

Opvolgrapport  
Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: 'Stoppen met  
roken'

*Richtlijn gevalideerd door CEBAM in maart 2005*

---

## **Conclusie voor deze opvolging**

De kernboodschappen hebben nieuwe evidentie waardoor het niveau van bewijskracht <sup>1</sup> wijzigt en op basis daarvan worden de kernboodschappen beter of nauwkeuriger geformuleerd;

1. Doelgroep alle patiënten: identificeer het rookgedrag en noteer in het dossier: *to Ask* (bewijskracht 2) “rookt u?”
2. Geef duidelijk rookstopadvies op maat van de patiënt (Niveau van bewijskracht 2). Peil naar de rookstopmotivatie van de patiënt: *to Assess* (Niveau van bewijskracht 3) en versterk deze eventueel via een minimale interventie (Niveau van bewijskracht 1) “wilt u stoppen met roken?”
3. De persoon die wil stoppen met roken begeleiden (Niveau van bewijskracht 1) *to Assist*. Gedragsbeïnvloedende en cognitieve methoden zijn de meest doeltreffende begeleidingsmethoden (Niveau van bewijskracht 1).
4. Medicamenteuze ondersteuning wordt aangeboden. Hierbij zijn alle vormen effectief, maar varenicline het meest effectief.

Een herziening van de richtlijn is voorlopig niet nodig.

## **1. Inleiding**

### **1.1. Achtergrond**

Dit is het derde opvolgrapport van de richtlijn ‘Stoppen met Roken’ gevalideerd door CEBAM in maart 2005.

### **1.2. Doelstelling**

Opzet van het opvolgrapport is na te gaan of er belangrijke nieuwe en kwaliteitsvolle nationale en internationale publicaties zijn die:

- de kernboodschappen bevestigen, versterken of afzwakken.
- een wijziging of herziening van één of meerdere kernboodschappen nodig maken.
- een vervroegde volledige herziening van de richtlijn ‘Stoppen met Roken’ nodig maken.

## **2. Procedure**

### **2.1. Literatuuronderzoek**

Er werd gezocht naar systematische reviews, meta-analyses en gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek gepubliceerd vanaf 1/01/2010 (einddatum van de literatuursearch voor de vorige update van de aanbeveling) tot 31 december 2012

Geraadpleegde databanken:

- The Cochrane Library (via CEBAM)
- Medline

Nieuwe aanbevelingen uit richtlijnen (sinds de laatste literatuursearch van 31/12/2009) werden opgezocht via de volgende databanken

- G.I.N. guideline resources: [www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)

---

<sup>1</sup> Hier wordt verwezen naar niveau's van bewijskracht ipv GRADE, op basis van de oorspronkelijke SSMG-richtlijn

- National Clearinghouse

De zoekactie werd een laatste maal uitgevoerd op 31 december 2012.

- Bij de update vormden guidelines onze belangrijkste bron, zeker als de richtlijn volgens de Adapte-procedure opgesteld werd.
- We bekeken meta-analyses, systematische reviews en RCT's uit de periode na de searchdatum van de vorige update (31/12/2009).
- We maakten zoveel mogelijk gebruik van de zoekstrategie van de oorspronkelijke richtlijn.

## **2.2. Selectie en kwaliteitsbeoordeling**

Aan de hand van de titels van de literatuuropbrengst selecteerden we de "te lezen abstracts" op basis van hun relevantie voor het thema.

Volgende exclusiecriteria werden gehanteerd:

- onderzoek naar de pathofysiologie van nicotineverslaving;
- onderzoek naar nieuwe meetinstrumenten of beschrijving van een protocol.

De nagelezen abstracts werden weerhouden op basis van de relevantie voor de kernboodschappen van de richtlijn. Van de geselecteerde abstracts werden de volledige artikels opgevraagd.

Volgende artikels werden geëxcludeerd:

- geen systematische (gestructureerde) literatuursearch indien reviewartikel (geen vermelding van literatuursearch met zoektermen, opbrengst, kwaliteitsbeoordeling);
- Voor de RCT's werden enkel studies weerhouden met meer dan 100 geïncludeerde patiënten.

Als de besluitvorming niet overeenstemt met de kernboodschappen van de richtlijn wordt het artikel beoordeeld aan de hand van bijkomende criteria:

- Interne validatie aan de hand van een scorelist (checklist van Dutch Cochrane).
- Kwantificering van de parameters (grootte studiepopulatie, uitkomstmaat, gemeten effecten), waardoor het belang van de studie duidelijk wordt.

