

Legemidler til røykeslutt

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8-2010

Systematisk kunnskapsoversikt



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Røyking er en risikofaktor for en rekke sykdommer, blant annet kreft, lungesykdommer og hjerte- og karsykdommer. I Norge er det ca 21 % av befolkningen som røyker daglig. Tiltak for røykeslutt deles vanligvis inn i veiledning og medikamentell støttebehandling. I Norge finnes det to re-septpliktige legemidler til bruk ved røykeslutt, vareniklin (Champix[®] eller Chantix[®]) og bupropion (Zyban[®]). I tillegg finnes det en rekke nikotinerstatningspreparater som ikke er reseptbelagt. På oppdrag fra Helsedirektoratet har vi oppsummert tilgjengelig forskning om effekt og sikkerhet av legemidler til røykeslutt. **Metode:** Vi har oppsummert tilgjengelig forskning om effekt og sikkerhet av legemidler til røykeslutt. Vi har vurdert sammenligninger mellom ulike legemidler og mellom legemidler og placebo. Kunnskapsoversikten er tenkt brukt som en del av dokumentasjonsgrunnlaget for nye nasjonale faglige retningslinjer for røykeslutt i primærhelsetjenesten. **Resultat:** Vi har oppsummert resultater fra tre systematiske oversikter av høy kvalitet og 26 randomiserte kontrollerte studier. Våre endepunkt har vært røykfrihet (målt som 7-dagers punkt-

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-336-4 ISSN 1890-1298

nr 8–2010

||| kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

prevalens eller kontinuerlig røykfrihet) etter 12, 24 og 52 uker samt bivirkninger (alvorlige bivirkninger, kvalme, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer, angst og svimmelhet). **Konklusjon:** • Legemidler til røykeslutt fører trolig til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med placebo. • Vareniklin fører til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med bupropion. • Vi kan ikke avgjøre om det er forskjell mellom ulike nikotinerstatningspreparater når det gjelder oppnådd røykfrihet. • Kombinert bruk av to nikotinerstatningspreparat fører muligens til at flere slutter å røyke enn ved bruk av ett preparat. • Legemidlene synes å gi flere bivirkninger enn placebo. • Dokumentasjonen er for mangelfull til at vi kan avgjøre om legemidlene fører til alvorlige bivirkninger.

Tittel	Legemidler til røykeslutt
English title:	Drugs for smoking cessation
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Ingvil Sæterdal Tove Ringerike Jan Odgaard-Jensen Ingrid Harboe Gunhild Hagen Aasmund Reikvam Marianne Klemp
ISBN	978-82-8121-336-4
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 8–2010
Prosjektnummer	535
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoppsummering
Antall sider	48 (177 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Nøkkelord	Røykeslutt, nikotinerstatningspreparat, nikotin, vareniklin, bupropion
Sitering	Sæterdal I, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Hagen G, Reikvam A, Klemp, M. Legemidler til røykeslutt. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 8-2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, april 2010

Hovedfunn

Røyking er en risikofaktor for en rekke sykdommer, blant annet kreft, lungesykdommer og hjerte- og karsykdommer. I Norge er det ca 21 % av befolkningen som røyker daglig. Tiltak for røykeslutt deles vanligvis inn i veiledning og medikamentell støttebehandling. I Norge finnes det to reseptpliktige legemidler til bruk ved røykeslutt, vareniklin (Champix® eller Chantix®) og bupropion (Zyban®). I tillegg finnes det en rekke nikotinerstatningspreparater som ikke er reseptbelagt.

Vi har oppsummert tilgjengelig forskning om effekt og sikkerhet av legemidler til røykeslutt. Vi har vurdert sammenligninger mellom ulike legemidler og mellom legemidler og placebo. Kunnskapsoversikten er tenkt brukt som en del av dokumentasjonsgrunlaget for nye nasjonale faglige retningslinjer for røykeslutt i primærhelsetjenesten.

Vi har oppsummert resultater fra tre systematiske oversikter av høy kvalitet og 26 randomiserte kontrollerte studier. Våre endepunkt har vært røykfrihet (målt som 7-dagers punktprevalens eller kontinuerlig røykfrihet) etter 12, 24 og 52 uker samt bivirkninger (alvorlige bivirkninger, kvalme, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer, angst og svimmelhet).

Konklusjon:

- Legemidler til røykeslutt fører trolig til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med placebo.
- Vareniklin fører til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med bupropion.
- Vi kan ikke avgjøre om det er forskjell mellom ulike nikotinerstatningspreparater når det gjelder oppnådd røykfrihet.
- Kombinert bruk av to nikotinerstatningspreparat fører muligens til at flere slutter å røyke enn ved bruk av ett preparat.
- Legemidlene synes å gi flere bivirkninger enn placebo.
- Dokumentasjonen er for mangelfull til at vi kan avgjøre om legemidlene fører til alvorlige bivirkninger.

Legemidler til røykeslutt

Hva slags rapport er dette?

Systematisk kunnskaps-oversikt

En systematisk kunnskaps-oversikt er resultatet av å innhente, kritisk vurdere og sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Hva er inkludert?

- Tre systematiske oversikter
- 26 randomiserte kontrollerte studier

Hva er ikke inkludert?

- Systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier som ikke oppfyller inkluderingskravene

Hvem står bak denne rapporten?

Kunnskapssenteret på oppdrag fra Helsedirektoratet

Når ble den laget?

Søk etter studier ble avsluttet Mai, 2009.

Sammendrag

BAKGRUNN

Røyking er en risikofaktor for en rekke sykdommer, blant annet kreft, lungesykdommer og hjerte- og karsykdommer. I Norge er det ca 21 % av befolkningen som røyker daglig. Tiltak for røykeslutt deles vanligvis inn i veiledning og medikamentell støttebehandling. I Norge finnes det to reseptpliktige legemidler til bruk ved røykeslutt, vareniklin (Champix® eller Chantix®) og bupropion (Zyban®). I tillegg finnes det en rekke nikotinerstatningspreparater som ikke er reseptbelagt.

På oppdrag fra Helsedirektoratet har vi oppsummert tilgjengelig forskning om effekt og sikkerhet av legemidler til røykeslutt. Vi har vurdert sammenligninger mellom ulike legemidler og mellom legemidler og placebo. Kunnskapsoversikten er tenkt brukt som en del av dokumentasjonsgrunlaget for nye nasjonale faglige retningslinjer for røykeslutt i primærhelsetjenesten.

METODE

Vi søkte etter systematiske oversikter i relevante bibliografiske databaser i mai 2009. Søket ble begrenset til perioden fra 01. januar 2007 t.o.m. 14. mai 2009. I tillegg søkte vi systematisk etter randomiserte kontrollerte studier (RCT) i perioden fra 01. januar 1995 t.o.m. 28. april 2009. Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle legemidlene i Norge ble bedt om å sende inn litteratur relevant for vår problemstilling. To personer gjennomgikk alle titler og sammendrag (abstracts) og valgte ut artikler uavhengig av hverandre. Vi bestilte relevante systematiske oversikter og primærartikler i fulltekst, kvalitetsvurderte de etter sjekklister, sammenstilte resultatene og graderte den samlede dokumentasjonen.

Vi oppsummerte resultater for effekt og sikkerhet av legemidlene for følgende endepunkt:

- Røykfri etter 12, 24 eller 52 uker (målt som 7 dagers punktprevalens og/eller kontinuerlig røykfrihet)
- Alvorlige bivirkninger (for eksempel død, hendelser som fører til sykehusinnleggelse, uførhet, kreft, emosjonell labilitet, brystmerter)

- Bivirkninger (kvalme, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer (for eksempel angst, uro, depresjon), svimmelhet)

Analysene for legemidlene sammenlignet med placebo hentet vi fra de inkluderte systematiske oversiktene. Vi utførte egne analyser for legemidlene sammenlignet med hverandre basert på resultater fra de randomiserte kontrollerte studiene.

Populasjonen var personer som røyker, og vi utførte også egne analyser for ungdommer og for personer med ulike sykdommer.

RESULTAT

Litteratursøket etter systematiske oversikter identifiserte 62 referanser. Tre av referansene oppfylte inklusjonskriteriene og er inkludert i rapporten. Litteratursøket etter randomiserte kontrollerte studier identifiserte 1932 referanser. Tjueto av referansene oppfylte inklusjonskriteriene og er inkludert i rapporten. Vi inkluderte to studier fra dokumentasjonen som vi mottok fra legemiddelfirmaene. Videre fant vi to studier ved gjennomgang av systematiske oversikter, slik at totalt antall inkluderte randomiserte kontrollerte studier ble 26.

Legemidler til røykeslutt versus placebo:

Røykfrihet etter 24 til 52 uker:

- Nikotinerstatningspreparat fører trolig til at flere er røykfrie etter 24 til 52 uker sammenlignet med placebo.
- Bupropion fører trolig til at flere er røykfrie etter 24 til 52 uker sammenlignet med placebo.
- Vareniklin fører til at flere er røykfrie etter 24 til 52 uker sammenlignet med placebo.

Bivirkninger:

- Oversiktene antyder at det er flere bivirkninger forbundet med legemidlene enn ved placebo. Det er uavklart om legemidlene fører til alvorlige bivirkninger.

Legemidler til røykeslutt direkte sammenlignet med hverandre:

Kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker:

- Dokumentasjonen er av for lav kvalitet til at vi kan avgjøre om det er forskjeller mellom bupropion og nikotinerstatningspreparater.
- Det er muligens flere som er røykfrie ved bruk av vareniklin enn ved nikotinplaster.
- Vareniklin fører til at flere er røykfrie enn bupropion.

Bivirkninger:

- Bupropion gir muligens lavere vektøkning enn nikotinerstatningspreparater, det er muligens færre som opplever unormale drømmer, men det muligens er flere som opplever søvnløshet.
- Vareniklin fører muligens til mer kvalme, tretthet og svimmelhet enn nikotinplaster.
- Vareniklin fører til mindre søvnløshet og trolig til større vektøkning enn bupropion, og trolig til mer kvalme. Det er muligens liten eller ingen forskjell når det gjelder hodepine, tretthet, angst og svimmelhet

Nikotinerstatningspreparater sammenlignet med hverandre

Kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker:

- Kun for nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster kombinert med nikotinnesespray har vi statistisk signifikante resultater i favør av kombinasjonen etter ett år. Andre sammenligninger viser ingen statistisk signifikante forskjeller etter ett år eller det mangler dokumentasjon for våre endepunkt i studiene. For noen sammenligninger har vi ikke funnet studier.

Bivirkninger:

- Dokumentasjonen om bivirkninger er mangelfull. Vektøkning var den bivirkningen som de fleste av studiene har rapportert, men resultatene viser at det muligens er liten eller ingen forskjell mellom de ulike nikotinerstatningspreparatene.

DISKUSJON

Selv om effektestimaterne for røykfrihet viser at alle legemidlene er effektive er det imidlertid viktig å merke seg at ca 10 % av deltakerne har sluttet å røyke etter 1 år ved å bruke placebo, mens henholdsvis ca 16 %, 18 % og 26 % har sluttet ved bruk av nikotinerstatningspreparater, bupropion og vareniklin. Dette betyr at ca 80 % fortsatt røyker selv etter bruk av legemiddel til røykeslutt.

Legemidlene synes å gi flere bivirkninger enn placebo. Imidlertid er dokumentasjonen for bivirkninger gjennomgående av lav eller veldig lav kvalitet, noe som gjør resultatene usikre. Det kan også være vanskelig å avgjøre om bivirkningene er en følge av legemidlene eller en følge av bortfall av nikotin (fysisk avhengighet). Det vil være behov for registrering av bivirkninger for å fange opp sjeldne bivirkninger.

Dersom legemidlene gir en tilnærmet lik effekt og bivirkningsprofil vil valg av legemiddel avhenge av pris, røykernes preferanser for reseptbelagte versus ikke-reseptbelagte legemidler og hvilke legemidler de evt. har prøvd tidligere. Det bør også undersøkes om legemidler til røykeslutt har bedre virkning enn for eksempel mosjon og samtaleterapi.

KONKLUSJON

- Legemidler til røykeslutt fører trolig til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med placebo.
- Vareniklin fører til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med bupropion.
- Vi kan ikke avgjøre om det er forskjell mellom ulike nikotinerstatningspreparater når det gjelder oppnådd røykfrihet.
- Kombinert bruk av to nikotinerstatningspreparat fører muligens til at flere slutter å røyke enn ved bruk av ett preparat.
- Legemidlene synes å gi flere bivirkninger enn placebo.
- Dokumentasjonen er for mangelfull til at vi kan avgjøre om legemidlene fører til alvorlige bivirkninger.

Innhold

FORORD	9
PROBLEMSTILLING	10
INNLEDNING	11
Andel og fordeling av røykere i Norge	11
Røyking som risikofaktor for sykdommer	11
Røyk og avhengighet	12
Legemidler for røykeslutt	13
Kliniske endepunkt	14
Hvordan lese resultatene i denne rapporten	14
METODE	16
Litteratursøk	16
Inklusjonskriterier	17
Artikkelutvelging	18
Analysering av data	18
Gradering av dokumentasjonen om effekt	19
Presentasjon av resultatene i denne rapporten	20
RESULTAT	21
Litteratursøk etter systematiske oversikter	21
Legemidler til røykeslutt sammenlignet med placebo	22
Litteratur søk etter randomiserte kontrollerte studier	26
Legemidler til røykeslutt direkte sammenlignet med hverandre	28
Bupropion sammenlignet med nikotinerstatningspreparater	29
Vareniklin sammenlignet med nikotinplaster	30
Vareniklin sammenlignet med bupropion	32
Nikotinerstatningspreparater sammenlignet med hverandre	34
Nikotinerstatningspreparater kombinert med bupropion	35
Ulike kombinasjoner av nikotinerstatningspreparater for ulike populasjoner	36
DISKUSJON	38
Hovedfunn	38
Dokumentasjonsgrunnlaget	39
KONKLUSJON	41

Behov for videre forskning	41
Implikasjoner for klinisk bruk	42
REFERANSER	43
VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER	49
VEDLEGG 2 SKJEMA FOR RELEVANS- OG KVALITETSVURDERING AV STUDIER	55
Skjema for relevansvurdering av randomiserte kontrollerte studier	55
Skjema for kvalitetsvurdering av systematiske oversikter	56
VEDLEGG 3 TABLE OF EXCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS	58
VEDLEGG 4 TABLE OF EXCLUDED STUDIES	60
VEDLEGG 5 CHARACTERISTICS OF INCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS	62
VEDLEGG 6 SUMMARY OF FINDINGS TABLES – DRUGS VERSUS PLACEBO	64
VEDLEGG 7 CHARACTERISTICS OF INCLUDED RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AND RISK OF BIAS ASSESSMENT	66
VEDLEGG 8 NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER SAMMENLIGNET MED HVERANDRE	91
VEDLEGG 9 NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER KOMBINERT MED BUPROPION	106
VEDLEGG 10 ULIKE KOMBINASJONER AV NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER FOR ULIKE POPULASJONER	111
VEDLEGG 11 ANALYSER	118
Bupropion sammenlignet med nikotinerstatningspreparater	119
Vareniklin sammenlignet med nikotinplaster	123
Vareniklin sammenlignet med bupropion	127
Nikotinerstatningspreparater sammenlignet med hverandre	132
Nikotinerstatningspreparater kombinert med bupropion	152
Ulike kombinasjoner av nikotinerstatningspreparater for ulike populasjoner	162
KEY MESSAGES (IN ENGLISH)	173
EXECUTIVE SUMMARY (IN ENGLISH)	174

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra Helsedirektoratet å oppsummere tilgjengelig forskning om legemidler til røykeslutt. Kunnskapsoppsummeringen er tenkt brukt som en del av dokumentasjonsgrunnlaget for nye nasjonale faglige retningslinjer for røykeslutt i primærhelsetjenesten.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Ingvil Sæterdal, Kunnskapssenteret
- Tove Ringerike, Kunnskapssenteret
- Jan Odgaard-Jensen, Kunnskapssenteret
- Ingrid Harboe, Kunnskapssenteret
- Gunhild Hagen, Kunnskapssenteret
- Åsmund Reikvam, Kunnskapssenteret

Oppdraget fra Helsedirektoratet inkluderte også en vurdering av legemidlenes kostnadseffektivitet. Dette er besvart i rapporten skrevet av Hagen G, Wisløff T og Klemp, M. Cost-effectiveness of varenicline, bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation, Report from the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services 2010.

