseduse lõpuks abstinentsi saavutanud naiste arv (rasedad naised); Suitsetamisest loobumise määr noorukitel (NAP + intensiivne individuaalnõustamine); Püsiv abstinents (2 nädalat) noorukitel: närimiskumm, plaaster või platseebo; Suitsetamiset loobumise määr noorukitel (NAP, ei saanud individuaalnõustamist); Raseduse lõpuks abstinentsi saavutanud naiste arv (rasedad naised); ainult platseebo-kontrollitud uuringud; Südamepekslemine või rindkerevalu; Suitsetamisest loobumise määr noorukitel (NAR plaaster);
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

HINNANG

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAJUTLUSED
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nikotiinasendusravi eesmärgiks on vähendada suitsetamisest loobumise katse ajal tekkivate füsioloogiliste ja psühholoogiliste võõrutusnähtude mõju, suurendades seeläbi abstinentsi saavutamise tõenäosust. Nikotiin metaboliseerub esmalt maksas, mis vähendab suukaudse nikotiinasendusvormi biosaadavust. Selle probleemi lahendamiseks ning enteralse ravimivormiga seotud kõrvaltoimete vähendamiseks kasutatakse erinevaid limaskestast või naha kaudu toimivaid vorme:	

(plaastrid, närimiskumm, pastillid, keelealused tabletid, inhalaator, pihusti)

Nikotiinasendusplaastritest eritub nikotiin aeglaselt, nende kasutamisel jäävad ära nikotiini kontsentratsiooni kiired tõusud ja langused. Nikotiini ühtlase kontsentratsiooni puhul kohaneb organism järjest madalama nikotiinitasemega. Muud tüüpi nikotiinasendusravimid toimivad kiiremini ja sobivad hästi nikotiininälga kustutamiseks tugeva nikotiinisõltuvusega patsientidel ravi alguse

Umbes 80% suitsetajatest alustab suitsetamisega noorukieas ning selles vanuses on sõltuvuse tekkerisk eriti kõrge. 10% noorukitest tekib sõltuvus juba kahel järjestikusel päeval sigaretsuitsu sissehingamisel, 50% areneb sõltuvus siis, kui suitsetatud sigarettide arv tõuseb kuni 7 tk kuus (GOLD 2016).

Järgnevalt on esitatud ravijuhendite soovitusel. Soovitused pärinevad kõrge AGREE hinnaguga ravijuhenditest.

1. US Preventive Services Task Force. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation. 2021 (1)

Convincing evidence that the benefit of behavioral interventions (including physician and nurse advice, individual and group counseling, and telephone and mobile phone–based interventions), alone or combined with pharmacotherapy, to increase achievement of tobacco smoking cessation in nonpregnant adults who smoke is substantial.

- Convincing evidence that the benefit of pharmacotherapy interventions, including nicotine replacement therapy (NRT), bupropion hydrochloride sustained-release (bupropion SR), and varenicline—with or without behavioral counseling interventions— to achieve tobacco smoking cessation in nonpregnant adults is substantial.
- Convincing evidence that using 2 types of NRT (fast-acting plus patch) moderately increases tobacco smoking cessation rates over using 1 type, and that addition of NRT to treatment with bupropion.

2. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. American Thoracic Society. JAMA. 2021 (2)

- For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we recommend varenicline over a nicotine patch (strong recommendation, moderate certainty in the estimated effects).
- For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we recommend varenicline over bupropion (strong

recommendation, moderate certainty in the estimated effects).

- For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we suggest varenicline plus a nicotine patch over varenicline alone (conditional recommendation, low certainty in the estimated effects).
- For tobacco-dependent adults in whom treatment is being initiated, we suggest varenicline over electronic cigarettes

In tobacco-dependent adults who are not ready to discontinue tobacco use, we recommend that clinicians begin treatment with varenicline rather than waiting until patients are ready to stop tobacco use.

3. US Preventive Services Task Force.

Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in **Children and Adolescents**: Recommendation Statement. (3)

◦ No medications are currently approved by the U.S. Food and Drug Administration for tobacco cessation in children and adolescents.

4. NICE 2018 (4)

- For adults, prescribe or provide varenicline, bupropion or NRT before they stop smoking
- Agree a quit date if NRT is prescribed. Ensure that the person has NRT ready to start the day before the quit date. [2018]
- Consider NRT for young people over 12 who are smoking and dependent on nicotine. If this is prescribed, offer it with behavioural support. [2018]

5. IPCRG (International Primary Care Respiratory Group) 2017 (5)

Consider prescribing drug treatment for tobacco dependence (e.g., nicotine replacement therapy, bupropion, varenicline) to people who

smoke 10 or more cigarettes per day, after consideration of contraindications and comorbidity.

NRT should not be combined with smoking. Its main effect is to reduce abstinence and help the patient through the first couple of months of craving.