Richtlijnen worden weerhouden voor zover ze betrekking hebben op de diagnostiek of aanpak van migraine in de eerstelijns geneeskunde.

## **2.3. Advies met betrekking tot de richtlijn**

De auteur formuleert een gefundeerd advies over de noodzaak om de kernboodschappen aan te passen of te veranderen aan de commissie richtlijnen.

# **3. Literatuuronderzoek**

## **3.1. Cochrane Library**

We gebruikten de zoektermen "Smoking Cessation" " Tobacco Use Cessation " met volgende limiet: - publicatiedatum 1/1/2010 – tot 31/12/2012

Aantal hits: 46, waarvan we er 10 weerhielden (1-10).

## **3.2. Medline**

"Smoking Cessation" with limits

- volwassenen ("all adult")
- publicatiedatum 1/1/2010 tot en met 31/12/2012
- humans

	Aantal hits	Aantal weerhouden
Totaal	2587	nvt
Meta-analyse	28	12 (11-18), waarvan 4 al weerhouden werden als Cochrane review (5, 6, 8, 9)
Review	56	8,(19-24) waarvan 2 weerhouden werden als Cochrane review (5, 6)
RCT	459	20 (25-43)

### 3.3. Guidelines

Een search in National Clearinghouse en G.I.N guideline resources op "Smoking Cessation" with limits  
- volwassenen ("all adult")  
- publicatiedatum 1/1/2010 tot en met 31/12/2012  
- humans  
leverde geen nieuwe resultaten op.

## 4. Bespreking van het literatuuronderzoek en conclusie ivm met diverse aanbevelingen/kernboodschappen

**Oorspronkelijke kernboodschap 1: Bij doelgroep alle patiënten: identificeer het rookgedrag en noteer in het dossier = To Ask (bewijskracht 2)**  
"Roekt u ?"

Bespreking en conclusie :

We behouden de boodschap. Geen relevante bijkomende literatuurgegevens werden gevonden.

**Oorspronkelijke kernboodschap 2: Geef duidelijk rookstopadvies op maat van de patiënt (bewijskracht 2). Peil naar de rookstopmotivatie van de patiënt = To Assess (Niveau van bewijskracht 3) en versterk deze eventueel via een minimale interventie (Niveau van bewijskracht 1).**  
"Wilt u stoppen met roken?"

Bespreking en conclusie :

We behouden de kernboodschap. Geen relevante bijkomende literatuurgegevens werden gevonden

**Oorspronkelijke kernboodschap 3: De persoon die wil stoppen met roken begeleiden (Niveau van bewijskracht 1) = To Assist (Niveau van bewijskracht 1).**  
Gedragbeïnvloedende en cognitieve methoden zijn de meest doeltreffende begeleidingsmethoden (Niveau van bewijskracht 1).

Referentie	Publicatietype	Onderzoeksvraag	Conclusie
Lai DTC, Cahill K, Qin Y, Tang JL (1 )	Cochrane review	De succesrate van motivational interviewing (MI) bij rookstop nagaan tegenover kort advies	MI toonde een licht maar significant hoger stoppercentage.

Bespreking en conclusie :

We behouden de kernboodschap. De referentie bevestigt de kernboodschap.