Takk for ekstern fagfelleevaluering som ble utført av Eli Heggen, Ullevål universitetssykehus. Takk til Rigmor Berg og Brynjar Landmark for intern fagfelleevaluering.

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Marianne Klemp
Seksjonsleder

Ingvil Sæterdal
Prosjektleder

Problemstilling

I denne kunnskapsoppsummeringen adresserer vi følgende problemstillinger:

Er det forskjell i effekt mellom legemidler til røykeslutt og placebo?

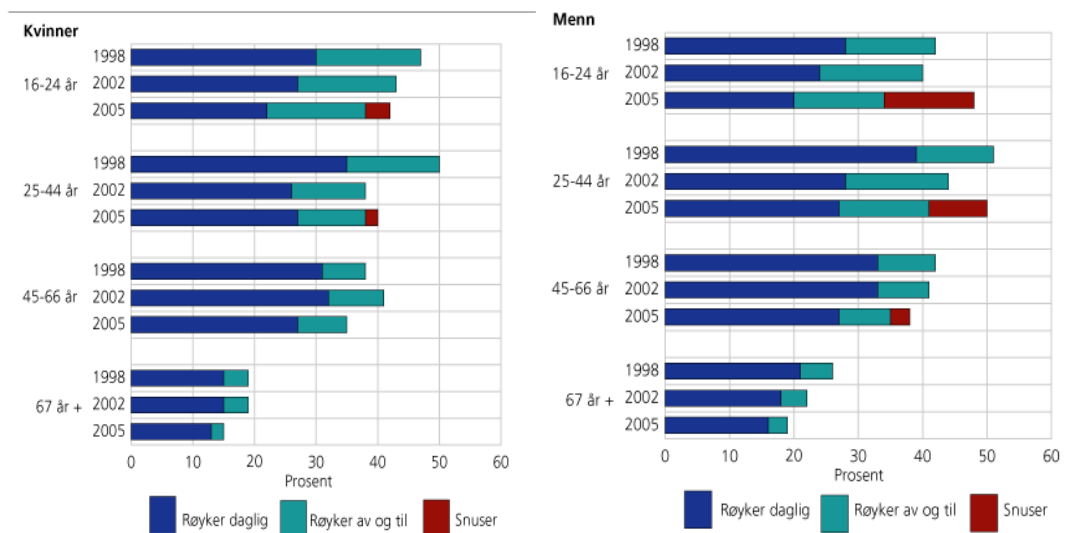
Er det forskjell i effekt mellom legemidler til røykeslutt?

Er det forskjell mellom legemidler til røykeslutt når det gjelder bivirkninger?

Innledning

ANDEL OG FORDELING AV RØYKERE I NORGE

Andelen røykere i Norge (prevalensen) har gått ned de senere årene. Tall fra 2008 viser at det er ca 21 % av den norske befolkningen som oppgir at de røker daglig. I tillegg kommer 9-10 % som røyker av og til. Andelen som røyker varierer med alder og kjønn (fig. 1) (1).



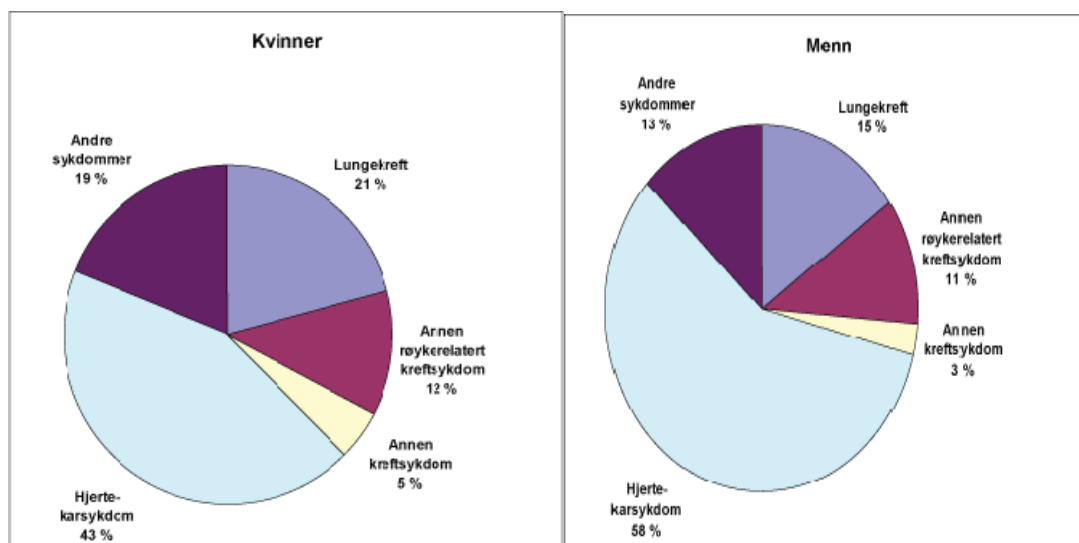
Figur 1: Aldersspesifikk prevalens av røyking blant norske kvinner og menn, oppgitt i prosent(1)

Røyking varierer også med utdanningsnivå. Røyking er mer utbredt blant personer med lav utdanning sammenlignet med personer med høyere utdanning (1). Røyking er i tillegg identifisert som en av de sterkest medvirkende faktorene til sosioøkonomiske forskjeller i dødelighet og forventet levetid med fravær av sykdom (2).

RØYKING SOM RISIKOFAKTOR FOR SYKDOMMER

Røyking er en sterk risikofaktor for en rekke sykdommer, blant annet kreft, lunge-sykdommer og hjerte- og karsykdommer, med påfølgende økt risiko for tidlig død. I 2003 kunne 16 % av alle dødsfall tilskrives røyking, 19 % blant menn og 12 % blant kvinner (3). Hjerte- og karsykdom utgjorde om lag halvparten av dødsfallene. De

øvrige dødsfallene fordelte seg på lungekreft, andre kreftsykdommer og andre sykdommer, for eksempel KOLS, se figur 2.



Figur 2: Ulike sykdommers andel av røykerelatert dødelighet blant norske kvinner og menn (4)

Folkehelseinstituttet har beregnet potensielt tapte leveår som følge av røyking. Disse viser at i gjennomsnitt tapte hver person som døde av røyking 11 leveår sammenliknet med forventet gjenstående levetid fra Statistisk sentralbyrås dødelighetstabeller. Hvert år dør nærmere 7000 nordmenn av røyking. Til sammen utgjør dette 72 483 potensielt tapte leveår for røykedødsfallene i 2003 (41 216 leveår for menn og 31 267 leveår for kvinner) (3).

En rapport fra det svenske folkehelseinstituttet estimerer at røyking kostet det svenske samfunnet 8 267 millioner svenske kroner i 2001 (5). Dette tallet består av både kostnader til helsetjenester og kostnader knyttet til produksjonsbortfall.

RØYK OG AVHENGIGHET

Ved røyking opptas nikotin raskt i blodbanen. Etter inhalasjon når nikotin hjernen innen 10-20 sekunder. Nikotins halveringstid er ca. 2 timer. Nikotin virker på nikotin acetylkolinreseptorer og øker nivået av flere signalstoffer i hjernen. Blant annet vil økt mengde dopamin virke på belønningssystemet i det mesolimbiske system og resultere i effekter som oppleves som positive, som eufori og relaksasjon, men samtidig gir dette grunnlag for utvikling av nikotinavhengighet (6).

Amerikanske helsemyndigheter klassifiserer tobakksavhengighet som en kronisk sykdom. Ofte kreves det gjentatte intervensjoner og mange forsøk for å oppnå røykeslutt. De fleste røykere (73 %) har minst et mislykket forsøk på røykeslutt bak seg (7). Effektiv forebygging er derfor viktig. Røykere som forsøker å slutte må forholde seg til psykiske, adferdsmessige og fysiske sider knyttet til avhengighet og abstinens (8).

LEGEMIDLER FOR RØYKESLUTT

Røykeslutttiltak kan deles inn i to hovedområder, veiledning og medikamentell behandling (9). På det norske markedet finnes det nå to reseptbelagte legemidler, vareniklin og bupropion, som har indikasjonen røykeslutt. I tillegg finnes det en rekke nikotinerstatningspreparater i form av tyggegummi, sugetabletter, sublingvaltabletter, plaster og inhalator som ikke er reseptbelagt. Vareniklin og bupropion var i 2008 registrert med henholdsvis 30 620 og 3 875 brukere (10), mens nikotinerstatningspreparater var det tredje mest solgte reseptfrie legemidlet (i norske kroner med apotekenes utsalgspris) (11).

Nikotinerstatningspreparater

Nikotinerstatningspreparater, med handelsnavn som Nicorette® og Nicotinell, finnes i mange former og styrker. De skal redusere sluttplagene ved å tilføre kroppen nikotin. Det er vanlig å kombinere de ulike produktene, for eksempel plaster i kombinasjon med tyggegummi. Nikotinerstatning anbefales bare brukt i en begrenset periode og bør også trappes ned i løpet av bruksperioden. Legemidlene selges uten resept og er tilgjengelige i apotek og varehandelen (12).

Nikotinerstatningspreparater baseres på venøst opptak av nikotin, og dette skjer langsommere enn arterielt opptak. Ved bruk av nikotinpreparater i form av nasal og oral tilførsel (nesespray, tyggegummi, inhalator og sublingvaltabletter (tabletter som smelter under tungen) eller sugetabletter nås lavere nikotinnivå i hjernen enn ved røyking, men effekten varer lenger (minutter). Ved transdermal applikasjon (plaster) blir dette enda mer markert, med virkning over timer. Nikotinerstatningspreparatene vil redusere abstinenssymptomene når røykere avstår fra å røyke. Imidlertid elimineres ikke symptomene fullstendig, sannsynligvis fordi de raske og høye nikotinnivåene som er karakteristisk ved tobakksrøyking, og som gir nikotinkick, ikke oppnås ved bruk av erstatningspreparater (13).

Bupropion

Bupropion ble lansert som et antidepressivt virkende medikament. Bupropion, med handelsnavn Zyban®, har nå markedsføringstillatelse som røykesluttpreparat hos voksne. Bupropion hemmer reopptak av dopamin og noradrenalin i sentralnervesystemet, og virkningen antas å være mediert via adrenerge og/eller dopaminerge mekanismer. I tillegg har det vært diskutert om bupropion har ikke-kompetitiv effekt på nikotinreseptor ($\alpha 3\beta 4$ nAch), og dette kan være relevant ved røykeslutt (14).

Vareniklin

Vareniklin, med handelsnavn Champix® eller Chantix®, virker som en partiell agonist på nikotin acetylkolin-reseptor ($\alpha 4\beta 2$ nAch). Aktivisering av reseptoren gir do-

paminfrigjøring i det mesolimbiske systemet. Vareniklin har høyere affinitet til reseptoren og blokkerer nikotinets evne til reseptoraktivering. Samtidig sørger vareniklins agonistiske aktivitet for lavt til moderat dopaminstimulering. Dette skal gi redusert røyketrang og lette røykeslutt samtidig som belønnings- og forsterkereffekten av røyking (nikotin) reduseres. Vareniklin er indisert for røykeslutt hos voksne.

Kjente bivirkninger

Røykeslutt både med og uten bruk av legemidler er assosiert med ulike symptomer. Det kan være vanskelig å skille symptomene som skyldes legemiddelet fra symptomer som skyldes at kroppen ikke lenger får nikotin. Alle legemidlene som kan benyttes ved røykeslutt kan gi bivirkninger. De står beskrevet i preparatomtalene og pakningsvedleggene. Bivirkningsprofilen varierer litt fra legemiddel til legemiddel. De inkluderer kvalme, hodepine, søvnløshet, forstoppelse og andre mage- og tarm-symptomer, utslett, irritabilitet og adferdsendringer.

KLINISKE ENDEPUNKT

I kliniske studier rapporteres røykeslutt ofte som røykfrihet ved f. eks. uke 12, 24 og 52 etter studiestart målt som 7 dagers punktprevalens eller kontinuerlig røykfrihet. Syv dagers punktprevalens er et mål på om deltakeren har røkt i løpet av de siste syv dagene før kontroll. Kontinuerlig røykfrihet er et mål på om deltakeren har vært røykfri etter den bestemte røykesluttdagen og frem til kontroll. Røykeslutt verifiseres ofte med at utåndet karbonmonoksid er lavere enn 10 ppm. Røykeslutt kan også måles ved å undersøke kotininnivået i blod, urin og spytt.

I denne rapporten har vi oppsummert resultater for røykeslutt, alvorlige bivirkninger og andre bivirkninger som kvalme, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer (eks. angst, uro, depresjon) og svimmelhet.

HVORDAN LESE RESULTATENE I DENNE RAPPORTEN

I denne rapporten har vi hentet resultater for sammenligninger mot placebo fra systematiske oversikter. Resultatene for dikotome utfall (hendelser som enten skjer eller ikke skjer, rene ja eller nei spørsmål) ble i de systematiske oversiktene rapportert som relativ risiko (RR). Dette angir sannsynligheten for at utfallet skal skje i intervensjonsgruppen dividert med sannsynligheten for at utfallet skal skje i en gruppe som får en annen behandling. Risikoen for at noe skal skje beregnes som antall som får utfallet dividert med alle som fikk behandlingen. Dersom effektestimaten med tilhørende konfidensintervall inneholder verdien 1 (en) vil det si at det ikke er statistisk signifikant forskjell mellom behandlingene.

Analyser av resultater for sammenligning av legemidlene direkte med hverandre har vi utført selv. For dikotome utfall oppgir vi disse resultatene som odds ratio (OR).

Odds beregnes om antall som får utfallet dividert med antall som ikke får utfallet. OR blir dermed en ratio mellom oddsen for at noe hender i intervensjonsgruppen dividert på oddsen for at tilsvarende skjer hos gruppen som fikk en annen behandling. Generelt vil OR gi numerisk noe høyere verdier enn RR, men også for OR er det slik at dersom effektestimaten med tilhørende konfidensintervall inneholder verdien 1 (en) vil det si at det ikke er statistisk signifikant forskjell mellom behandlingene.