Most patients use too low doses for too short a time. They should use a dose that takes away abstinence symptoms.

6. Guidelines for the Treatment of Smoking in Hospitalized Patients 2017 (6)

The use of any type of NRT, particularly chewing gum, lozenges, mouth sprays or patches, is highly recommended for hospitalized smokers. Prescription of these medications will help control any withdrawal symptoms and help the patient abstain from smoking during their hospital stay.

7. Smoking Cessation, Version 1.2016, NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (7)

- Combining pharmacologic therapy and behavior therapy is the most effective approach and leads to the best results for smoking cessation

- the two most effective pharmacotherapy agents are combination nicotine replacement therapy (NRT) and varenicline

8. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. 2018 (8)

Pharmacotherapy should be offered to every patient who is willing to accept it, with rare exceptions. It can also be started even in patients who are not ready to quit smoking immediately, because it can help motivate patients to reduce their smoking and increase the odds of them eventually making a quit attempt. Discussing and prescribing cessation medications is a critical role for clinicians. Prescriptions should be written even for over-the-counter medications because insurance plans might cover them, thereby reducing cost to the patient, reinforcing the importance of using the medication, and automatically documenting it in the patient's EHR.

9. European Network for Smoking and Tobacco Prevention. Guidelines for Treating Tobacco Dependence. 2018.(9)

Nicotine replacement therapies are available in transdermal form (patches), oral form (gum, lozenge, sublingual tablets, inhaler) and in some countries as nasal spray. Compared to the past, dosage is more adaptable, fixed dosing is rarely used and combinations of patch and oral NRT formulations are largely used to increase the dose of nicotine close to the level of nicotine received by cigarettes

Desirable Effects																																										
How substantial are the desirable anticipated effects?																																										
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED																																								
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	<table><tr><th rowspan="2">Tulemusnäitajad</th><th rowspan="2">Suhteline mõju (95% CI)</th><th colspan="3">Eeldatavad absoluutsed toimed* (95% CI)</th><th rowspan="2">Tõendusmaterjali kindlus (GRADE)</th><th rowspan="2">Mis juhtub</th></tr><tr><th>Ilma nikotiinasendusravi</th><th>Koos nikotiinasendusravi</th><th>Erinevus</th></tr><tr><td rowspan="2">Suitsetamisest loobumise määr järelkontroll: keskmine 6-12 kuud Nº osalejatest: 64640 (136 RCT-d)^{1,a}</td><td rowspan="2">suhteline risk (RR) 1.55 (1.49 kuni 1.61)</td><td colspan="3">Uuringu populatsioon</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕○ KESKMINE^b</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>10.5%</td><td>16.2% (15.6 kuni 16.8)</td><td>5.7% rohkem (5.1 rohkem kuni 6.4 rohkem)</td></tr><tr><td rowspan="2">Suitsetamiset loobumise määr: nikotiinasendusplaaster (NAP) järelkontroll: keskmine 12 kuud Nº osalejatest: 16050 (21 RCT-d)¹</td><td rowspan="2">suhteline risk (RR) 1.52 (1.34 kuni 1.74)</td><td colspan="3">Uuringu populatsioon</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ KÕRGE^c</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>9.4%</td><td>14.3% (12.6 kuni 16.4)</td><td>4.9% rohkem (3.2 rohkem kuni 7 rohkem)</td></tr><tr><td rowspan="2">Suitsetamiset loobumise määr: närimiskumm järelkontroll: keskmine 12 kuud Nº osalejatest: 13737 (32 RCT-d)¹</td><td rowspan="2">suhteline risk (RR) 1.43 (1.31 kuni 1.56)</td><td colspan="3">Uuringu populatsioon</td><td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ KÕRGE^d</td><td rowspan="2"></td></tr><tr><td>10.1%</td><td>14.5% (13.3 kuni 15.8)</td><td>4.4% rohkem (3.1 rohkem kuni 5.7 rohkem)</td></tr></table>	Tulemusnäitajad	Suhteline mõju (95% CI)	Eeldatavad absoluutsed toimed* (95% CI)			Tõendusmaterjali kindlus (GRADE)	Mis juhtub	Ilma nikotiinasendusravi	Koos nikotiinasendusravi	Erinevus	Suitsetamisest loobumise määr järelkontroll: keskmine 6-12 kuud Nº osalejatest: 64640 (136 RCT-d) ^{1,a}	suhteline risk (RR) 1.55 (1.49 kuni 1.61)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕○ KESKMINE ^b		10.5%	16.2% (15.6 kuni 16.8)	5.7% rohkem (5.1 rohkem kuni 6.4 rohkem)	Suitsetamiset loobumise määr: nikotiinasendusplaaster (NAP) järelkontroll: keskmine 12 kuud Nº osalejatest: 16050 (21 RCT-d) ¹	suhteline risk (RR) 1.52 (1.34 kuni 1.74)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE ^c		9.4%	14.3% (12.6 kuni 16.4)	4.9% rohkem (3.2 rohkem kuni 7 rohkem)	Suitsetamiset loobumise määr: närimiskumm järelkontroll: keskmine 12 kuud Nº osalejatest: 13737 (32 RCT-d) ¹	suhteline risk (RR) 1.43 (1.31 kuni 1.56)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE ^d		10.1%	14.5% (13.3 kuni 15.8)	4.4% rohkem (3.1 rohkem kuni 5.7 rohkem)	
	Tulemusnäitajad			Suhteline mõju (95% CI)	Eeldatavad absoluutsed toimed* (95% CI)				Tõendusmaterjali kindlus (GRADE)	Mis juhtub																																
		Ilma nikotiinasendusravi	Koos nikotiinasendusravi		Erinevus																																					
	Suitsetamisest loobumise määr järelkontroll: keskmine 6-12 kuud Nº osalejatest: 64640 (136 RCT-d) ^{1,a}	suhteline risk (RR) 1.55 (1.49 kuni 1.61)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕○ KESKMINE ^b																																				
			10.5%	16.2% (15.6 kuni 16.8)	5.7% rohkem (5.1 rohkem kuni 6.4 rohkem)																																					
	Suitsetamiset loobumise määr: nikotiinasendusplaaster (NAP) järelkontroll: keskmine 12 kuud Nº osalejatest: 16050 (21 RCT-d) ¹	suhteline risk (RR) 1.52 (1.34 kuni 1.74)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE ^c																																				
			9.4%	14.3% (12.6 kuni 16.4)	4.9% rohkem (3.2 rohkem kuni 7 rohkem)																																					
	Suitsetamiset loobumise määr: närimiskumm järelkontroll: keskmine 12 kuud Nº osalejatest: 13737 (32 RCT-d) ¹	suhteline risk (RR) 1.43 (1.31 kuni 1.56)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE ^d																																				
			10.1%	14.5% (13.3 kuni 15.8)	4.4% rohkem (3.1 rohkem kuni 5.7 rohkem)																																					