**Oorspronkelijke kernboodschap 4: Medicamenteuze ondersteuning aanbieden (Niveau van bewijskracht 1).**

Referentie	Publicatietype	Onderzoeksvraag	Conclusie
Cahill K, Stead LF, Lancaster T (4) 2012	Cochrane review	Wat is de efficiëntie en de tolerantie van partiële nicotine receptor agonisten, (cytisine, dianicline, varenicline) bij rookstop interventies?	Varenicline verdubbelt tot verdrievoudigt de kans op langdurige rookstop tegenover niet farmacologisch ondersteunde interventies en scoorde beter dan bupropion. En waarschijnlijk beter dan Nicotine Replacement Therapies (NRT). Bijwerkingen van varenicline zijn hoofdzakelijk beperkt tot misselijkheid. Er is onvoldoende evidentie voor cytisine en dianicline (Niveau 1A).
Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D (5) 2012	Cochrane review	Het effect nagaan van NRT bij rookstopinterventies, de impact hierop van de diverse vormen en dosages	Alle vormen van NRT zijn effectief en verhogen de stopkans met 50% tot 70% onafgezien van de setting, dosering en vorm (niveau 1A). De combinatie van NRT en bupropion is effectiever dan bupropion afzonderlijk.
Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR (6) 2012	Cochrane review	Vergelijken van het geleidelijk verminderen van roken voor de rookstopdatum tegenover het abrupt stoppen op het uiteindelijke rookstopresultaat.	Beide aanpakken sorteerden hetzelfde resultaat, de wijze waarop het roken vooraf kan afgebouwd dient echter verder onderzocht.
Stead LF, Lancaster T(7) 2012	Cochrane review	Het effect evalueren van gecombineerde gedragsmatige ondersteuning en medicatie bij rookstop tegenover minimale interventie.	Gecombineerde gedragsmatige ondersteuning en medicatie bij rookstop verhogen de kans op rookstop tegenover eenvoudige minimale interventie (RR 1.82,95%CI1.66 tot 2.0).
Weiner E, Ball MP, Buchholz AS (14) 2012	Meta-analyse	Evaluatie van de efficiëntie en tolerantie van bupropion voor rookstop bij patiënten met schizofrenie in vergelijking met groepsmatige ondersteuning.	De meta-analyse toonde een significant groter stop percentage aan in de bupropiongroep. De tolerantie was uitstekend.

Fagerström K, Nakamura M, Cho HJ (15) 2010	Meta-analyse	Evaluatie van de efficiëntie en veiligheid van varenicline voor rookstop tegenover placebo in een Aziatische populatie en een vergelijking hiervan met Westerse data.	Ook in een Aziatische bevolkingsgroep is varenicline uitermate effectief: [OR]: 2.74; 95% [CI]: 2.08-3.60; p < 0.0001 na 12 weken. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met Westerse data.
Bullen C, Howe C, Lin RB, Grigg M (16) 2010	Meta-analyse	Evaluatie van het effect van toediening van 2 weken gum of patch nicotine voor het stopmoment, en dit op het stoppercentage na 6 maand	Toediening van Nicotinesubstitutietherapie (NST) voor het stopmoment had geen effect op het stoppercentage na 6 maand.
Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K(24) 2012	Review	Vergelijking van de stoppercentages met hoog gedoseerde NST of gecombineerde NST enerzijds en de stopresultaten met standaard NRT therapie, bupropion en varenicline	Alle farmacologische interventies waren significant effectiever dan de controle groep. Varenicline is het enige product, ook op lange termijn, dat significant effectiever is dan alle andere (Niveau 1A).
Ferguson SG, Gitchell JG, Shiffman S (25) 2012	RCT	Effect van het verder doorgebruiken van NST (patch) bij herval op het uiteindelijke rookstoppercentage.	Het verder doorgebruiken van de patch bij herval leidt uiteindelijk tot een significant hoger stoppercentage.
Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM (28) 2012	RCT	Impact van een flexibele rookstopdatum bij gebruik van varenicline op het uiteindelijke slaagpercentage.	Zowel een vaste rookstopdatum, als een flexibele geven bij het gebruik van varenicline hetzelfde slaagpercentage.
Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL (30) 2012	RCT	Effect van varenicline tegenover bupropion bij rookstop in de adolescentenleeftijd.	Het is haalbaar en veilig om beide producten te gebruiken tijdens de adolescentenleeftijd.
Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R, Safwat (32) 2011	RCT	Evaluatie van het effect van varenicline op bevolkingsgroepen uit Latijns Amerika, Afrika en het Midden oosten.	Varenicline bleek even effectief en veilig in de diverse bevolkingsgroepen.
Wittchen HU, Hoch E, Klotsche J (33) 2011	RCT	Evaluatie van de haalbaarheid en efficiëntie van bupropion, NRT, cognitieve interventies en minimale interventie in eerstelijnspraktijk.	Eerstelijnsartsen behalen met deze therapieën éénzelfde resultaat als beschreven in de literatuur.
Swan GE, McClure JB, Jack LM, Zbikowski SM (39) 2010	RCT	Evaluatie van het verschil in efficiëntie tussen 3 gedragsondersteunende behandelingen in combinatie met varenicline.	Er kon geen onderscheid worden aangetoond, alle drie bleken even effectief.