Både RR og OR sier noe om sannsynligheten for at den ene behandlingen er bedre/verre enn den andre. Det som ikke tydelig fremgår er hvor hyppig utfallet faktisk skjer i hver av behandlingene. For å se hvor stor andel som oppnår utfallet, for eksempel det å være røykfri etter 52 uker, må man se risikoen eller oddsen i hver behandlingsgruppe for seg. Dette er hos oss fremstilt i meta-analysene som finnes i vedlegg 11. I tillegg er det i resultattabellene i rapporten en kolonne som angir antatt risiko for at noe skal skje hos pasienter behandlet med kontrollbehandlingen dersom 1000 pasienter behandles og en kolonne med tilhørende risiko dersom 1000 pasienter får behandling med legemiddelet under utprøving (her vises også usikkerheten knyttet til resultatet ved at resultatet også oppgis som et spenn (95 % konfidensintervall)).

Metode

For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår metodebok (15)

LITTERATURSØK

Vi utførte et systematisk litteratursøk etter systematiske oversikter (SR) i følgende databaser:

- The Cochrane Library:
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- DARE via Centre for reviews and Dissemination (CRD)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 til 2009 uke 20
- EMBASE 1980 til 2009 uke 20

Vi begrenset søket til perioden fra 01. januar 2007 t.o.m. 14. mai 2009 (dato søket ble utført). Søket ble avgrenset fordi vi bare ville inkludere nye systematiske oversikter.

I tillegg søkte vi systematisk etter randomiserte kontrollerte studier (RCT) i følgende databaser fra 01. januar 1995 t.o.m. 28. april 2009 (dato søket ble utført). Søket ble avgrenset til fem år før bupropion fikk markedsføringstillatelse for indikasjon røykeslutt i Norge.

- The Cochrane Library:
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to week 17
- EMBASE 1980 til 2009 uke 17

Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe planla og utførte samtlige søk. De fullstendige søkestrategiene er vist i vedlegg 1.

Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle legemidlene i Norge ble bedt om å sende inn litteratur relevant for vår problemstilling som vi ikke hadde identifisert ved vårt litteratursøk.

Vi gjennomgikk også de inkluderte systematiske oversiktene for å identifisere primærstudier utover de vi identifiserte i søket etter randomiserte kontrollerte studier.

INKLUSJONSKRITERIER

Vi inkluderte studier som var publisert i fulltekst og som oppfylte følgende kriterier:

Studiedesign:

Systematiske oversikter: Vi inkluderte den mest oppdaterte systematiske oversikten av høy kvalitet for hver intervensjon sammenlignet med placebo.

Randomiserte kontrollerte studier: Vi inkluderte primærstudier for de direkte sammenligningene mellom legemidlene.

Populasjon: Personer som røyker

Vi utførte analyser for subgrupper basert på tilgjengelig dokumentasjon. Aktuelle subgrupper var:

- Personer med KOLS
- Personer med hjerte-og karsykdom
- Gravide
- Ungdom

Intervensjoner:

- Nikotinerstatningspreparater (tyggegummi, plaster, inhalator, sugetabletter og nesespray)
- Vareniklin (Champix®)
- Bupropion (Zyban®)

Komparator:

- Nikotinerstatningspreparater (tyggegummi, plaster, inhalator, sugetabletter og nesespray)
- Vareniklin (Champix®)
- Bupropion (Zyban®)
- Placebo (for sammenligning med placebo oppsummerte vi kun resultater hentet fra systematiske oversikter)

Endepunkt:

- Røykfri etter 12, 24 eller 52 uker (målt som 7 dagers punktprevalens og/eller kontinuerlig røykfrihet)

- Alvorlige bivirkninger (for eksempel død, hendelser som fører til sykehusinnleggelse, uførhet, kreft, emosjonell labilitet, bryst smerter)
- Bivirkninger (kvalme, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer (for eksempel angst, uro, depresjon), svimmelhet)

Språk:

Vi hadde ingen språkbegrensninger i litteratursøket, men inkluderte kun systematiske oversikter eller enkeltstudier som var publisert på engelsk eller skandinavisk.

ARTIKKELUTVELGING

Identifisering av systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier

To personer gjennomgikk alle titler og abstrakt til referansene som ble funnet ved litteratursøket uavhengig av hverandre. Studier som kunne være relevante i forhold til inklusjonskriteriene ble bestilt i fulltekst. To personer vurderte uavhengig av hverandre fulltekstartiklene med hensyn på relevans. Uenighet ble løst ved diskusjon. Til hjelp i dette arbeidet benyttet vi for de randomiserte kontrollerte studiene et skjema for relevansvurdering av randomiserte kontrollerte studier, vedlegg 2, og for de systematiske oversiktene brukte vi inklusjonskriteriene.

Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier

To personer kvalitetsvurderte de systematiske oversiktene uavhengig av hverandre. Uenighet ble løst ved diskusjon. Sjekklisten som vi brukte til kvalitetsvurdering er vist i vedlegg 2.

To personer kvalitetsvurderte de randomiserte kontrollerte studiene ved hjelp av ”Risk of bias table” slik det er anbefalt brukt av Cochranes samarbeidet (16). Vedlegg 7 inneholder de ferdig utfylte tabellene for alle de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene.

ANALYSERING AV DATA

Vi oppsummerte resultatene for de predefinerte endepunktene som et beskrivende sammendrag og i tabellform.

Analyser for legemidlene sammenlignet med placebo har vi hentet fra de inkluderte systematiske oversiktene. Resultatene var presentert som relativ risiko (RR) og vi har rapportert disse.

For kontinuerlige endepunkt (vektøkning) presenteres resultatene som 'Mean difference' (MD). For dikotome endepunkt (røykfri samt andre bivirkninger enn vektøkning) presenteres resultatene som Odds ratio (OR).

Vi utførte egne analyser basert på tilgjengelige data i artiklene som ble funnet ved litteratursøket etter RCTer og de systematiske oversiktene. Vi tilstreber å gjøre våre analyser etter et "Intention-to-treat"-prinsipp, hvor alle randomiserte deltakere er tatt med i analysene i den gruppen som de ble randomisert til, uansett hvilken behandling de faktisk fikk. Som følge av dette, må vi gjøre antakelser om hva resultatene ville ha blitt for de deltakerne som ikke fullførte studiene:

- Røykfri: Det antas, at hendelsen ikke har inntruffet for de som ikke har fullført studien

For bivirkninger fravikes prinsippet om "Intention-to-treat" da bivirkninger må relateres til behandling, som er mottatt. Det betyr at for bivirkninger er analysene basert på de deltakerne som faktisk har mottatt behandlingen og det antall bivirkninger som er rapportert i studiene.

I alle analysene tok vi utgangspunkt i en 'random effects' modell. Dette gjorde vi, fordi det antas at det er karakteristika ved hver enkelt studie som gjør at resultatene ikke kan antas å være like fra studie til studie. Det vil si, at det tas hensyn til en studie-effekt i modellen.

GRADERING AV DOKUMENTASJONEN OM EFFEKT

To personer vurderte den samlede dokumentasjonen for hvert av endepunktene ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, www.gradeworkinggroup.org). Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til dokumentasjonen. Vi bruker fem kriterier for hvert endepunkt i GRADE: studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene), direkthet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og endepunkt i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og endepunkt man er ute etter å studere), presisjon og publikasjons-skjevhet. En mer utdypende beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt 2008 (17).

Vi beskriver ofte den samlede dokumentasjonen slik:

- Høy kvalitet: Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effekt-estimatet.
- Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effekt-estimatet. Videre forskning kan også endre estimatet.

- Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet.
- Svært lav kvalitet: Effektestimatet er veldig usikkert.

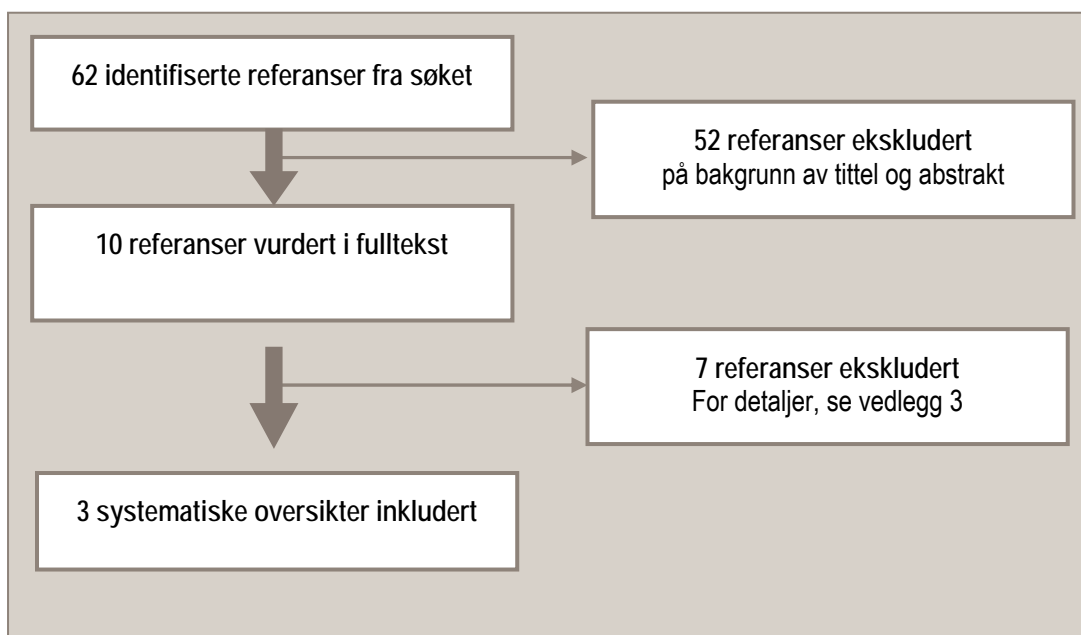
PRESENTASJON AV RESULTATENE I DENNE RAPPORTEN

Når vi presenterer resultater som beskrivende sammendrag i denne rapporten brukes ordet "trolig" for å markere middels kvalitet, og ordet "muligens" for å markere lav kvalitet. For å markere høy kvalitet brukes ingen spesielle ord, mens resultater av svært lav kvalitet vil vi skrive at vi er usikre på effekten (fordi kvaliteten på dokumentasjonen er for lav til at vi kan avgjøre effekt).

Resultat

LITTERATURSØK ETTER SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Litteratursøket etter systematiske oversikter for nikotinerstatningspreparat, bupropion og vareniklin sammenlignet med placebo ble utført i mai 2009. Vi identifiserte 62 referanser. Vi vurderte 10 referanser som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. Tre av referansene oppfylte inklusjonskriteriene og er inkludert i rapporten. Referansene er listet i tabell 1 og beskrevet i vedlegg 5 (characteristics of included systematic reviews). De 7 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 3 (table of excluded systematic reviews) med begrunnelse for eksklusjon. Flytskjema over søkeresultater, referanseinnhenting og håndtering av referansene er presentert i figur 3.



Figur 3. Flytskjema over litteratursøk etter systematiske oversikter og håndtering av innhentet litteratur.

Tabell 1. Systematiske oversikter som er inkludert i rapporten.

Systematisk oversikt	Dato for litteratursøk	Intervensjon og komparator	Antall studier (antall deltakere)
Stead 2008 (18)	Juli 2007	Nikotinerstatningspreparat versus placebo	111 (43 040)
Hughes 2007 (19)	Juli 2009	Bupropion versus placebo	36 (11 440)
Cahill 2008 (20)	Mars 2008	Vareniklin versus placebo	7 (2 959)

LEGEMIDLER TIL RØYKESLUTT SAMMENLIGNET MED PLACEBO

Hovedfunn

Røykfrihet:

- Nikotinerstatningspreparat fører trolig til at flere er røykfrie etter 24 til 52 uker sammenlignet med placebo.
- Bupropion fører trolig til at flere er røykfrie etter 24 til 52 uker sammenlignet med placebo.
- Vareniklin fører til at flere er røykfrie etter 24 til 52 uker sammenlignet med placebo.

Bivirkninger:

- Oversiktene antyder at det er flere bivirkninger forbundet med legemidlene enn ved placebo. Det er uavklart om legemidlene fører til alvorlige bivirkninger.

Resultattabeller for hver sammenligning er vist i vedlegg 6.

Nikotinerstatningspreparater sammenlignet med placebo

Stead 2008 (18) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som har sett på effekt av nikotinerstatningspreparater (NEP) versus placebo/ingen kontroll. Litteratursøket ble utført i juli 2007. Oversikten omfatter ulike NEP (tyggegummi, plaster, nesenspray, inhalator, sublingvaltabletter/sugetabletter) sammenlignet med placebo, en annen kontroll som ikke er et NEP eller i kombinasjoner med hverandre. Oversikten inkluderte randomiserte kontrollerte studier med kvinner og menn som røykte, uavhengig av hvordan de var rekruttert og hvor avhengige de var av nikotin.

Kun studier med en oppfølgingstid på mer enn seks måneder ble inkludert i oversikten.

Stead og medarbeidere fant 132 studier som tilfredsstilte deres inklusjonskriterier, og 111 av disse sammenlignet NEP med placebo/ingen kontroll. Det er totalt 43040 deltakere i de 111 aktuelle studiene. Deltakerne var voksne røykere (kvinner og menn) med en gjennomsnittsalder på 40 til 50 år. Deltakerne røykte i gjennomsnitt over 20 sigaretter per dag. Studiene ble utført i Nord-Amerika, Europa, Oseania, Japan, Thailand, Taiwan, Venezuela, og Brasil.

De fleste studiene undersøkte nikotintyggegummi (53 studier) eller nikotinplaster (41 studier). Nikotintyggegummi ble stort sett gitt i doser a 2 mg og behandlingstiden var typisk to til tre måneder. Vanlig dose for nikotinplaster var 15 mg for 16-timers plaster og 21 mg for 24 timers plaster. Behandlingstiden varierte fra tre uker til tre måneder. De andre studiene undersøkte nikotintablett/sugetablett (6 studier), nesenspray (4 studier), inhalator (4 studier), plaster og inhalator (1 studie) eller valgfritt produkt (2 studier). Innen hver studie fikk behandlings- og kontrollgruppen samme oppfølging i form av rådgivning, samtaler og oppfølgingsbesøk. Type og omfang av støttebehandling varierte derimot fra studie til studie. Studiene rekrutterte pasienter fra primærhelsetjenesten, sykehus og befolkningen generelt. Primærendepunkt for oversikten var røykfrihet etter seks måneder eller lengre. Røykfrihet ble rapportert både som kontinuerlig røykfrihet siden studiestart og som punkt prevalens (ingen drag av sigarett siste syv dager). Oversikten har ikke oppsummert bivirkninger kvantitativt. Dette skyldes at bivirkningene var rapportert veldig forskjellig i studiene.

Røykfrihet etter 6 til 12 måneder

Effektestimater for røykfrihet etter 6 til 12 måneder viser en statistisk signifikant forskjell mellom NEP og placebo/ingen kontroll i favør av NEP, RR 1.58 (95 % KI 1.50 til 1.66), tabell 2.