Raseduse lõpuks abstinentsi saavutanud naiste arv (rasedad naised) Nº osalejatest: 2129 (5 RCT-d) ¹	suhteline risk (RR) 1.32 (1.04 kuni 1.69)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KESKMINE ^e	
		9.4%	12.4% (9.8 kuni 15.9)	3.0% rohkem (0.4 rohkem kuni 6.5 rohkem)		
Suitsetamisest loobumise määr noorukitel (NAP + intensiivne individuaalnõustamine) järelkontroll: keskmine 6 kuud Nº osalejatest: 74 (1 RCT) ²	suhteline risk (RR) 5.29 (1.23 kuni 22.85)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	
		5.0%	26.5% (6.2 kuni 100)	21.5% rohkem (1.1 rohkem kuni 109.3 rohkem)		
Suitsetamist loobumise määr noorukitel: närimiskumm + intensiivne individuaalnõustamine järelkontroll: keskmine 6 kuud Nº osalejatest: 86 (1 RCT) ²	suhteline risk (RR) 3.48 (0.78 kuni 15.44)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	
		5.0%	17.4% (3.9 kuni 77.2)	12.4% rohkem (1.1 vähem kuni 72.2 rohkem)		
Suitsetamist loobumise määr noorukitel (NAP, ei saanud individuaalnõustamist) järelkontroll: keskmine 12 kuud Nº osalejatest: 265 (1 RCT) ³	suhteline risk (RR) 0.71 (0.25 kuni 1.99)	Uuringu populatsioon			⊕⊕⊕⊕ KESKMINE ^f	
		6.2%	4.4% (1.6 kuni 12.3)	1.8% vähem (4.7 vähem kuni 6.1 rohkem)		

- Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 2018.
 - Moolchan ET, Robinso ML, Ernst M, Cadet JL, Pickworth WB, Heishman SJ, et al. Safety and eEicacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. Pediatrics; 2005.
 - Scherphof CS, Van den Eijnden RJJM, Engels RCME, Vollebergh WAM. Long-term eEicacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: A randomized controlled trial. Drug and Alcohol Dependence; 2014.
- a. Metaanlüüsi kaasatud uuringutes hinnati järgmiste NRT vormide mõju: plaaster, närimiskumm, spreid, nikotiini inhaleerivad vormid, erinevate vormide kombinatsioonid
 - b. Kaasatud uuringutest kaheteistkümnes oli nihke risk madal, kolmekümne kuues uuringus esines kõrge nihke riks

vähemalt ühes domeenis ja ülejäänud uuringutes tõstis nihke riski puudulik randomiseerimise, pimendamise, uuringurühmadesse paigutamise strateegia kirjeldus või raposteerimine.