Ramos M, Ripoll J, Estrades T, Socias I ( 40 ) 2010	RCT	Vergelijken van het resultaat van intensieve groepsessies tegenover individuele sessies bij aanbieden van rookstop in de eerste lijn.	De effectiviteit van intensieve groepsessies was lager dan verwacht. Er werd geen significant verschil gevonden tussen groeps- en individuele sessies wat betreft effectiviteit.
---	-----	---	--

Bespreking en conclusie :

**De kernboodschap dient aangepast.**

Alle vormen van nicotinesubstitutie (Niveau van bewijskracht 1), bupropion (Niveau van bewijskracht 1) en varenicline (Niveau van bewijskracht 1), bevorderen het rookstoppercentage en zijn effectief in de behandeling van rookstop. Ze worden aanbevolen bij alle nicotineafhankelijke rokers die gemotiveerd en klaar zijn om te stoppen met roken.

Bupropion (Niveau van bewijskracht 1) heeft een bewezen doeltreffendheid bij rookstop. De arts zou een individuele winst-en-risicobalans moeten opmaken voor hij/zij dit product voorschrijft.

De meerwaarde van het effect van de combinatie van meerdere nicotinesubstitutiepreparaten blijft onderwerp van discussie. Enkel hooggedoseerde NST zou een kleine winst opleveren bij rokers die geen baat ondervinden bij een standaard gedoseerd nicotinesubstitutiepreparaat.

De combinatie van bupropion met andere nicotinesubstitutiepreparaten is licht effectiever dan bupropion alleen.

Varenicline is significant effectiever dan bupropion, NST of om het even welke andere farmacotherapeutische interventie (Niveau van bewijskracht 1).

## 5. Nieuwe ontwikkelingen

Er wordt momenteel veel onderzoek verricht rond nicotine vaccins voor rookstop. Momenteel zijn deze nog niet beschikbaar. Voorlopige resultaten tonen een goede tolerantie, maar enig effect op lange termijn rookstop ontbreekt totaal. Verder onderzoek is hoe dan ook noodzakelijk (44).

Ook de impact van genotypering op het ontstaan van nicotineverslaving en de eventuele gepersonaliseerde aanpak hiervan is volop in ontwikkeling. De rol van het CYP2A6 genotype en zijn invloed op het nicotinemetabolisme is hiervan maar een deelaspect. Op termijn zal ook dit onderzoek onze latere aanpak beïnvloeden .

## 6. Literatuur

- 1: Lai DTC, Cahill K, Qin Y, Tang JL. Motivational interviewing for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006936. DOI: 10.1002/14651858.CD006936.pub2.
- 2: Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 8. Art. No.: CD007072. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.pub2.
- 3: Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD010078. DOI: 10.1002/14651858.CD010078.
- 4: Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub6.
- 5: Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
- 6: Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD008033. DOI: 10.1002/14651858.CD008033.pub3.
- 7: Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD008286. DOI: 10.1002/14651858.CD008286.pub2. Review. PubMed PMID: 23076944.
- 8: Park EW, Tudiver FG, Campbell T. Enhancing partner support to improve smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;7:CD002928. DOI: 10.1002/14651858.CD002928.pub3. Review. PubMed PMID: 22786483.
- 9: Civljak M, Sheikh A, Stead LF, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;(9):CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub3. Review. PubMed PMID: 20824856.
- 10: Barnes J, Dong CY, McRobbie H, Walker N, Mehta M, Stead LF. Hypnotherapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD001008. DOI: 10.1002/14651858.CD001008.pub2.
- 11: Myung SK, Ju W, Jung HS, Park CH, Oh SW, Seo H, Kim H; Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Efficacy and safety of pharmacotherapy for smoking cessation among pregnant smokers: a meta-analysis. BJOG. 2012 Aug;119(9):1029-39. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03408.x. Review. PubMed PMID: 22780818.
- 12: Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2012 Jun 11;172(11):837-44. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.1397. Review. PubMed PMID: 22688992.
- 13: Suls JM, Luger TM, Curry SJ, Mermelstein RJ, Sporer AK, An LC. Efficacy of smoking-cessation interventions for young adults: a meta-analysis. Am J Prev Med. 2012 Jun;42(6):655-62. DOI: 10.1016/j.amepre.2012.02.013. PubMed PMID: 22608385.
- 14: Weiner E, Ball MP, Buchholz AS, Gold JM, Evins AE, McMahon RP, Buchanan RW. Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: a new randomized trial and a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2012 Jan;73(1):95-102. DOI: 10.4088/JCP.10m06143gre. Epub 2011 Apr 5. PubMed



PMID: 21535998.