Den samlede dokumentasjonen for røykfrihet etter 6 til 12 måneder har moderat kvalitet. Dokumentasjonsgrunnet består av studier der det er usikkert om deltakerne er tilfeldig fordelt til behandlings og kontroll gruppe. Resultatet og kvalitetsvurderingen er oppsummert i tabell 2.

Bivirkninger

For nikotintyggegummi var de vanligste bivirkningene hikke, gastrointestinale forstyrrelser og smerte i tenner og kjeve. Hudirritasjon ble rapportert for nikotinplaster og lokalirritasjon i nese og munn ble også rapportert for spray og inhalator. Oversikten finner ikke dokumentasjon som tilsier at NEP øker risiko for hjerteinfarkt. Vi har ikke kvalitetsvurdert dokumentasjonen for bivirkninger fordi oversikten ikke har sammenstilt resultater for bivirkninger.

Bupropion sammenlignet med placebo

Hughes 2007 (19) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som har sett på effekt av bupropion versus placebo. Litteratursøket ble sist oppdatert i juli 2009. (oversikten har likevel beholdt sin opprinnelige sitering fra 2007). Oversikten omfatter legemidler med antidepressive egenskaper som brukes til røykeslutt sammenlignet med placebo, hverandre eller NEP. Oversikten inkluderte randomiserte kontrollerte studier med røykere og tidligere røykere som hadde sluttet (studier om tilbakefall). De fleste av studiene ekskluderte deltakere med depresjon, men ikke de som hadde hatt depresjon tidligere. De inkluderte også post-marketing overlevelsesdata for spørsmål om sikkerhet.

Hughes og medarbeidere (19) fant 66 studier som tilfredstilte deres inklusjonskriterier, og 36 av disse sammenlignet bupropion med placebo/ingen kontroll.

Det var totalt 11440 deltakere i de 36 aktuelle studiene. Studiene ble utført i Nord-Amerika, Europa, Tyrkia, Oseania og Brasil.

Vanlig dose av bupropion er 150 mg/dag i tre dager, deretter 150 mg x 2/dag i 7 til 12 uker. Studier som gav ulik oppfølging i form av rådgivning, samtaler og oppfølgingsbesøk til behandlings- og kontrollgruppen ble ekskludert. Studiene rekrutterte pasienter fra primærhelsetjenesten, sykehus og befolkningen generelt. Av våre endepunkt rapporterte oversikten røykfrihet etter seks måneder eller lengre, alvorlige bivirkninger og bivirkninger. Røykfrihet ble rapportert både som kontinuerlig røykfrihet siden studiestart og som punkt prevalens (ingen drag av sigarett siste syv dager). Oversikten har ikke oppsummert bivirkninger kvantitativt.

Røykfrihet

Effektestimater for røykfrihet etter 6 til 12 måneder viser en statistisk signifikant forskjell mellom bupropion og placebo/ingen kontroll i favør av bupropion, RR 1,69 (95 % KI 1,53 til 1,85), tabell 2.

Den samlede dokumentasjonen for røykfrihet etter 6 til 12 måneder har moderat kvalitet. Dokumentasjonsgrunnlaget består av studier der det er usikkert om deltakerne er tilfeldig fordelt til behandlings og kontrollgruppen. Resultatet og kvalitetsvurderingen er oppsummert i tabell 2.

Bivirkninger

De vanligste bivirkninger ved bruk av bupropion er søvnløshet, munntørrhet og kvalme. Sjeldne tilfeller av krampeanfallet har forekommet. Bupropion har blitt assosiert med økt fare for selvmord, men dette er uavklart. Vi har ikke kvalitetsvurdert

dokumentasjonen for bivirkninger fordi oversikten ikke har sammenstilt resultater for bivirkninger.

Vareniklin sammenlignet med placebo

Cahill 2008 (20) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som har sett på effekt av vareniklin versus placebo. Litteratursøket ble utført i mars 2008. Oversikten omfatter ulike partielle nikotinreseptor agonister som vareniklin og cyti-sin sammenlignet med placebo, NEP eller bupropion. Oversikten inkluderte randomiserte kontrollerte studier med røykere.

Cahill og medarbeidere fant 10 studier som tilfredstilte deres inklusjonskriterier, og syv av disse sammenlignet vareniklin med placebo. Det er totalt 2959 deltakere i de syv aktuelle studiene. Alle studiene var multisenterstudier og ble utført i USA, Japan, Australia, Taiwan og Korea.

Behandlingen med vareniklin varte i seks uker i én studie, 12 uker i 5 studier og 52 uker i én studie. Vareniklin ble gitt som 1 mg tabletter x 2/dag. Seks av studiene hadde en oppfølgingstid på 52 uker og én studie varte i 24 uker. Deltakerne i alle studiene fikk oppfølging i form av rådgivning og samtaler gjennom behandlingsperioden, samt oppfølgingsbesøk og telefonsamtaler til studieslutt. Primærendepunkt for oversikten var røykfrihet etter seks måneder eller lengre. Studien som behandlet pasientene i 52 uker ble ikke inkludert i analysene for røykeslutt etter 6 måneder eller lengre, men er med i analysene om bivirkninger. De seks studiene i analysen rapporterte røykfrihet som kontinuerlig røykfrihet siden studiestart. Oversikten har registrert bivirkninger som følge av behandlingen.

Røykfrihet

Effektestimater for røykfrihet etter 6 til 12 måneder viser en statistisk signifikant forskjell mellom vareniklin og placebo i favør av vareniklin, RR 2.33 (95 % KI 1.95 til 2.80), tabell 2.

Bivirkninger

Ikke-dødelige alvorlige bivirkninger ble rapportert i alle studiene med vareniklin, men det er uklart om det er noen sammenheng mellom vareniklin og fare for nedstemthet, rastløshet/sinnsopprør (agitasjon) og selvmordstanker. Effektestimaterne viser statistisk signifikante forskjeller mellom vareniklin og placebo for kvalme, RR 3,25 (95 % KI 2,73 til 3,86), søvnløshet, RR 1,45 (95 % KI 1,21 til 1,75) og unormale drømmer, RR 2,79 (95 % KI 2,09 til 3,72). Estimaterne viser at vareniklin gir mer kvalme, søvnløshet og unormale drømmer enn placebo. Effektestimater for hodepine viser ikke statistisk signifikante forskjeller mellom vareniklin og placebo, RR 1,20 (95 % KI 0,98 til 1,46).

Den samlede dokumentasjonen for røykfrihet etter 6 til 12 måneder har høy kvalitet. Dokumentasjonsgrunnlaget for søvnløshet og hodepine er av moderat kvalitet pga heterogenitet i effektestimater (søvnløshet) og upresist effektestimater (estimater inkluderer både ingen forskjell og mer hodepinene for vareniklin). Resultat og kvalitetsvurderinger er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinerstatningspreparat, bupropion og vareniklin sammenlignet med placebo.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Placebo	Tilsvarende risiko* Nikotinerstatningspreparat			
Røykfrihet Oppfølging: 6 til 12 mnd	104 per 1000	164 per 1000 (156 to 173)	RR 1,58 (1,5 til 1,66)	43040 (111)	⊕⊕⊕○ moderat ^{1,2}
	Bupropion				
	106 per 1000	179 per 1000 (162 to 196)	RR 1,69 (1,53 til 1,85)	11440 (36)	⊕⊕⊕○ moderat ³
	Vareniklin				
	112 per 1000	261 per 1000 (218 to 314)	RR 2,33 (1,95 til 2,8)	2582 (6)	⊕⊕⊕⊕ høy

Bivirkninger for vareniklin
Oppfølging: 6 til 12 mnd

	Placebo	Vareniklin			
Kvalme	104 per 1000	338 per 1000 (284 to 401)	RR 3,25 (2,73 til 3,86)	2935 (7)	⊕⊕⊕⊕ høy ⁴
Søvnløshet	132 per 1000	191 per 1000 (160 to 231)	RR 1,45 (1,21 til 1,75)	2625 (6)	⊕⊕⊕○ moderat ^{4,5}
Unormale drømmer	48 per 1000	134 per 1000 (100 to 179)	RR 2,79 (2,09 til 3,72)	2625 (6)	⊕⊕⊕⊕ Høy ⁴
Hodepine	132 per 1000	158 per 1000 (129 to 193)	RR 1,20 (0,98 til 1,46)	2308 (5)	⊕⊕⊕○ moderat ⁶

*Den tilsvarende risiko (og 95 % konfidensintervall) er basert på antatt risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av intervensjon (og 95 % KI). KI: Konfidensintervall; RR: Risk ratio;

¹ Majoriteten av studiene hadde enten ikke rapportert hvordan randomisering og skjult fordeling var foretatt, eller de hadde ikke rapportert det tilfredsstillende for at vi kunne bedømme risiko for skjevheter ² Definisjon på røykeslutt varierte veldig mellom studiene ³ 20 av 36 studier hadde uklar randomisering eller allokering eller begge. ⁴ En av studiene var en sikkerhetsstudie der røykerne ble behandlet kontinuerlig med vareniklin i 52 uker. ⁵ I-square = 50 % ⁶ Effektestimater inkluderer både ingen effekt og stor effekt

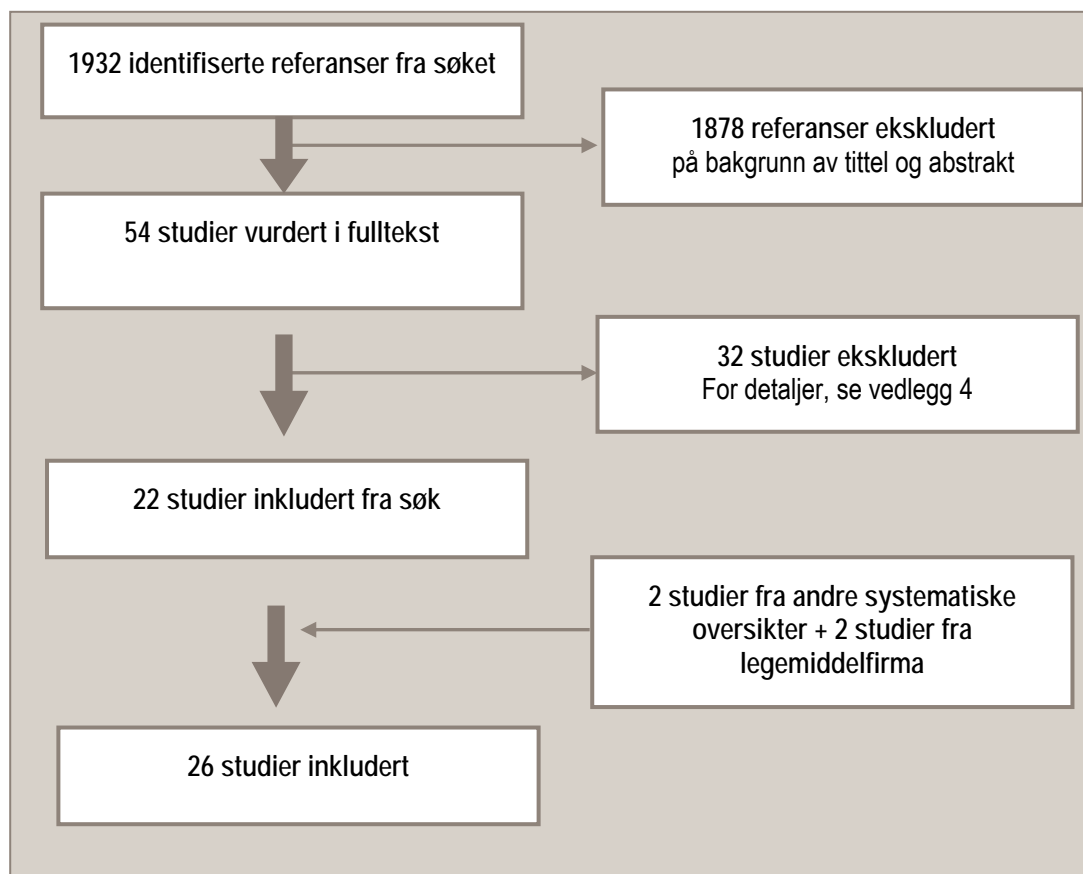
LITTERATUR SØK ETTER RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER

Litteratursøket etter randomiserte kontrollerte studier med direkte sammenligninger mellom nikotinerstatningspreparater, bupropion og vareniklin ble utført i april 2009. Vi identifiserte 1932 referanser.

Vi vurderte 54 referanser som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. Tjueto av referansene oppfylte inklusjonskriteriene og er inkludert i rapporten. Referansene er beskrevet i vedlegg 7 (characteristics of included randomized controlled trials). De 32 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 4 (table of excluded studies) med begrunnelse for eksklusjon.

Vi mottok 83 referanser fra legemiddelfirmaene hvorav vi inkluderte to publiserte og offentlig tilgjengelige studier. Videre fant vi to studier ved gjennomgang av systematiske oversikter som vi ikke hadde inkludert ved gjennomgang av vårt litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier.

Flytskjema over søkeresultater, referanseinnhenting og håndtering av referansene er presentert i figur 4.



Figur 4. Flytskjema over litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier og håndtering av innhentet litteratur.

LEGEMIDLER TIL RØYKESLUTT DIREKTE SAMMENLIGNET MED HVERANDRE

Vi har gjennomført analyser for nikotinerstatningspreparater, bupropion og vareniklin sammenlignet med hverandre basert på tilgjengelig data fra de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene. Resultatene er oppsummert for hver enkelt sammenligning. En detaljert beskrivelse av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene og vurdering av risiko for systematiske skjevheter er vist i vedlegg 7.

Vi har utført analyser for følgende hovedsammenligninger:

Intervensjon	Komparator
Bupropion	Nikotinerstatningspreparater (nikotininhalator og nikotinplaster)
Vareniklin	Nikotinerstatningspreparater (nikotinplaster)
Vareniklin	Bupropion
Nikotinerstatningspreparater	Nikotinerstatningspreparater

Vi har som nevnt i tabellen over sammenlignet ulike nikotinerstatningspreparat med hverandre og i ulike kombinasjoner. Resultatene for disse sammenligningene følger i kapittel "Nikotinerstatningspreparater sammenlignet med hverandre"

Hovedfunn

Kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker:

- Dokumentasjonen er av for lav kvalitet til at vi kan avgjøre om det er forskjeller mellom bupropion og nikotinerstatningspreparater.
- Det er muligens flere som er røykfrie ved bruk av vareniklin enn ved nikotinplaster.
- Vareniklin fører til at flere er røykfrie enn bupropion.

Bivirkninger:

- Bupropion gir muligens lavere vektøkning enn nikotinerstatningspreparater, det er muligens færre som opplever unormale drømmer, mens det muligens er flere som opplever søvnløshet.
- Vareniklin fører muligens til mer kvalme, tretthet og svimmelhet enn nikotinplaster.
- Vareniklin fører til mindre søvnløshet og trolig til større vektøkning enn bupropion, og trolig til mer kvalme. Det er muligens liten eller ingen forskjell når det gjelder hodepine, tretthet, angst og svimmelhet

BUPROPION SAMMENLIGNET MED NIKOTINERSTATNINGS- PREPARATER

Vi har inkludert fire studier som sammenlignet bupropion med nikotinerstatningspreparater (nikotininhalator, nikotinplaster) (21-24). Studiene inkluderte totalt 1774 deltakere og er utført i USA og Tyrkia (én studie). Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 1 til 10.