3. c. Heterogeensus =29.54%
4. d. Heterogeensus =35.24%
5. e. Nihke risk esineb suure uuringust väljalangenud patsientide arvu tõttu kahes uuringus ja pimendamise puudumise tõttu ühes uuringus.
6. f. Lai usaldusvahemik ja väga väike juhtumite (suitsetamist loobunute) arv

NAP=nikotiinasendusplaaster

NAR = nikotiinasendusravi

Tõendus baseerub ravijuhendite süstemaatilise otsinguga leitud ja kõrge AGGREE hinnangu saanud ravijuhenditele ja nendes sialduvale tõendusmaterjalile.

136 RCT andmeil tõstab nikotiinasendusravi suitsetamisest loobumise määra kuus kuud peale ravi alustamist koguni 55% (OR 1,55, 95% CI 1,49 - 1,61), NNT (*number needed to treat*) =18 (10).

Nikotiinasendusravi saanud patsientide rühmas loobus kuus kuud kestnud jälgimisperioodi lõpuks suitsetamisest 16,2% vs 10,5% kontrollrühmas.

Erinevad nikotiinasendusravi vormid näitasid kliinilist efektiivsust, tõstes abstinentsi määra nii 6 kuud kui ka 12 kuud peale ravi alustamist. Nii tõstsid nikotiinasendusplaastrid suitsetamisest loobumise tõenäosust 1,5 korda (21 RCT: RR 1,52 (95% CI 1,34 - 1,74), NNT=20). Veelgi suuremat efekti saavutati lühema jälgimisperioodi jooksul. Sarnast tulemust on saavutatud ka närimiskummi kasutamisega tehtud uuringutes (32 RCT: RR1,43 (95%CI 1, 31 - 1,56) (10).

Ühes uuringus (n=479) leiti, et suuõõnesprei kasutatuna suitunäga kustutamiseks (kuni 64x päevas) tõstab suitsetamisest loobumise määra rohkem kui kaks korda ehk 13,9% vs 5,6% kontrollrühmas (NNT =12)(12). Sprei rakendamist sellisel kujul võib piirata sage ravimi kasutamise vajadus ja sellest tingitud üledoseerimise oht.

Suitsetamisest loobumise määr rasedatel naistel

Rasedate naiste kaasamisega läbiviidud platseebo kontrolliga uuringutes (5 RCT) ei leitud NAR kindlat mõju abstinentsi määrale raseduse lõpuks (Rr 1,11, 95%CI 0,87 - 1,41) (13)

Hartman-Boyce 2018.aasta metaanalüüsi kaasati platseebo kontrolliga ja platseebo kontrollita kliinilised uuringud. Metaanalüüsi tulemusena leiti, et sekkumiserühmas loobus suitsetamisest raseduse lõpuks 3% rohkem naisi võrreldes kontrollrühmaga ning tegemist oli statistiliselt olulise leiuga (RR 1.32, 95%CI 1,04 - 1,69). Siiski näitas detailne analüüs, et NAR positiivne mõju avaldus ainult kahes platseebo kontrollita uuringus (kõrgem nihke risk) , mis põhjustas metaanalüüsi tulemuste heterogeensust ja laia usaldusvahemikku(10).

Kõik uuringutes osalenud naised said intensiivset nõustamist (regulaarsed kohtumised nõustajaga, psühhoteraapia jne)., seega nikotiinasendusravi võimalik positiivne mõju suitsetamisest loobumise määrale rasedatel naistel võib olla põhjustatud hoopis nõustamise ja psühhoteraapia mõjust.

Suitsetamist loobumise määr noorukitel

Moolchan jt 2005 juhuslikustatud uuringus võrreldi NAR-i plaaster ja närimiskumm platseeboga. Püsiv suitsetamisest loobumise määr (püsiv abstinents) kaks nädalat peale loobumispäeva oli kõrgem plaastrit kasutanud rühmas (6/34 ehk 17.7%) vs närimiskummi kasutanud rühmas (3/46 ehk 6.5%) või platseebot saanud rühmas (1/40 ehk 2.5%).

Tõendatuse astet langetab väike uuritavate arv ja väike juhtude (loobunute) arv kõigis kolmes uuringurühmas. (15).

Scherphof 2014. aasta uuringus ei leitud nikotiinasendusplaastrite olulist positiivset mõju noorukite suitsetamisest loobumise määrale (OR = 0.64, 95% CI = 0.21, 1.93) 12 kuud jälgimisperioodi järel (sülje kotiniini testi alusel), samas 6 kuu järel oli suitsetamisest loobunud patsientide arv suurem sekkumiserühmas (8,1% vs 5,5%, OR = 1.54, 95% CI = 0.57, 4.16).