15: Fagerström K, Nakamura M, Cho HJ, Tsai ST, Wang C, Davies S, Ma W, Lee TC, Russ C. Varenicline treatment for smoking cessation in Asian populations: a pooled analysis of placebo-controlled trials conducted in six Asian countries. *Curr Med Res Opin.* 2010 Sep;26(9):2165-73. DOI: 10.1185/03007995.2010.505130. PubMed PMID: 20666691.

16: Bullen C, Howe C, Lin RB, Grigg M, Laugesen M, McRobbie H, Glover M, Walker N, Wallace-Bell M, Whittaker R, Rodgers A. Pre-cessation nicotine replacement therapy: pragmatic randomized trial. *Addiction.* 2010 Aug;105(8):1474-83. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.02989.x. Epub 2010 Jun 7. PubMed PMID: 20528810.

17: Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2010 May;196(5):346-53. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.066019. Review. PubMed PMID: 20435957.

18: Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf.* 2010 Apr 1;33(4):289-301. DOI: 10.2165/11319180-000000000-00000. PubMed PMID: 20297861.

19: Zbikowski SM, Magnusson B, Pockey JR, Tindle HA, Weaver KE. A review of smoking cessation interventions for smokers aged 50 and older. *Maturitas.* 2012 Feb;71(2):131-41. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.11.019. Epub 2011 Dec 29. Review. PubMed PMID: 22209349.

20: Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, Borland R, West R. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. *Addiction.* 2011 Dec;106(12):2110-21. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x. Epub 2011 Oct 7. Review. PubMed PMID: 21752135.

21: Hetteema JE, Hendricks PS. Motivational interviewing for smoking cessation: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol.* 2010 Dec;78(6):868-84. DOI: 10.1037/a0021498. Review. PubMed PMID: 21114344.

22: Villanti AC, McKay HS, Abrams DB, Holtgrave DR, Bowie JV. Smoking-cessation interventions for U.S. young adults: a systematic review. *Am J Prev Med.* 2010 Dec;39(6):564-74. DOI: 10.1016/j.amepre.2010.08.009. Review. PubMed PMID: 21084078.

23: Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Efficacy and safety of bupropion for smoking cessation and reduction in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2010 May;196(5):346-53. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.066019. Review. PubMed PMID: 20435957.

24: Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med.* 2012 Sep;44(6):588-97. DOI: 10.3109/07853890.2012.705016. Epub 2012 Aug 6. Erratum in: *Ann Med.* 2012 Sep;44(6):597. PubMed PMID: 22860882.

25: Ferguson SG, Gitchell JG, Shiffman S. Continuing to wear nicotine patches after smoking lapses promotes recovery of abstinence. *Addiction.* 2012 Jul;107(7):1349-53. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2012.03801.x. Epub 2012 Mar 22. PubMed PMID: 22276996.