Røykfrihet

Bupropion fører trolig til at flere er røykfrie (målt som 7 dagers punktprevalens) sammenlignet med nikotinerstatningspreparater etter 12 uker og muligens er flere røykfrie også etter 52 uker, tabell 3. Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller etter 24 uker. Det er muligens ingen forskjell mellom bupropion og nikotinerstatningspreparater når det gjelder kontinuerlig røykfrihet etter 12 uker. Vi mangler dokumentasjon for 24 uker, mens dokumentasjonen har for lav kvalitet til å avgjøre noe for 52 uker.

Bivirkninger

Kvaliteten til dokumentasjonen er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller for alvorlige bivirkninger, kvalme, hodepine, angst og svimmelhet. Bupropion gir muligens lavere vektøkning enn nikotinerstatningspreparater, det er muligens færre som opplever unormale drømmer, men det muligens er flere som opplever søvnløshet, tabell 3. Vi mangler dokumentasjon for tretthet og psykiske symptomer.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 3. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at vi har lite data totalt og heterogene resultater.

Tabell 3 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for bupropion sammenlignet med nikotinerstatningspreparater.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (> 18 år)					
Setting: Studiene er utført i Tyrkia og USA					
Intervensjon Bupropion					
Sammenligning: Nikotinerstatningspreparat					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95% KI)		Relativffekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotinerstatningspreparat	Tilsvarende risiko* Bupropion			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 12 uker	154 per 1000	263 per 1000 (211 til 321)	OR 1,96 (1,47 til 2,6)	1233 (2)	⊕⊕⊕⊖ moderat ^{1,2}
Oppfølging: 24 uker	221 per 1000	311 per 1000 (194 til 456)	OR 1,59 (0,85 ti 2,96)	588 (2)	⊕⊖⊖⊖ veldig lav ^{2,3,4,5}
Oppfølging: 54 uker	164 per 1000	303 per 1000 (220 til 402)	OR 2,22 (1,44 til 3,43)	488 (1)	⊕⊕⊖⊖ lav ^{2,6}

Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	65 per 1000	82 per 1000 (55 til 123)	OR 1,29 (0,83 til 2,02)	1133 (1)	⊕⊕OO lav ^{2,5}
Oppfølging: 52 uker	98 per 1000	139 per 1000 (45 til 359)	OR 1,48 (0,43 til 5,15) RR 1,45 (0,50 til 4,18)	541 (2)	⊕OOO veldig lav ^{2,3,5}
Bivirkninger Oppfølging: 52 uker					
Alvorlige bivirkninger [§]	4 per 1000	12 per 1000 (1 til 105)	OR 3,02 (0,31 til 29,28)	488 (1)	⊕OOO veldig lav ^{2,5,6}
Kvalme	72 per 1000	102 per 1000 (52 til 194)	OR 1,47 (0,7 til 3,1)	586 (2)	⊕OOO veldig lav ^{2,3,5}
Vektøkning		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk bupropion var 0.59 standardavvik mindre (0.99 to 0.19 mindre)**		100 (1)	⊕⊕OO lav ^{7,8}
Søvnløshet	280 per 1000	431 per 1000 (322 til 547)	OR 1,95 (1,22 til 3,1)	586 (2)	⊕⊕OO lav ^{2,3}
Hodepine	270 per 1000	366 per 1000 (143 til 666)	OR 1,56 (0,45 til 5,39)	586 (2)	⊕OOO veldig lav ^{2,3,5,9}
Unormale drømmer	150 per 1000	36 per 1000 (19 til 71)	OR 0,21 (0,11 til 0,43)	586 (1)	⊕⊕OO lav ^{2,6}
Angst	55 per 1000	147 per 1000 (17 til 626)	OR 2,96 (0,3 til 28,79)	586 (2)	⊕OOO veldig lav ^{2,3,5,10}
Svimmelhet	41 per 1000	33 per 1000 (1 til 534)	OR 0,79 (0,02 til 26,81)	586 (2)	⊕OOO veldig lav ^{2,3,5,11}

*Den tilsvarende risiko (og 95 % konfidensintervall) er basert på antatt risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av intervensjon (og 95 % KI). KI: Konfidensintervall; OR: Odds ratio;

**SMD -0.59 (-0.99 to -0.19)

¹ Stor risiko for systematiske skjevheter i den minste studien, men lite trolig at det vil introdusere systematiske skjevheter i den totale dokumentasjonen ² Få hendelser

³ En av studiene ble vurdert til å kunne ha stor risiko for systematiske skjevheter, for den andre var det uklart om fordelingen var skjult.

⁴ I-square is 46 % ⁵ Bredt konfidensintervall ⁶ Uklart om det er skjult fordeling ⁷ Studien ble vurdert til å kunne ha stor risiko for systematiske skjevheter ⁸ Sparsomt med data ⁹ I-square var 85 % ¹⁰ I-square var 62 % ¹¹ I-square var 82 %

[§]Alvorlige bivirkninger som ble rapportert var: Allergisk reaksjon, brystmerter og viral spinal meningitt

VARENIKLIN SAMMENLIGNET MED NIKOTINPLASTER

Vi har inkludert én multisenterstudie som sammenligner vareniklin med nikotinplaster (25). Studien inkluderte totalt 757 deltakere og er utført i Belgia, Frankrike, Nederland, Storbritannia og USA. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 11 til 19.

Røykfrihet

Vareniklin fører trolig til at flere har sluttet å røyke etter 12 uker enn nikotinplaster. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom vareniklin og nikotinplaster når

det gjelder røykfrihet etter 24 uker (både kontinuerlig og 7 dagers punktprevalens) og 52 uker (7 dagers punktprevalens), mens det muligens er flere som har sluttet å røyke (målt som kontinuerlig røykfrihet) ved bruk av vareniklin etter 52 uker, tabell 4.

Bivirkninger

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjell mellom vareniklin og nikotinplaster når det gjelder alvorlige bivirkninger, søvnløshet og unormale drømmer. Vareniklin fører muligens til mer kvalme, hodepine, tretthet og svimmelhet enn nikotinplaster. Vi mangler dokumentasjon for vektøkning og psykiske symptomer, tabell 4.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 4. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 4 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for vareniklin sammenlignet med nikotinplaster.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Anntatt risiko Nikotinplaster	Tilsvarende risiko* Vareniklin			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 12 uker	459 per 1000	616 per 1000 (546 til 682)	OR 1,89 (1,42 til 2,53)	757 (1)	⊕⊕⊕O Moderat ³
Oppfølging: 24 uker	332 per 1000	383 per 1000 (316 til 455)	OR 1,25 (0,93 til 1,68)	757 (1)	⊕⊕OO lav ^{1,3}
Oppfølging: 52 uker	306 per 1000	346 per 1000 (282 til 418)	OR 1,2 (0,89 til 1,63)	757 (1)	⊕⊕OO lav ^{1,3}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	422 per 1000	555 per 1000 (483 til 625)	OR 1,71 (1,28 til 2,28)	757 (1)	⊕⊕⊕O Moderat ³
Oppfølging: 24 uker	266 per 1000	322 per 1000 (258 til 393)	OR 1,31 (0,96 til 1,79)	757 (1)	⊕⊕OO lav ^{1,3}
Oppfølging: 52 uker	198 per 1000	260 per 1000 (200 til 331)	OR 1,42 (1,01 til 2)	757 (1)	⊕⊕OO lav ^{2,3}
Bivirkninger					
Oppfølging: 52 uker					
Alvorlige bivirkninger [§]	24 per 1000	10 per 1000 (3 til 34)	OR 0,43 (0,13 til 1,41)	746 (1)	⊕OOO veldig lav ^{1,2,3}
Kvalme	97 per 1000	371 per 1000 (283 til 469)	OR 5,5 (3,68 til 8,23)	746 (1)	⊕⊕OO lav ^{2,3}
Søvnløshet	192 per 1000	213 per 1000 (160 til 279)	OR 1,14 (0,8 til 1,63)	746 (1)	⊕OOO veldig lav ^{1,2,3}

Hodepine	97 per 1000	191 per 1000 (133 til 266)	OR 2,2 (1,43 til 3,38)	746 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Unormale drømmer	84 per 1000	117 per 1000 (75 til 177)	OR 1,45 (0,89 til 2,35)	746 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Tretthet	24 per 1000	55 per 1000 (26 til 114)	OR 2,37 (1,07 til 5,25)	746 (1)	⊕⊕○○ lav ^{2,3}
Svimmelhet	35 per 1000	74 per 1000 (39 til 136)	OR 2,21 (1,13 til 4,34)	746 (1)	⊕⊕○○ lav ^{2,3}

*Den tilsvarende risiko (og 95 % konfidensintervall) er basert på antatt risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av intervensjon (og 95 % KI). KI: Konfidensintervall; OR: Odds ratio

¹ Bredt konfidensintervall ² Få hendelser ³ Uklart om det er skjult fordeling

§Alvorlige bivirkninger som ble rapportert var: Depresjon, forstoppelse, akutt etanolforgiftning, selvmordstanker, kreft, gastrointestinal blødning, hjerteinfarkt, brystmerter, forverring av en eksisterende kneskade og cyste i bukhulen.

VARENIKLIN SAMMENLIGNET MED BUPROPION

Vi har inkludert tre studier som sammenlignet vareniklin med bupropion (26-28). Studiene inkluderer totalt 1864 deltakere og alle er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 20 til 30.

Røykfrihet

Vareniklin fører til at flere er røykfrie etter 12, 24 og 52 uker (målt både som kontinuerlig og 7 dagers punktprevalens) enn bupropion, tabell 5.

Bivirkninger

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller når det gjelder alvorlige bivirkninger og unormale drømmer. Vareniklin fører til mindre søvnløshet og trolig til større vektøkning enn bupropion, og trolig til mer kvalme. Det er muligens liten eller ingen forskjell når det gjelder hodepine, tretthet, angst og svimmelhet. Vi mangler dokumentasjon for psykiske symptomer, tabell 5.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 5. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og stor heterogenitet i resultatene.

Tabell 5 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for vareniklin sammenlignet med bupropion.

Populasjon: Personer som røyker (≥ 18 år)
 Setting: Multisenter studier utført i USA
 Intervensjon: Vareniklin
 Sammenligning: Bupropion

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Anntatt risiko Bupropion	Tilsvarende risiko* Vareniklin			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 12 uker	361 per 1000	503 per 1000 (449 til 557)	OR 1,79 (1,44 til 2,23)	1367 (2)	⊕⊕⊕⊕ høy
Oppfølging: 24 uker	256 per 1000	343 per 1000 (292 til 398)	OR 1,52 (1,2 til 1,92)	1367 (2)	⊕⊕⊕⊕ høy
Oppfølging: 52 uker	231 per 1000	293 per 1000 (245 til 346)	OR 1,38 (1,08 til 1,76)	1367 (2)	⊕⊕⊕⊕ høy
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	280 per 1000	385 per 1000 (313 til 463)	OR 1,61 (1,17 til 2,22)	1878 (3)	⊕⊕⊕⊕ høy
Oppfølging: 24 uker	188 per 1000	269 per 1000 (226 til 318)	OR 1,59 (1,26 til 2,01)	1878 (3)	⊕⊕⊕⊕ høy
Oppfølging: 52 uker	139 per 1000	203 per 1000 (165 til 249)	OR 1,58 (1,22 til 2,05) RR 1,46 (1,18 til 1,81)	1878 (3)	⊕⊕⊕⊕ høy
Bivirkninger					
Oppfølging: 52 uker					
Alvorlige bivirkninger [§]	20 per 1000	11 per 1000 (3 til 39)	OR 0,56 (0,16 til 1,97)	1864 (3)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Kvalme	117 per 1000	289 per 1000 (193 til 408)	OR 3,07 (1,81 til 5,21)	1864 (3)	⊕⊕⊕○ moderat ¹
Vektøkning Oppfølging: 12 uker		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk vareniklin var 0,52 kg større (fra 0,01 kg større til 1,03 kg større)		752 (2)	⊕⊕⊕○ moderat ²
Søvnløshet	253 per 1000	157 per 1000 (130 til 192)	OR 0,55 (0,44 til 0,7)	1864 (3)	⊕⊕⊕⊕ høy
Hodepine	141 per 1000	156 per 1000 (111 til 218)	OR 1,13 (0,76 til 1,7)	1864 (3)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Unormale drømmer -	67 per 1000	108 per 1000 (66 til 172)	OR 1,69 (0,98 til 2,9)	1864 (3)	⊕○○○ veldig lav ^{2,3}
Tretthet	38 per 1000	73 per 1000 (38 til 134)	OR 1,98 (0,99 til 3,93)	683 (1)	⊕⊕○○ lav ^{2,3}
Angst	53 per 1000	44 per 1000 (22 til 85)	OR 0,82 (0,41 til 1,65)	683 (1)	⊕⊕○○ lav ^{2,3}
Svimmelhet	66 per 1000	62 per 1000 (41 til 94)	OR 0,94 (0,61 til 1,46)	1361 (2)	⊕⊕○○ lav ^{2,3}

*Den tilsvarende risiko (og 95 % konfidensintervall) er basert på antatt risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av intervensjon (og 95 % KI). KI: Konfidensintervall; OR: Odds ratio

¹ Betydelig statistisk heterogenitet ² Bredt konfidensintervall ³ Få hendelser

[§]Alvorlige bivirkninger som ble rapportert var: Magesmerter, atrieflimmer, lungebetennelse, slag, galleblærebetennelse, septisk sjokk, hodepine, krampeanfall, kreft, akutt koronar syndrom, brystmerter, dehydrering, cellulitter omkring øyehulen, akutt psykose, emosjonell labilitet, svimmelhet, forhøyet blodtrykk, svangerskap utenfor livmoren, angioødem, skuddsår, postoperativ blødning, smerter i ben, stafylokokkcellulitter, koronar okklusjon, dødelig motorsykelulykke og spontanabort.

NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER SAMMENLIGNET MED HVERANDRE

Vi har gjennomført analyser for ulike nikotinerstatningspreparat sammenlignet med hverandre og i ulike kombinasjoner basert på tilgjengelig data fra de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene. Resultatene er oppsummert for hver enkelt sammenligning og beskrevet i tekst og tabeller i vedlegg 8. Analysene er vist i vedlegg 11. En detaljert beskrivelse av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene og vurdering av risiko for systematiske skjevheter er vist i vedlegg 7.

Hovedfunn

Kontinuerlig røykfrihet etter 24 og 52 uker:

- For kontinuerlig røykfrihet etter 24 og 52 uker har vi oppsummert resultatene i tabell 6 og 7. Kun for nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster kombinert med nikotinespray har vi signifikante resultater i favør av kombinasjonen etter ett år. Andre sammenligninger viser ingen statistisk signifikante forskjeller etter ett år eller det mangler dokumentasjon i studiene. For noen sammenligninger har vi ikke funnet studier (tomme ruter i tabellene).