	Erinevalt eelmisest uuringust said uuritavad ainult lühikest nõustamist uuringu sissejuhatusperioodil, st uuritavatel puudus järjepidev psühholoogiline tugi kogu uuringuperioodi jooksul(16). Suitsetamisest loobumise määr sõltuvalt NAR ravimiannusest Lindson jt 2019.aasta süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis leiti, et suurema nikotiini sisaldusega plaastri kasutamine tõstab suitsetamisest loobumise määra. 21 mg versus 14 mg (24-hour) (n=1537): RR 1.48 (95%CI 1.06 - 2.08). 25 mg versus 15 mg (16-hour)(n=33446: RR 1.19)95%CI 1.00 - 1.41). 42/44 mg versus 21/22 mg (24-hour) (n=51655): RR 1.09)95%CI 0.93- 1.29) (17) Suitsetamisest loobumise määr loobumiseelse NAP kasutamise puhul 9 RCT (n= 4395) andmeid haarav metaanalüüs näitas, et NAP kasutamine enne loobumiskatse sooritamist (sissejuhata teraapia) tõstab suitsetamisest loobumise määra 25% võrra (RR 1.25, 95% CI 1.08 to 1.44) I2 = 0% (17).	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Hartmann-Boyce 2018.aasta süstemaatilises ülevaates, mis haaaras 136 RCT andmeid, oli uuringutest väljalangenute protsent võrdne sekkumis ja kontrollrühmas. Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks uuringutes nimetati: luksumine, seedimishäired, valu alalõualuu piirkonnas. Transdermaalsete plaastrite kasutamisega uuringutes täheldati lokaalseid nahaärritusreaktsioone (kuni 54% uuritavatest), kuid need reaktsioonid ei viinud tavaliselt ravi katkestamiseni (10). Nikotiinini sisaldav suuõõnesprei või intranasaalseks kasutamiseks mõeldud spreid võib põhjustada lokaalset limaskesta ärritust, nt raporteeriti ühes uuringus kurguärritust, köhatamist ja põletustunnet neelu piirkonnas oluliselt sagedamini nikotiini inhaleeriva vormi saanute seas vs kontrollrühmas (Schneider 1996). Niansprei võib põhjustada nina limaskesta ärritust ja vesise sekreeti eritumise intensiivistumist. Suuõõnesprei põhjustas ühes uuringus kurguärritust ja köha (Tønnesen 2012). Nikotiini sublingvaalsed vormid põhjustasid uuritavatel luksumist, limaskesta ärritust, põletust ja kipitust suulimaskestal., kurguärritust, köha, huulte kuivust, suulimaskesta haavandeid (Wallstrom 1999). 15 RCT (n=11074) andmeil esines südamepekslemist või rindkerevalu sagedamini NAR saanud patsientidel vs kontrollrühmas (platseebo või mitte midagi): RR 1.88 (95%CI 1.37 - 2.57). Kokku esines südamepekslemist 2,5% uuritavatest NAR rühmas vs 1,5% kontrollrühmas. NAR kõrvalmõjud rasedatel Coleman 2015 süstemaatilise ülevaate ja ametaanalüüsi andmeil ei erinenud raseduse katkemise, surnult sündinud laste, enneaegselt sündinute, madala sünnikaaluga laste, pediaatrilise intensiivravi vajadus, keisrilõike vajadus, kaasasündinud kõrvalekallete esinemisrisk kahe rühma vahel (NAR saanud ja mittesaanud rasedad naised): Katkenud rasedus: RR 1.47 [0.45, 4.77] Surnult sündinud lapsed RR 1.24 [0.54, 2.84] Sünnikaal MD (mean difference) 100.54 [-20.84, 221.91]	
---	---	--

Madala sünnikaaluga lapsed (<2550 g) RR 0.74 [0.41, 1.34]

Neonataalne intensiivravi vajadus RR 0.90 [0.64, 1.27] (18)

Nikotiini annus

Ühes süstemaatilises ülevaates hinnati kõrvaltoimete esinemist sõltuvalt NAP-i nikotiini sisaldusest ja ravi pikkusest (17):

Süsteemsete kõrvaltoimete risk veidi kasvaa suurema nikotiinisaldusega NAP kasutamisel:

42/44 mg versus 21/22 mg (24-hour) (2RCT, n=1023), RR 5.01 [0.87, 28.82]

Suurema nikotiinisaldusega NAP puhul kasvas ka ravist oobunud patsientide arv:

42/44 mg versus 21/22 mg (2 RCT, n=554), RR 4.99 [1.60, 15.50]

Ravikuuri pikkus

Ravikuuri pikkust käsitlevad uuringud varieerusid suurel määral sekkumisperioodi pikkuse poolest, seega metaanalüüsi tegemine ei olnud võimalik. suure kliinilise heterogeensuse tõttu. Üksikuuringute analüüs ei tooniud välja kindlat ravikuuri pikkust, millega oleks saavutatud paremat toimet suitsetamisest loobumise määrale (17)