26: Heydari G, Talischi F, Tafti SF, Masjedi MR. Quitting smoking with

- varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Feb;16(2):268-72. DOI: 10.5588/ijtld.11.0183. PubMed PMID: 22236931.
- 27: Hawk LW Jr, Ashare RL, Lohnes SF, Schlienz NJ, Rhodes JD, Tiffany ST, Gass JC, Cummings KM, Mahoney MC. The effects of extended pre-quit varenicline treatment on smoking behavior and short-term abstinence: a randomized clinical trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Feb;91(2):172-80. DOI: 10.1038/clpt.2011.317. Epub 2011 Nov 30. PubMed PMID: 22130118; PubMed Central PMCID: PMC3325094.
- 28: Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, St Aubin LB, Russ C; Flexible Quit Date Study Group. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine Tob Res*. 2012 Mar;14(3):343-50. DOI: 10.1093/ntr/ntr220. Epub 2011 Nov 11. PubMed PMID: 22080588; PubMed Central PMCID: PMC3281242.
- 29: West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, Stapleton J. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1193-200. DOI: 10.1056/NEJMoa1102035. PubMed PMID: 21991893.
- 30: Gray KM, Carpenter MJ, Lewis AL, Klintworth EM, Upadhyaya HP. Varenicline versus bupropion XL for smoking cessation in older adolescents: a randomized, double-blind pilot trial. *Nicotine Tob Res*. 2012 Feb;14(2):234-9. DOI: 10.1093/ntr/ntr130. Epub 2011 Jul 20. PubMed PMID: 21778151; PubMed Central PMCID: PMC3265741.
- 31: Hughes JR, Rennard SI, Fingar JR, Talbot SK, Callas PW, Fagerstrom KO. Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2011 Oct;13(10):955-64. DOI: 10.1093/ntr/ntr103. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID: 21652735; PubMed Central PMCID: PMC3218639.
- 32: Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R, Safwat T, Abreu P, Correia EA, Park PW, Chopra P. Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2011 Apr;33(4):465-77. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.04.013. PubMed PMID: 21635992.
- 33: Wittchen HU, Hoch E, Klotsche J, Muehlig S. Smoking cessation in primary care - a randomized controlled trial of bupropione, nicotine replacements, CBT and a minimal intervention. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2011 Mar;20(1):28-39. DOI: 10.1002/mpr.328. PubMed PMID: 21574208.
- 34: Hajek P, McRobbie HJ, Myers KE, Stapleton J, Dhanji AR. Use of varenicline for 4 weeks before quitting smoking: decrease in ad lib smoking and increase in smoking cessation rates. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 25;171(8):770-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.138. PubMed PMID: 21518946.
- 35: Chan SS, Leung DY, Abdullah AS, Wong VT, Hedley AJ, Lam TH. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction*. 2011 Jun;106(6):1155-63. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03363.x. Epub 2011 Mar 7. PubMed PMID: 21226883.
- 36: Harris KJ, Catley D, Good GE, Cronk NJ, Harrar S, Williams KB. Motivational interviewing for smoking cessation in college students: a group randomized controlled trial. *Prev Med*. 2010 Nov;51(5):387-93. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.08.018. Epub 2010 Sep 7. PubMed PMID: 20828584; PubMed Central PMCID: PMC2964425.
- 37: Davis MF, Shapiro D, Windsor R, Whalen P, Rhode R, Miller HS, Sechrest L. Motivational interviewing versus prescriptive advice for smokers who are not

ready to quit. *Patient Educ Couns*. 2011 Apr;83(1):129-33. DOI: 10.1016/j.pec.2010.04.024. PubMed PMID: 20627440.

38: Klein G, Ulbricht S, Haug S, Gross B, Rumpf HJ, John U, Meyer C. Effects of practitioner-delivered brief counseling and computer-generated tailored letters on cigarettes per day among smokers who do not quit--a quasi-randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Nov 1;112(1-2):81-9. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.05.016. Epub 2010 Jul 6. PubMed PMID: 20609531.

39: Swan GE, McClure JB, Jack LM, Zbikowski SM, Javitz HS, Catz SL, Deprey M, Richards J, McAfee TA. Behavioral counseling and varenicline treatment for smoking cessation. *Am J Prev Med*. 2010 May;38(5):482-90. DOI: 10.1016/j.amepre.2010.01.024. PubMed PMID: 20409497; PubMed Central PMCID: PMC2879135.

40: Ramos M, Ripoll J, Estrades T, Socias I, Fe A, Duro R, González MJ, Servera M. Effectiveness of intensive group and individual interventions for smoking cessation in primary health care settings: a randomized trial. *BMC Public Health*. 2010 Feb 23;10:89. DOI: 10.1186/1471-2458-10-89. PubMed PMID: 20178617; PubMed Central PMCID: PMC2836298.

41: Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):221-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008. Epub 2010 Jan 4. PubMed PMID: 20048210.

42: Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Glass M, Bernath A, Ferris D, Reynolds P. Nicotine patch vs. nicotine lozenge for smoking cessation: an effectiveness trial coordinated by the Community Clinical Oncology Program. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Mar 1;107(2-3):237-43. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2009.11.001. Epub 2009 Dec 9. PubMed PMID: 20004065; PubMed Central PMCID: PMC2834192.

43: Knight C, Howard P, Baker CL, Marton JP. The cost-effectiveness of an extended course (12+12 weeks) of varenicline compared with other available smoking cessation strategies in the United States: an extension and update to the BENESCO model. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):209-14. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00672.x. Epub 2009 Nov 13. PubMed PMID: 19912599.

44. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD007072. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.pub2.