Tabell 6. Oppsummering av resultater for kontinuerlig røykfrihet etter 24 uker*

Komparator→ Intervensjon ↓	Tyggegummi	Plaster	Spray	Sugetablett	Inhalator	Plaster og spray	Plaster og inhalator	Spray og rådgivning
Tyggegummi	-	Dok. mangler	Dok. mangler	Dok. mangler	Dok. mangler			
Plaster		-	OR 0,85 (0,47 til 1,54) 1 studie ⊕⊕OO		OR 1.83 (0,76 til 4,41) 1 studie ⊕OOO	OR 0,43 (0,23 til 0,8) 1 studie ⊕⊕⊕O	OR 1,21 (0,55 til 2,65) 1 studie ⊕OOO	
Spray			-		Dok. mangler	Dok. mangler		
Sugetablett				-				
Inhalator					-		OR 0,83 (0,55 til 1,26) 1 studie ⊕⊕OO	
Tyggegummi og plaster	OR 1,44 (0,85 til 2,46) 1 studie ⊕⊕OO	OR 2.1 (1,18 til 3,71) 1 studie ⊕⊕⊕O						
Plaster og rådgivning								OR 1.18 (0,61 til 2,27) 1 studie ⊕OOO

*Dok. mangler = det mangler dokumentasjon i studiene for dette endepunktet. Tomme ruter = vi har vi ikke funnet studier for denne sammenligningen. **Uthevet skrift** indikerer signifikante resultater.

⊕⊕⊕⊕ Høy kvalitet ⊕⊕⊕O Moderat kvalitet ⊕⊕OO Lav kvalitet ⊕OOO Veldig lav kvalitet

Tabell 7. Oppsummering av resultater for kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker*

Komparator→ Intervensjon ↓	Tyggegummi	Plaster	Spray	Sugetablett	Inhalator	Plaster og spray	Plaster og inhalator	Spray og rådgivning
Tyggegummi	-	Dok. mangler	Dok. mangler	Dok. mangler	Dok. mangler			
Plaster		-	Dok. mangler		OR 1,02 (0,37 til 2,82) 1 studie ⊕○○○	OR 0,34 (0,17 til 0,68) 1 studie ⊕⊕⊕○	OR 1,51 (0,47 til 4,86) 1 studie ⊕○○○	
Spray			-		Dok. mangler	Dok. mangler		
Sugetablett				-				
Inhalator					-		OR 0,8 (0,42 til 1,51) 2 studier ⊕⊕○○	
Tyggegummi og plaster	OR 1,51 (0,86 til 2,65) 1 studie ⊕⊕○○	OR 1,53 (0,81 til 2,88) 1 studie ⊕⊕○○						
Plaster og rådgivning								Dok. mangler

*Dok. mangler = det mangler dokumentasjon i studiene for dette endepunktet. Tomme ruter = vi har vi ikke funnet studier for denne sammenligningen. **Uthevet skrift** indikerer signifikante resultater. ⊕⊕⊕⊕ Høy kvalitet
⊕⊕⊕○ Moderat kvalitet ⊕⊕○○ Lav kvalitet ⊕○○○ Veldig lav kvalitet

Bivirkninger

Dokumentasjonen om bivirkninger er mangelfull. Vektøkning var den bivirkningen som de fleste av studiene har rapportert, men resultatene viser at det muligens er liten eller ingen forskjell mellom de ulike nikotinerstatningspreparatene.

NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER KOMBINERT MED BUPROPION

Vi har gjennomført analyser for ulike nikotinerstatningspreparat i ulike sammenligninger og kombinert med bupropion basert på tilgjengelig data fra de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene. Resultatene er oppsummert for hver enkelt sammenligning og beskrevet i tekst og tabeller i vedlegg 9. Analysene er vist i vedlegg 11. En detaljert beskrivelse av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene og vurdering av risiko for systematiske skjevheter er vist i vedlegg 7.

Vi har oppsummert resultater for følgende kombinasjoner:

Intervensjon	Komparator
Nikotinplaster	Bupropion og nikotinplaster
Bupropion	Bupropion og nikotinerstatningspreparater (inhalator, plaster og tyggegummi)
Bupropion, kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster	Nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi

Hovedfunn

Kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker:

- Det er muligens flere som er røykfrie ved bruk av bupropion kombinert med nikotinplaster enn ved nikotinplaster gitt alene. I studien der kognitiv adferdsterapi gis til begge gruppene finner vi muligens liten eller ingen forskjell.
- For de andre kombinasjonene er dokumentasjonen er av for lav kvalitet til at vi kan avgjøre om det er forskjeller eller det er muligens liten eller ingen forskjell.

Bivirkninger:

- Bupropion kombinert med nikotinplaster gir muligens noen flere bivirkninger enn nikotinplaster gitt alene.

ULIKE KOMBINASJONER AV NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER FOR ULIKE POPULASJONER

Vi har oppsummert resultater og gjennomført analyser for ulike kombinasjoner av nikotinerstatningspreparater til ulike populasjoner basert på tilgjengelig data fra de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene. Resultatene er oppsummert for hver enkelt sammenligning og beskrevet i tekst og tabeller i vedlegg 10. Analysene er vist i vedlegg 11. En detaljert beskrivelse av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene og vurdering av risiko for systematiske skjevheter er vist i vedlegg 7.

Vi har oppsummert resultater for følgende kombinasjoner og populasjoner:

Intervensjon	Komparator	Populasjon
Nikotinplaster	Nikotintyggegummi	Ungdommer
Nikotinplaster	Bupropion og nikotinplaster	Ungdommer
Nikotintyggegummi	Nikotinsugetablett	Syke personer
Nikotinplaster	Nikotinplaster, nikotininhalator og bupropion	Syke personer
Nikotinplaster	Bupropion og nikotinplaster	Personer med schizofreni
Bupropion, nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi	Nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi	Voksne med unipolar depressiv lidelse

Vi fant ikke dokumentasjon for å gjøre egne analyser for gravide, personer med KOLS eller personer med hjerte-karsykdom.

Hovedfunn

Kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker:

- Vi mangler dokumentasjon eller dokumentasjonen er av for lav kvalitet til at vi kan avgjøre om det er forskjeller mellom de ulike legemidlene for disse populasjonene.

Bivirkninger:

- Dokumentasjonen for bivirkninger er mangelfull.

Diskusjon

Vi har oppsummert og vurdert den samlede dokumentasjonen for effekt og sikkerhet av legemidler (nikotinerstatningspreparater, bupropion og vareniklin) til røykeslutt. Vi har sett på hvert enkelt legemiddel sammenlignet med andre legemidler, og også vurdert kombinasjoner av legemidlene og legemidlene sammenlignet med placebo. Vi har oppsummert resultater fra tre systematiske oversikter av høy kvalitet og 26 randomiserte kontrollerte studier. Endepunktene har vært røykfrihet (målt som 7-dagers punktprevalens eller kontinuerlig røykfrihet) etter 12, 24 og 52 uker samt bivirkninger (alvorlige bivirkninger, kvalme, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer, angst og svimmelhet).

HOVEDFUNN

Ved bruk av vareniklin, bupropion og nikotinerstatningspreparater oppnås at flere slutter å røyke enn ved bruk av placebo. Vareniklin var mer effektivt enn bupropion ved å gi større grad av kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker, og muligens også mer effektivt enn nikotinplaster ved 52 ukers sammenligning. Når det gjelder det endelige målet, kontinuerlig røykfrihet, er kvaliteten på dokumentasjonen for lav til at vi kan trekke sikre konklusjoner for bupropion sammenlignet med nikotinerstatningspreparater. Mellom de ulike nikotinerstatningspreparatene synes det å være liten eller ingen forskjell i effekt når det gjelder røykeslutt. For en kombinasjon av nikotinerstatningspreparater sammenlignet med ett nikotinerstatningspreparat har vi dokumentasjon av moderat kvalitet som viser at kombinasjon trolig fører til at flere har blitt røykfrie etter ett år.

Selv om effektestimatene for røykfrihet viser at alle legemidlene er effektive er det imidlertid viktig å merke seg at ca 10 % av deltakerne har sluttet å røyke etter 1 år ved å bruke placebo, mens henholdsvis ca 16 %, 18 % og 26 % har sluttet ved bruk av nikotinerstatningspreparater, bupropion eller vareniklin. Dette betyr at omtrent 80 % fortsatt røyker selv etter bruk av legemiddel til røykeslutt. På den annen side kan det at ca 10 til 15 % slutter å røyke som ellers ikke ville ha sluttet være betydelig sett i et folkehelseperspektiv.

Legemidlene synes å gi flere bivirkninger enn placebo i studiene vi har lagt til grunn. Imidlertid er dokumentasjonen for bivirkninger gjennomgående av lav eller veldig

lav kvalitet, noe som gjør resultatene usikre. Nedsatt kvalitet skyldes bl.a. at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet. Det kan også være vanskelig å avgjøre om bivirkningene er en følge av legemidlene eller en følge av bortfall av nikotin (fysisk avhengighet). Dette gjelder særlig de tre første ukene etter røykeslutt. Særlig for alvorlige bivirkninger er dokumentasjonen av lav og veldig lav kvalitet. Dette kan relateres til at vi har oppsummert og vurdert resultater fra randomiserte kontrollerte studier hvor den primære hensikt er å vurdere effekt av et tiltak. Studiene har oftest for få deltakere til at sjeldne og potensielt alvorlige bivirkninger kan oppdages.

DOKUMENTASJONGRUNNLAGET

Vi har vurdert kvaliteten på den samlede dokumentasjonen ved hjelp av GRADE. Kvaliteten varierer mye fra sammenligning til sammenligning. Der vi har store gode studier med konsistente resultater får vi dokumentasjon av høy og moderat kvalitet. Dette gir sikkerhet for at vi kan stole på resultatene. Mye av dokumentasjonen er derimot av lav og veldig lav kvalitet. Dette gjelder særlig for registrering av alvorlige bivirkninger og for de ulike sammenligningene mellom nikotinerstatningspreparater. Dette skyldes blant annet at studiekvaliteten til de inkluderte studiene ikke er tilfredsstillende (stor risiko for systematiske feil blant annet på grunn av usikkerhet ved randomisering og fordeling av deltakerne til de ulike behandlingsgruppene). For hver sammenligning foreligger det få studier som ofte har få deltakere og dermed få tilfeller av hvert endepunktet. Dette medfører stor usikkerhet i resultatene. Vi kan derfor ikke si sikkert om ett nikotinerstatningspreparat er bedre enn et annet, men resultatene kan tyde på at det er liten forskjell mellom de ulike nikotinerstatningspreparatene.

Både vareniklin og bupropion kan føre til økt dopamin i det mesolimbiske systemet. Det er ikke avklart om det er en biologisk forklaring på hvorfor vareniklin så langt har vist bedre effekt for røykeslutt enn bupropion. Nikotinerstatningspreparater fører til opptak av nikotin i kroppen, noe som kan redusere abstinenssymptomene når røykere avstår fra å røyke. Bruk av flere nikotinerstatningspreparater i kombinasjon kan tenkes å gi et raskere og høyere nivå av nikotin slik at symptomene dempes bedre.

Dersom legemidlene har tilnærmet lik effekt og bivirkningsprofil vil valg av legemiddel kunne avhenge av pris, røykernes preferanser for reseptbelagte versus ikke-reseptbelagte legemidler og hvilke legemidler de evt. har prøvd tidligere. Vi vet ikke om det er slik at reseptbelagte legemidler først prøves etter mislykkede forsøk med nikotinerstatningspreparater eller om noen begynner med disse.

De fleste av studiene vi har inkludert er finansiert av legemiddelfirmaet som produserer legemiddelet. Legemiddelindustrien har god erfaring i å utføre randomiserte,

kontrollerte studier og flere av studiene har vi også vurdert til å ha lav risiko for systematiske feil. En risiko med industrifinansierte studier kan imidlertid være faren for selektiv rapportering av endepunkt. Nyere systematiske oversikter har vist at industrifinansierte studier oftere rapporterer resultater for endepunkt som er i favør av produktet de sponser (30-32).

Til evaluering av sjeldne og alvorlige bivirkninger er det oftest nødvendig med andre typer studier/datainnsamling enn randomiserte kontrollerte studier. Randomiserte kontrollerte studier har ofte for få deltakere eller de har for kort oppfølgingstid til at sjeldne og alvorlige bivirkninger blir rapportert. I denne rapporten har vi ikke inkludert observasjonelle studier for rapportering av bivirkninger og vi har heller ikke undersøkt bivirkningsregistre. Vi har dermed ikke et godt nok datagrunnlag for å kunne konkludere om alvorlige og sjeldne bivirkninger for legemidlene vareniklin, bupropion og nikotinerstatningspreparater.

Bivirkninger som følge av legemidler i vanlig klinisk bruk følges opp av internasjonale (for eksempel European Medicines Agency (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) og nasjonale myndigheter gjennom spontanrapportering. I Norge skal bivirkninger meldes til RELIS som så rapporterer til Statens legemiddelverk som registrerer og følger disse.

Denne rapporten omhandler kun legemidler til røykeslutt direkte sammenlignet med hverandre eller mot placebo og den belyser ikke legemidler direkte sammenlignet med andre røykeslutt tiltak. Vi kan derfor ikke si noe om legemidler er et mer eller mindre effektivt tiltak for å oppnå røykfrihet enn for eksempel samtaleterapi, mosjon, kognitiv adferdsterapi eller andre tiltak. Siden bare mellom 15 og 25 % er røykfrie etter ett år ved bruk av legemidler kan det være verdt å undersøke andre ikke-medikamentelle tiltak. Det faller utenfor problemstillingen i denne rapporten, men kan være viktig å avklare slik at pasienter kan ta informerte valg om de ønsker å unngå å bruke legemidler når de vil slutte å røyke.

Konklusjon

Vi har oppsummert og vurdert den samlede dokumentasjonen for effekt og sikkerhet av legemidler (vareniklin, bupropion og nikotinerstatningspreparater) til røykeslutt. Vi har sett på hvert legemiddel sammenlignet med hverandre, brukt i ulike kombinasjoner og sammenlignet med placebo. Vi har oppsummert resultater fra tre systematiske oversikter og 26 randomiserte kontrollerte studier. Våre endepunkt har vært røykfrihet (målt som 7-dagers punktprevalens eller kontinuerlig røykfrihet) etter 12, 24 og 52 uker samt alvorlige og andre bivirkninger (kvalme, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer, angst og svimmelhet).

Samlet dokumentasjon viser:

- Legemidler til røykeslutt fører trolig til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med placebo.
- Vareniklin fører til at flere er røykfrie etter 52 uker sammenlignet med bupropion.
- Vi kan ikke avgjøre om det er forskjell mellom ulike nikotinerstatningspreparater når det gjelder oppnådd røykfrihet.
- Kombinert bruk av to nikotinerstatningspreparat fører muligens til at flere slutter å røyke enn ved bruk av ett preparat.
- Legemidlene synes å gi flere bivirkninger enn placebo.
- Dokumentasjonen er for mangelfull til at vi kan avgjøre om legemidlene fører til alvorlige bivirkninger.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

- Registrering av bivirkninger for å fange opp sjeldne bivirkninger.
- Studier som sammenligner legemidler med ikke-medikamentelle tiltak for røykeslutt.