Loobumiseelne NAP kasutamine

Loobumiseelset teraapiat saanud rühmas esines 1RCT andmeil kaks korda sagedamini südamepekslemist 2.05, 95%CI 1.15 - 3.62)). Samuti esines selles rühmas oluliselt sagedamini iiveldust ja pearinglust ning ühel uuritaval (65 naine) seostati

	loobumiseelse NAP teraapia ägeda koronaarsündroomi juhtumiga (19). Teises uuringus ei erinenud ravi katkestanud patsientide arv olulisel määral kahe rühma vahel (0.33, 95% CI 0.01- 7.95) (20)	
--	---	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Tõendatuse aste suitsetamisest loobumise määra jaoks sõltumata nikotiinasendusravi viisist oli keskmine, v.a suuõõnesprei, mille puhul oli tõendatuse aste kõrge. Tõendusmaterjal baseerub 136 juhuslikustatud uuringu andmeil, uuringutesse kaasati kokku 64640 patsienti. Kaasatud uuringutest kaheteistkümnes oli nihke risk madal, kolmekümne kuues uuringus esines kõrge nihke riks vähemalt ühes domeenis ja ülejäänud uuringutes tõstis nihke riski puudulik randomiseerimise, pimendamise, uuringurühmadesse paigutamise strateegia kirjeldus või puudulik tulemuste raporteerimine. Uuritavad olid enamasti täiskasvanud inimesed vanuses 40 kuni 50, meeste ja naiste osakaal oli võrdne, suitsetatud sigarettide arv päevas vähemalt 15, suitsupäevade arv vähemalt 20 päeva kuus. Ainult kaks uuringut keskendusid nikotiinasendusravi mõju hindamisele noorukitel: - Moolchan jt 2005 (120 motiveeritud noorukit vanuses 13-17, jälgimisperiood kuus kuud, uuritavad said intensiivset individuaalnõustamist) (15). - Scherphof 2014 (265 motiveeritud noorukit vanuses 12-18, jälgimisperiood 12 kuud, uuritavad ei saanud järjepidevat nõustamist) (16). Noorukitega läbiviidud uuringud erinesid oluliselt sekkumise ning jälgimisperioodi poolest, metaanalüüsi ei tehtud.	

	Rasedate naiste kaasamisega läbi viidud platseebo kontrollitud uuringutes ei leitud NAP kindlat mõju abstinentsi määrale raseduse lõpuks, tegemist mõõduka tõendatuse astme tõendusega.	
--	---	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Teatud varieeruvus hinnangutes võib olla põhjustatud nikotiinasendusraviga kaasenvatest kõrvaltoimetest, mille intensiivsus sõltub omakorda valitud nikotiinasendusravi vormist (plaaster, närimiskumm jne). Patsiendiga koostöös sobiva nikotiinasendusvormi hoolikas valimine võib tõenäoliselt langetada ravimi kõrvaltoimete tõttu ravist loobunud patsientide arvu.	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Sekkumisega saadud kasu kaalub kahju üles.	
--	--	--

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	Nikotiinasendusravimitele puudub käesoleval ajal haigekassapoolne soodustus, seega raviga seotud kulu langeb täielikult patsiendi kanda. NICORETTE COOLBERRY SUUÕÕNESPRI 1MG 150 pihustust 18.73 NICORETTE FRESHFRUIT NÄRIMISKUMM 2MG N30 8.62 NICORETTE FRESHFRUIT NÄRIMISKUMM 4MG N30 8.62 NICORETTE INVISIPATCH TDP 10MG/16H N7 16.52 NICORETTE INVISIPATCH TDP 25MG/16H N7 16.52 Ühes uuringus (Hays 1999, n=636) võrreldi efektiivsust tasuta ja tasulise plaastrite kasutamisel ja ei leitud märkimisväärset erinevust kahe gruppide vahel suitsetamisest loobumise määra osas (RR 1.24, 95% CI 0.77 - 1.99) (21). Teises väikses uuringus (Hughes 1991, n=104) ei leitud täiendavat efekti tasuta jagatavast nÄrimiskummist võrreldes täieliku hinnaga	

	jagatava närimiskummiga (RR 2.70, 95% CI 0.89 kuni 8.20) (22). Tõendatuse aste antud uuringutes on väike, tingituna vähesest uuritavate arvust ja laiast usaldusvahemikust. Hays jt 1999 uuringus teatati sekkumise kardiaalsetest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimete osas ei esinenud erinevust tasulise ja tasuta ravimivormi vahel (RR 0,55, 95% CI 0,18 - 1,61) (17).	
--	---	--