IMPLIKASJONER FOR KLINISK BRUK

Denne rapporten viser at mellom 15 og 25 % er røykfrie etter ett år ved bruk av legemidler til røykeslutt. Det bør vurderes om effekten av legemidler til røykeslutt er stor nok til at røykere generelt bør anbefales å bruke legemidler for å slutte og røyke eller om andre ikke-medikamentelle tiltak bør anbefales først. For eksempel vil studier som undersøker røykeslutt ved samtaleterapi eller mosjon sammenlignet med legemidler kunne hjelpe pasienter og behandlere til å ta informerte valg av behandling.

Vi har ikke sett på bruk av legemidler til røykeslutt gitt i kombinasjon med andre legemidler pasientene evt. bruker. Det vil også være et viktig hensyn å ta i klinisk bruk.

Det vil også være viktig å vurdere hvilke mulighet man har for oppfølging av pasientene i primærhelsetjenesten når man skal velge et røykeslutttiltak.

Referanser

1. SSB. Nordmenns røykevaner, 2009. <http://www.ssb.no/emner/03/01/royk/index.html>. [Oppdatert 2009 ; lest
2. WHO. <http://data.euro.who.int/tobacco/?TabID=2402>. [Oppdatert 2009 ; lest . Tilgjengelig fra: <http://data.euro.who.int/tobacco/?TabID=2402>.
3. Folkehelseinstituttet. Hvor dødelig er røyking? <http://www.fhi.no/dav/F96A862E2C.pdf>. [Oppdatert 2006 ; lest . Tilgjengelig fra: <http://www.fhi.no/dav/F96A862E2C.pdf>.
4. Folkehelseinstituttet. http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5669&MainLeft_5669=5544:58571::0:5696:32::0:0&4613=5696:2. [Oppdatert 2009 ; lest . Tilgjengelig fra: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5669&MainLeft_5669=5544:58571::0:5696:32::0:0&4613=5696:2.
5. Bolin K, Lindgren B. Røking-produksjonsbortfall och sjukvårdskostnader. 2004.
6. Dybing E, Sanner T. [Nicotine dependence--medico-biological aspects]. Tidsskr Nor Laegeforen 2002;122(3):302-5.
7. NEL. <http://www.legehandboka.no/>. [Oppdatert 2009 ; lest . Tilgjengelig fra: <http://www.legehandboka.no/>.
8. Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. Am J Med 2008;121(4 Suppl 1):S20-S31.
9. Helse og omsorgsdepartementet (HOD). Nasjonal strategi for det tobakksforebyggende arbeidet 2006-2010. 2006.
10. Reseptregisteret. <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>. [Oppdatert 2009 ; lest . Tilgjengelig fra: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
11. <http://www.legemiddelforbruk.no/>. [Oppdatert 2009 ; lest . Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelforbruk.no/>.
12. Helsedirektoratet. http://www.helsedirektoratet.no/tobakk/r_ykeslutt/legemidler/nikotinerstatning_mer_enn_tyggegummi_og_plaster_456144. [Oppdatert 2010 ; lest . Tilgjengelig fra: http://www.helsedirektoratet.no/tobakk/r_ykeslutt/legemidler/nikotinerstatning_mer_enn_tyggegummi_og_plaster_456144).
13. Statens legemiddelverk. http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_____80333.aspx. [Oppdatert 2010 ; lest . Tilgjengelig fra:

14. Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(1):321-7.
15. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: 2009.
16. Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org. 2008.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336(7651):995-8.
18. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
19. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
20. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 3*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
21. Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, Croghan GA, Sloan JA, Novotny PJ, et al. Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention. *Mayo Clin Proc* 2007;82(2):186-95.
22. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *The New England journal of medicine* 1999;340(9):685-91.
23. Swanson NA, Burroughs CC, Long MA, Lee RW. Controlled trial for smoking cessation in a Navy shipboard population using nicotine patch, sustained-release bupropion, or both. *Mil Med* 2003;168(10):830-4.
24. Uyar M, Filiz A, Bayram N, Elbek O, Herken H, Topcu A, et al. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. *Saudi medical journal* 2007;28(6):922-6.
25. Aubin H-J, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing J, C.B, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008;63(8):717-24.
26. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2006;296(1):47-55.

27. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2006;296(1):56-63.
28. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006;166(15):1561-8.
29. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999;318(7179):285-8.
30. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003;289(4):454-65.
31. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schunemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004;170(4):477-80.
32. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326(7400):1167-70.
33. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(1):CD006103.
34. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Belisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ Canadian Medical Association Journal* 2008;179(2):135-44.
35. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: A first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009;31(3):463-91.
36. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024.
37. Myung SK, Yoo KY, Oh SW, Park SH, Seo HG, Hwang SS, et al. Meta-analysis of studies investigating one-year effectiveness of transdermal nicotine patches for smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(23):2471-6.
38. Schmelzle J, Rosser WW, Birtwhistle R. Update on pharmacologic and non-pharmacologic therapies for smoking cessation. *Can Fam Physician* 2008;54(7):994-9.
39. Shah SD, Wilken LA, Winkler SR, Lin SJ. Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA* 2008;48(5):659-65.
40. Varenicline effective for smoking cessation. *J Fam Pract* 2006;55(10):848-9.
41. Varenicline for smoking cessation. *Drug Ther Bull* 2008;46(5):33-6.
42. Aller BA, Buisan GM, Garjon Parra FJ, Rodriguez TM. Bupropion or substitutive therapy with nicotine? *Atencion Farmaceutica* 2001;3(2):124-6.

43. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation. *Drug Saf* 2009;32(2):119-35.
44. Cummings KM, Mahoney MC. Strategies for smoking cessation: What is new and what works? *Expert Review of Respiratory Medicine* 2008;2(2):201-13.
45. Doggrell SA. Partial agonism at nicotinic receptors with varenicline - A new approach to smoking cessation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2006;7(18):2599-603.
46. Doggrell SA. Which is the best primary medication for long-term smoking cessation - Nicotine replacement therapy, bupropion or varenicline. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2007;8(17):2903-15.
47. Dyer MA. A trial of the effects of bupropion, nicotine replacement therapy and cbt on smoking cessation and smoking relapse in patients with schizophrenia. *Journal* 2006;
48. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Belisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J* 2008;179(2):135-44.
49. Fagerstrom K, Hughes J. Varenicline in the treatment of tobacco dependence. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008;4(2):353-63.
50. Fagerstrom KO, Jimenez-Ruiz CA. Pharmacological treatments for tobacco dependence. *European Respiratory Review* 2008;17(110):192-8.
51. Ferry LH, Schopper V. Bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation in an open clinical trial. *J Investig Med* 1996;44(1):120A.
52. Jamerson BD, Nides M, Jorenby DE, Donahue R, Garrett P, Johnston JA, et al. Late-term smoking cessation despite initial failure: An evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clin Ther* 2001;23(5):744-52.
53. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained - Release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2001;7(2):161-3.
54. Kerr JL, Timpe EM, Karpinski JP. Varenicline: A novel nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Pharm Technol* 2007;23(1):23-9.
55. Killen JD, Fortmann SP, Murphy J, G.M, Hayward C, Arredondo C, et al. Extended treatment with bupropion SR for cigarette smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2006;74(2):286-94.
56. Lerman C, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, et al. Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79(6):600-8.
57. Niaura R. Erratum: Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial (*Journal of the American Medical Association* (2006) 296 (56-63)). *Journal of the American Medical Association* 2006;296(11):1355.
58. Nides M, Glover ED, Reus VI, Christen AG, Make BJ, Billing CBJ, et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *American journal of health behavior* 2008;32(6):664-75.

59. Oncken C, Watsky E, Reeves K, Anziano R. Varenicline is efficacious and well tolerated in promoting smoking cessation: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial. Society for Research on Nicotine and Tobacco 11th Annual Meeting, 20-23 March 2005; Prague, Czech Republic 2005;
60. Peters M. Varenicline for smoking cessation. *Medicine Today* 2008;9(1):58-9.
61. Potts LA, Garwood CL. Varenicline: The newest agent for smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(13):1381-4.
62. Rigotti NA, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(3)
63. Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion plus nicotine replacement no better than replacement alone. *J Fam Pract* 2004;53(12):953-4.
64. Song F, Harvey I, Lilford R. Adjusted indirect comparison may be less biased than direct comparison for evaluating new pharmaceutical interventions. *J Clin Epidemiol* 2008;61(5):455-63.
65. Spangler JG. Comment and reply: A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* 2008;24(2):577-8.
66. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(1)
67. Tonstad S. Varenicline for smoking cessation. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007;7(2):121-7.
68. Tonstad S. Smoking cessation efficacy and safety of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21(6):433-6.
69. Uyar M, Bayram N, Filiz A, Elbek O, Topçu A, Dikensoy O, et al. Comparison of nicotine patch and bupropion in treating tobacco dependence. *Eur Respir J* 2005;26(Suppl 49):388s.
70. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006;6, 2006. Article Number
71. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2000;160(20):3128-34.
72. Croghan GA, Sloan JA, Croghan IT, Novotny P, Hurt RD, DeKrey WL, et al. Comparison of nicotine patch alone versus nicotine nasal spray alone versus a combination for treating smokers: a minimal intervention, randomized multicenter trial in a nonspecialized setting. *Nicotine and Tobacco Research* 2003;5(2):181-7.
73. Evins AE, Cather C, Culhane MA, Birnbaum A, Horowitz J, Hsieh E, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(4):380-6.
74. Evins AE, Culhane MA, Alpert JE, Pava J, Liese BS, Farabaugh A, et al. A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for

- smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(6):660-6.
75. George TP, Vessicchio JC, Sacco KA, Weinberger AH, Dudas MM, Allen TM, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bupropion Combined with Nicotine Patch for Smoking Cessation in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63(11):1092-6.
 76. Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med* 1999;159(17):2033-8.
 77. Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, Hayward C, Rogers J, Stone C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers. *J Consult Clin Psychol* 2004;72(4):729-35.
 78. Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M, Thijs J, Gustavsson G. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: A placebo- controlled clinical trial. *Prev Med* 1995;24(1):41-7.
 79. Lerman C, Kaufmann V, Rukstalis M, Patterson F, Perkins K, Audrain-McGovern J, et al. Individualizing nicotine replacement therapy for the treatment of tobacco dependence: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140(6):426-33.
 80. Marsh HS, Dresler CM, Choi JH, Targett DA, Gamble ML, Strahs KR. Safety profile of a nicotine lozenge compared with that of nicotine gum in adult smokers with underlying medical conditions: a 12-week, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2005;27(10):1571-87.
 81. Moolchan ET, Robinson 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;115(4):e407-e414.
 82. Pack QR, Jorenby DE, Fiore MC, Jackson T, Weston P, Piper ME, et al. A comparison of the nicotine lozenge and nicotine gum: an effectiveness randomized controlled trial. *WMJ* 2008;107(5):237-43.
 83. Piper ME, Federman EB, McCarthy DE, Bolt DM, Smith SS, Fiore MC, et al. Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum. *Nicotine and Tobacco Research* 2007;9(9):947-54.
 84. Puska P, Korhonen HJ, Vartiainen E, Urjanheimo EL, Gustavsson G, Westin A. Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia. *Tob Control* 1995;4:231-5.
 85. Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2004;164(16):1797-803.
 86. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(7):447-54.
 87. Tonnesen P, Mikkelsen KL. Smoking cessation with four nicotine replacement regimes in a lung clinic. *Eur Respir J* 2000;16(4):717-22.

Vedlegg 1 Søkestrategier

Randomiserte kontrollerte studier:

Databaser: Embase & Ovid Medline, Cochrane Library; Central, Centre for Reviews and Dissemination; NHS EED

Referanser: 2246 (totalt 3435) hvorav: 1932 RCTer
314 Kostnadseffektivitetstudier

Filter RCT: Embase: "treatment (2 or more terms high specificity)"
Medline: "therapy (specificity)"

FilterKost eff.: Tilpasset med utgangspunkt i ulike filtre for cost effectiveness-/ cost utility-studier

Tidsavgr.: 1995- current

Dato: 28.04.09

Systematiske oversikter:

Databaser: Embase & Ovid Medline, Cochrane Library; CDSR og DARE, og Centre for Reviews and Dissemination; DARE

Referanser: 62 (totalt 108)

Filter SR: Embase: "reviews (2 or more terms high specificity) samt systematic* review?.tw"
Medline: "reviews (specificity)" samt systematic* review?.tw.

Tidsavgr.: 2007 – Current for SR

Dato: 14.05.09

Søk: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

Database: Embase

EMBASE 1980 to 2009 Week 17

# Searches	Results
1 Smoking Cessation/	17688
2 Smoking Cessation Program/	571
3 smok* cessation?.tw.	8390
4 or/1-3	19208
5 Amfebutamone/	8418

6 (amfebutamone or bupropion).tw.	2134
7 (cyban or zyban).mp.	709
8 Varenicline/	590
9 varenicline.tw.	232
10 (chamfix or chantix).mp.	172
11 or/5-10	8698
12 4 and 11	1918
13 Nicotine gum/	1437
14 (nicotine adj2 gum?).tw.	618
15 (nicotinel* or nicoret*).tw.	573
16 Nicotine patch/	504
17 (nicotine adj2 patch*).tw.	796
18 Lozenge/	345
19 (nicotine adj2 (lozenge? or tablet?)).tw.	55
20 Nose Spray/	828
21 (nicotine adj2 spray?).tw.	142
22 Nicotine/ih	378
23 (nicotine adj2 inhaler?).tw.	72
24 or/13-23	3710
25 12 or 24	4972
26 "Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	30497
27 "Cost Effectiveness Analysis"/	58370
28 "Cost Minimization Analysis"/	1478
29 "Cost Utility Analysis"/	2526
30 (cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit?)).mp.	103850
31 cba.tw.	5602
32 cea.tw.	10821
33 cua.tw.	382
34 Economic Evaluation/	4548
35 Health economics/	10569
36 (health economic? or economic evaluation?).tw.	5336
37 Pharmacoeconomics/	941
38 (pharmacoeconomic? or pharmac* economic?).tw.	3081
39 or/26-38 [Filter: Cost effect./-utility]	132831

40 25 and 39 [Studier: Cost effect./-utility]	280
41 limit 40 to yr="1995 -Current"	263
42 limit 25 to "treatment (2 or more terms high specificity)"	1426
43 animal/	18271
44 human/	6469375
45 43 not (43 and 44)	14485
46 42 not 45	1426
47 limit 46 to yr="1995 -Current"	1247

Systematiske oversikter

49 25 and systematic* review?.tw.	36
50 limit 25 to "reviews (2 or more terms high specificity)"	74
51 49 or 50	76
52 limit 51 to yr="2007-Current"	33

Database: Ovid Medline

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

# Searches	Results
1 Smoking Cessation/	13077
2 smok* cessation?.tw.	10334
3 or/1-2	17109
4 Bupropion/	1706
5 (amfebutamone or bupropion).tw.	2084
6 zyban.mp.	105
7 varenicline.tw.	245
8 (chamfix or chantix).mp.	26
9 or/4-8	2613
10 3 and 9	1070
11 Chewing Gum/	1625
12 (nicotine adj2 gum?).tw.	713
13 (nicotinel* or nicoret*).tw.	83
14 Adhesives/	3486
15 (nicotine adj2 patch*).tw.	858
16 (nicotine adj2 (lozenge? or tablet?)).tw.	65
17 (nicotine adj2 spray?).tw.	137