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies		

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the	Süsteematises ülevaates (9 uuringut) hinnati kogukonnapõhiste suitsetamisest loobumise sekkumiste kulutõhusust. Tulemused näitasid, et need programmid on üldiselt kuluefektiivsed: suitsetamisest loobumise maksumus varieerus ligikaudu 5–2 040 dollarit. Kui võrreldi kombineeritud ravi, monoravi ja nikotiinasendusravi (NRT) kestust, siis tegelike hinnangute põhjal jäi ICER (täiendav kulutõhususe suhe) vahemikku 357 dollarit (2 nädalat kombineeritud ravi) kuni 3 131 dollarit (8 nädalat ainult plaastriga).	

comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies	Kõigi sekkumiste puhul, isegi konservatiivsete analüüside korral, oli kulu ühe suitsetamisest loobumise kohta alla 2 050 dollari või ICER alla 6 800 dollari. Võrreldes laialdaselt aktsepteeritud konservatiivse lävega 50 000 dollarit ühe kvaliteediga kohandatud eluaasta (QALY) kohta, olid kõik kogukonnapõhised sekkumised kulutõhusad (23). Süsteemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi alusel tehtud kuluefektiivsuse analüüs näitas, et südamehaiguse või kroonilise kopsuhaiguse tõttu hospitaliseeritud patsiendi osalemine suitsetamisest loobumise programmis (nõustamine hospitaliseerimise ajal+ toetavad kontaktid hospitaliseerimise järel + NAR vajadusel) on kõrgelt kuluefektiivne. NAR lisamine nõustamisele näitas suuremat efektiivsust võrreldes ainult nõustamisega (OR 1,47; 95% CI 0,92–2,35) (24). Modelleerimisuuring, mis hindas suitsetamisest loobumise nõustamise kulutõhusust müokardiinfarktiga haiglaravil olevate patsientide seas, näitas, et sekkumine võiks tuua 50 230 uut loobujat. Programmi maksumus oleks hinnanguliselt 27,3 miljonit dollarit ning see hoiaks ära 1 380 surmaga lõppenud ägedat müokardiinfarkti ja 7 860 surma. Kümne aasta jooksul säästaks see haiglaravi kuludes 22,1 miljonit dollarit, kuid suurendaks tervishoiukulusid 166,4 miljoni dollari võrra, peamiselt pikema eluea tõttu. Enneaegse surma vähenemine tooks kaasa tootlikkuskulude vähenemise 1,99 miljardi dollari võrra, samas kui mittemeditsiinilised kulud suureneksid 928 miljoni dollari võrra. Ühiskonna netoväärtus oleks positiivne – 894 miljonit dollarit. Programmi maksumus oleks 540 dollarit loobuja kohta ning kulutasuvus 5 050 dollarit kvaliteediga kohandatud eluaasta (QALY) kohta. Tulemused olid tundlikud mittefataalse AMI kasulikkuse, esinemissageduse ja farmakoteraapia mõju suhtes (25)	
--	--	--

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ● Varies ○ Don't know	Ühes jälgimisuuringus (n= 27 459) NAR alustamine kahe päeva jooksul peale hospitaliseerimist ei pikendanud hospitaliseerimise pikkust, surma riski ega korduva hospitaliseerimise riski südame isheemiatõvega patsientidel. Müokardiinfarktiga NAR saanud patsientide suremus ei olnud kõrgem võrreldes NAR mittesaanud patsientidega (2.1% vs 2.3%; $P=0.98$) (26). Rasedate puhul ei ole NAR efektiivsust veenvalt tõendatud.	Südamehaiged võiksid kasutada plaastrit, mitte spreid. Küll aga võivad NAR-ga kaasnevad kõrvaltoimed olla häirivamad kroonilise kardiovaskulaarhaigusega patsientidele.

Acceptability

Is the intervention acceptable to key interest-holders?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nikotiinasendusravi on tõenäoliselt aktsepteeritav ning suhteliselt hästi talutav raviviis. Walker 2011 (n=1410) juhuslikustatud uuringus leiti, et valikuvõimaluse pakkumine patsiendile esimesel ravinädalal ja seejärel ravi jätkamine valitud ravimivormiga (plaaster, närimiskumm, NAT inhaleeritav vorm, sublingvaane tablett või loseng) ei tõstnud suitsetamisest loobumise määra võrreldes nõustaja poolt valitud ravimivormiga (RR 1.28, 95% CI 0.90 - 1.83). Samuti ei esinenud gruppide vahel erinevust tüsiste või kõrvaltoimete osas (RR 1.04, 95% CI 0.72 to 1.50) (27) Ravi katkestamisi esines oluliselt rohkem intranasaalse spreid kasutajate rühmas võrreldes plaastrite kasutajatega (3.0% vs 0.9%). Ravikatkestusi esines oluliselt rohkem suurema raviannuse (42/44 mg plaastrid) rühmas vs väikema raviannuse (21/22 mg plaastrid) rühmas: 6.1% vs 1.1% (17)	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nikotiinasendusravi on võimalik Eestis rakendada nii perearstias, kui suitsetamisest loobumise kabinettides ja eriarstias. Hospitaliseeritud patsientide NAR ei ole Eestis laialt levinud ning erakorralise meditsiini osakondades ei tegeleta süsteemselt suitsetamisest loobumise nõustamisega.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. US Preventive Services Task Force, . Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation.2021.
2. American Thoracic Society, . Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults.JAMA; 2021.
3. US Preventive Services Task Force, . Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in Children and Adolescents: Recommendation Statement.2020.
4. NICE, . Stop smoking interventions and services.2018.
5. IPCRG, . Treating tobacco dependence: guidance for primary care on life-saving interventions. Position statement of the IPCRG.2017.
6. Jiménez Ruiz , CA, de Granda Orive, JI, Solano Reina, S, Riesco Miranda, JA, de Higes Martinez , E, Pascual Lledó , JF, Garcia Rueda , M, Lorza Blasco , JJ, Signes Costa-Miñana, J, Valencia Azcona, B, Villar Laguna , C,, Cristóbal Fernández , M,. Guidelines for the Treatment of Smoking in Hospitalized Patients..Arch Bronconeumol; 2017.
7. NCCN, . Smoking Cessation, Version 1.2016, Clinical Practice Guidelines in Oncology.2016.
8. ACC, . ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.2018.
9. European Network for Smoking and Tobacco Prevention , . Guidelines for Treating Tobacco Dependence.2018.
10. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC,Ye W,Bullen C,Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation.Cochrane Database of Systematic Reviews 2018; 2018.
11. Tonnesen P, Lauri,H,Perfekt,R,Mann,K,Batra,A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double blind trial.European Respiratory Journal; 2012.
12. Tonnesen P, Lauri H,Perfekt R,Mann K,Batra A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double blind trial.European Respiratory Journal; 2012.
13. Patnode CD, Henderson JT,Coppola EL,Melnikow J,Durbin S,Thomas RG. Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.JAMA; 2021.
14. Moolchan ET, Robinso,ML,Ernst,M,Cadet,JL,Pickworth,WB,Heishman,SJ,et,al. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction.Pediatrics; 2005.
15. Moolchan ET, Robinso ML,Ernst M,Cadet JL,Pickworth WB,Heishman SJ,et al. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction.Pediatrics; 2005.
16. Scherphof CS, Van den Eijnden RJM,Engels RCME,Vollebergh WAM. Long-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: A randomized controlled trial.Drug and Alcohol Dependence; 2014.
17. Lindson N, Chepkin SC,Ye W,Fanshawe TR,Bullen C,Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation.Cochrane Database Syst Rev; 2019.
18. Coleman T, Chamberlain C,Davey MA,Cooper SE,Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy.Cochrane Database of Systematic Review; 2015.
19. Investigators, The,Preloading. Effects on abstinence of nicotine patch treatment before quitting smoking: parallel, two arm, pragmatic randomised trial.BMJ; 2018.
20. Rose JE, Behm FM,Westman EC. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy.Experimental and Clinical Psychopharmacology; 1998.
21. Hays , JT, Croghan, IT, Wolter, TD, Schroeder , DR, Offord, KP, Nides, MA, Davidson, M, Hurt, RD. Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized, double-blind, placebo-controlled, and open label trials.Am J Public Health; 1999.
22. Hughes, JR, Wadland, WC, Fenwick, JW, Lewis, J, Bickel, WK. Effect of cost on the self-administration and efficacy of nicotine gum: a preliminary study.Preventive Medicine; 1991.
23. Reisinger, SA, Kamel, S,, Seiber, E, Klein, EG, Paskett, ED, Wewers, ME. Cost-Effectiveness of Community-Based Tobacco Dependence Treatment Interventions: Initial Findings of a Systematic Review.Prev Chronic Dis; 2019.
24. Rigotti, NA, Munafo, MR, Stead LF, LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review.Arch Intern Med; 2008.
25. Ladapo, JA, Jaffer , FA, Weinstein , MC, Froelicher, ES. Projected Cost-effectiveness of Smoking Cessation Interventions in Patients Hospitalized With Myocardial Infarction..Arch Intern Med; 2011.
26. Pack QR, Priya A,Lagu TC,Pekow PS,Atreya A,Rigotti NA,Lindenauer PK. Short-Term Safety of Nicotine Replacement in Smokers Hospitalized With Coronary Heart Disease.J Am Heart Assoc; 2018.
27. Walker N, Howe C,Bullen C,Grigg M,Glover M,McRobbie H,et a. Does improved access and greater choice of nicotine replacement therapy affect smoking cessation success?.Addiction; 2011.