18 (nicotine adj2 inhaler?).tw.	82
19 or/11-18	6296
20 10 or 19	7198
21 Cost-Benefit Analysis/	45071
22 (cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilitit*).tw.	61417
23 cba.tw.	7732
24 cea.tw.	12979
25 cua.tw.	631
26 Economics, Medical/	6923
27 (health economic? or economic evaluation?).tw.	5764
28 Economics, Pharmaceutical/	2012
29 (pharmac* adj economic?).tw.	243
30 pharmacoeconomic?.tw.	2077
31 Technology Assessment, Biomedical/	6653
32 technology assessment?.tw.	2229
33 or/21-32 [Filter: Cost eff./ -utility]	122329
34 20 and 33 [Studier: Cost effect./-utility]	135
35 limit 34 to yr="1995 -Current"	120
36 limit 20 to (yr="1995 -Current" and "therapy (specificity)")	878

Systematiske oversikter:

37 20 and systematic* review?.tw.	40
38 limit 20 to "reviews (specificity)"	106
39 37 or 38	109
40 limit 39 to yr="2007 - Current"	37

Database: Cochrane Library

Referanser:	Cochrane Reviews	29 [19 (2007-2009)]
	Other Reviews	12 [4 (2007-2009)]
	Clinical Trials	853 [1995-2009]
	Economic Evaluations	23 [1995-2009]

#1	MeSH descriptor Smoking Cessation , this term only	1914
#2	smok* cessation*:ti,ab,kw	3441

#3	(#1 OR #2)	3441
#4	MeSH descriptor Bupropion , this term only	324
#5	bupropion:ti,ab,kw	627
#6	zyban	59
#7	varenicline or vareniclin:ti,ab,kw	62
#8	(chamxix or chantix)	1
#9	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)	688
#10	(#3 AND #9)	334
#11	(nicotine near/2 gum*):ti,ab,kw	355
#12	(nicotine near/2 patch*):ti,ab,kw	442
#13	(nicotine near/2 (lozenge* or tablet*)):ti,ab,kw	43
#14	(nicotine near/2 spray*):ti,ab,kw	63
#15	(nicotine near/2 inhaler*):ti,ab,kw	38
#16	(nicoret* or nicotinel*):ti,ab,kw	33
#17	(#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)	868
#18	(#10 OR #17), from 1995 to 2009	930
#19	(#10 OR #17), from 2007 to 2009	266

Database: Centre for reviews and Dissemination (CRD)

Referanser: DARE 15 [2007-2009]
NHS EED 51 [1995-2009]

# 1	MeSH Smoking Cessation EXPLODE 1	286
# 2	"Smok Cessation*"	271
# 3	#1 or #2	370
# 4	MeSH Bupropion EXPLODE 1	40
# 5	bupropion	68
# 6	zyban	8
# 7	vareniclin*	10
# 8	chamxix OR chantix	1
# 9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 or #8	86
# 10	#3 and #9	50

# 11 nicotine AND gum* OR nicoret* OR nicotinel*	36
# 12 nicotine AND patch*	49
# 13 nicotine AND lozenge*	4
# 14 nicotine AND tablet*	4
# 15 nicotine AND spray	8
# 16 nicotine AND inhaler*	10
# 17 #11 OR #12 OR #13 OR #14 or #15 or #16	56
# 18 #10 or #17	89
# 19 #18 RESTRICT YR 1995 2009	84
# 20 #19 RESTRICT YR 2007 2009	41

Vedlegg 2 Skjema for relevans- og kvalitetsvurdering av studier

SKJEMA FOR RELEVANSVURDERING AV RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER

Røykeslutt

Ref ID: _____

Førsteforfatter: _____

Publiseringsår: _____

Vurdert av: _____

Dato: _____

Relevant studiedesign?	Ja	Uklart	Nei
RCT			
Annet, spesifiser:			
Relevant populasjon?			
Pasienter som røyker			
Spesifiser evt. gruppe			
Relevant intervensjon?			
Nikotinerstatningspreparater:			
Vareniklin (Champix®)			
Bupropion (Zyban®)			
Relevant kontrollgruppe?			
Nikotinerstatningspreparater:			
Vareniklin (Champix®)			
Bupropion (Zyban®)			
Nikotinerstatningspreparater:			

Relevante endepunkt?			
Røykfri etter tre måneder eller lengre			
Alvorlige bivirkninger			
Vektøkning			
Søvnløshet			
Hodepine			
Unormale drømmer			
Tretthet			
Språk:			
Konklusjon:			
Artikkelen inkluderes til kvalitetsvurdering			
Artikkelen kan benyttes som bakgrunnsartikkel			
Kommentarer:			

SKJEMA FOR KVALITETSVURDERING AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Sjekkliste for systematiske oversikter*		Ja	Uklart	Nei
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
<i>Kommentar</i>				
2	Ble det utført et tilfredsstillende litteratursøk? (bruk hjelpespørsmål på neste side for å besvare dette spørsmålet)			
<i>Kommentar</i>				
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
<i>Kommentar</i>				
4	Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
<i>Kommentar</i>				

5	Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet?			
Kommentar				
6	Er validiteten til studiene vurdert (enten ved inklusjon av primærstudier eller i analysen av primærstudier) ved bruk av relevante kriterier?			
Kommentar				
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?			
Kommentar				
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet på forsvarlig måte?			
Kommentar				
9	Er forfatterens konklusjoner støttet av data og/eller analysen som er rapportert i oversikten?			
Kommentar				
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?			
Kommentar				

*Basert på EPOC Checklist for Refereeing Protocols for Reviews. EPOC, Effective Practice and Organisation of Care group, Guide for review authors. www.epoc.cochrane.org

Vedlegg 3 Table of excluded systematic reviews

Study	Cause for exclusion of study
Cahill 2007 (33)	This review has been updated and is included in our review, Cahill 2008 (20).
Eisenberg 2008 (34)	This is a systematic review of medium quality. Inclusion criteria and quality assessment were not described.
Garrison 2009 (35)	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Moore 2009 (36)	Not relevant population, includes smokers who declared no intention to quit smoking in the short term
Myung 2007 (37)	This is a systematic review of high quality. It overlaps with the included review by Stead et. al (18) which is newer.
Schmelze 2008 (38)	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Shah 2008 (39)	This is a systematic review of low quality. Inclusion criteria, search for literature and quality assessment were not clearly described.

Vedlegg 4 Table of excluded studies

Study	Cause for exclusion of study
Unknown author 2006 (40)	This is not an RCT
Unknown author 2008 (41)	This is not an RCT
Aller 2001 (42)	This is a non-systematic review
Cahill 2009 (43)	This is a non-systematic review
Cummings 2008 (44)	This is not an RCT
Doggrell 2006 (45)	This is a review of a study
Doggrell 2007 (46)	This is a review of a study
Dyer 2006 (47)	We were not able to identify this study
Eisenberg 2008 (48)	This is a non-systematic review
Fagerstrom 2008 (49)	This is a non-systematic review
Fagerstrom 2008 (50)	This is a non-systematic review
Ferry 1996 (51)	This is an abstract
Hughes 2007 (19)	This is a systematic review already included in our report.
Jamerson 2001 (52)	This is not an RCT
Jorenby 2001 (53)	This is a non-english commentary
Kerr 2007 (54)	This is a non-systematic review
Killen 2006 (55)	This is an RCT about relapse prevention
Lerman 2006 (56)	We were not able to extract data from this study. Not relevant outcomes
Niaura 2006 (57)	This is a correction, not a study
Nides 2008 (58)	This is a non-systematic review

Oncken 2005 (59)	This is an abstract
Peters 2008 (60)	This is not an RCT
Potts 2007 (61)	This is a non-systematic review
Rigotti 2007 (62)	This is a non-systematic review
Simon 2004 (63)	This is not an RCT
Song 2008 (64)	This is not an RCT
Spangler 2008 (65)	This is not an RCT
Stead 2008 (66)	This is a systematic review already included in our report.
Tonstad 2007 (67)	This is a non-systematic review
Tonstad 2006 (68)	This is a non-systematic review
Uyar 2005 (69)	This is an abstract
Wu 2006 (70)	This is a systematic review, not an RCT

Vedlegg 5 Characteristics of included systematic reviews

Cahill 2008 (20)
Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation

Date of literature search: March 2008

Quality of the systematic review according to checklist: High
Study design included: Randomized controlled trials

Patients	Adult smokers (most studies included healthy smokers)
Intervention	Selective nicotine receptor partial agonists, including varenicline and cysteine, or any other in this class of drug (such as dianicline) as they reach Phase 3 trial stage.
Comparison	Not specified, but analysis were made on placebo, NRT and bupropion
Outcomes measured	Minimum six months abstinence. The authors have sustained cessation in preference to point prevalence, and they have preferred biochemically verified rates to rates based on self report of quitting. Participants lost to follow up were treated as continuing smokers.

Stead 2008 (18)
Nicotine replacement therapy for smoking cessation

Date of literature search: July 2007

Quality of the systematic review according to checklist: High
Study designs included: Randomized controlled trials. Trials where allocation to treatment was by a quasi-randomized method were also included, but appropriate sensitivity analysis was used to determine whether their inclusion altered the results.

Patients	Adult smokers. (Both studies including healthy smokers and smokers with a precondition were included). Studies that randomized therapists to offer NRT or a control where included if the aim of the study was to examine the effect of NRT on smoking cessation.
Intervention	Nicotine replacement therapy (NRT) (including chewing gum, transdermal patches, nasal spray, inhalers and tablets or lozenges). Different doses of NRT. More than one type of NRT
Comparison	NRT, placebo or no NRT control.

Outcomes measured	<p>Follow up at least six months</p> <p>Smoking cessation. The strictest available criteria to define abstinence were chosen (in studies where biochemical validation of cessation was available, only those participants who met the criteria for biochemically confirmed abstinence were regarded as being abstinent). Sustained cessation were preferred to point prevalence.</p> <p>No attempt was made to synthesize quantitatively the incidence of side effects.</p>
--------------------------	---

Hughes 2007 (19)
Antidepressants for smoking cessation

Date of literature search: July 2009

Quality of the systematic review according to checklist: High

Study designs included: For efficacy; randomized controlled trials. For safety; randomized controlled trials and non-randomized post-marketing surveillance data.

Patients	<p>Current smokers, or recent quitters (for trials of relapse prevention). Studies with special populations such as smokers with chronic obstructive pulmonary disease, schizophrenia, alcoholism, cardiovascular disease and adolescents were also included.</p>
Intervention	<p>Any medication with antidepressant properties to aid smoking cessation attempt or to prevent relapse, or to reduce the number of cigarettes smoked and aid subsequent cessation</p>
Comparison	<p>Not specified, but analysis were made on placebo, nicotine replacement therapy and varenicline</p>
Outcomes measured	<p>Follow up at least six months from start of treatment</p> <p>Abstinence from smoking (The strictest available criteria to define abstinence were chosen (in studies where biochemical validation of cessation was available, only those participants who met the criteria for biochemically confirmed abstinence were regarded as being abstinent).)</p> <p>Incidence of reducing cigarette consumption to 50 % or less of baseline</p> <p>Safety (assessed by incidence of serious and other adverse events, and drop-outs due to adverse events)</p> <p>Participants lost to follow up were treated as continuing smokers.</p>

Vedlegg 6 Summary of findings tables – Drugs versus placebo

Tabell 1 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinerstatningspreparater sammenlignet med placebo.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker

Setting: Primær- og spesialisthelsetjenesten, generell befolkning. Studiene ble utført i Europa, Nord- og Sør-Amerika, Asia og Oseania.

Intervensjon: Nikotinerstatningspreparater (NEP)

Sammenligning: Placebo/ingen NEP

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Placebo	Tilsvarende risiko NEP			
Røykfrihet Oppfølging: 6 til 12 mnd	104 per 1000	164 per 1000 (156 to 173)	RR 1.58 (1.5 til 1.66)	43040 (111)	⊕⊕⊕○ moderat ^{1,2}

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ The majority of studies either did not report how randomization was performed or allocation concealed, or reported it in insufficient detail to determine whether a satisfactory attempt to control selection bias had been made

² Definition of abstinence varied considerably between the studies

Tabell 2 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for bupropion sammenlignet med placebo.

Populasjon: Personer som røyker

Setting: Primær- og spesialisthelsetjenesten, generell befolkning. Studiene ble utført i Europa, Nord-Amerika, Tyrkia, Oseania og Brasil

Intervensjon: Bupropion

Sammenligning: Placebo/ingen kontroll

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Placebo	Tilsvarende risiko Bupropion			
Røykfrihet Oppfølging: 6 til 12 mnd	106 per 1000	179 per 1000 (162 to 196)	RR 1.69 (1.53 til 1.85)	11440 (36)	⊕⊕⊕○ moderat ¹

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ 20 of 36 studies had unclear sequence generation or allocation concealment or both

Tabell 3 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for vareniklin sammenlignet med placebo.

Populasjon: patients with smoking cessation
 Setting: Multisenter studier i USA, Japan, Australia, Taiwan og Korea
 Intervensjon: vareniklin
 Sammenligning: Placebo

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% CI)		Relative effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Placebo	Tilsvarende risiko Vareniklin			
Røykfrihet Oppfølging: 6 til 12 mnd	112 per 1000	261 per 1000 (218 to 314)	RR 2.33 (1.95 til 2.8)	2582 (6)	⊕⊕⊕⊕ høy
Kvalme Oppfølging: 6 til 12 mnd	104 per 1000	338 per 1000 (284 to 401)	RR 3.25 (2.73 til 3.86)	2935 (7)	⊕⊕⊕⊕ høy ¹
Søvnløshet Oppfølging: 6 til 12 mnd	132 per 1000	191 per 1000 (160 to 231)	RR 1.45 (1.21 til 1.75)	2625 (6)	⊕⊕⊕○ moderat ^{1,2}
Unormale drømmer Oppfølging: 6 til 12 mnd	48 per 1000	134 per 1000 (100 to 179)	RR 2.79 (2.09 til 3.72)	2625 (6)	⊕⊕⊕⊕ høy ¹
Hodepine Oppfølging: 12 mnd	132 per 1000	158 per 1000 (129 to 193)	RR 1.20 (0.98 til 1.46)	2308 (5)	⊕⊕⊕○ moderat ³

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

¹ One of the studies was a safety study where smokers were treated continuously with varenicline for 52 weeks.

² I-square = 50 %

³ Effecestimate includes both no effect and large effect

Vedlegg 7 Characteristics of included randomized controlled trials and risk of bias assessment

Aubin et al., 2008 (25) Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial	
Methods	See risk of bias table
Patients	18-75 years, >45.5kg, BMI 15-35kg/m ² , smoked ≥15 cigarettes per day with no period of abstinence >3 months in the previous year. Excluded if history of cancer, any other serious or unstable disease in last 6 months, diagnoses for depression or psychological disorder within last 12 months. Clinical significant allergy, high blood pressure, renal or hepatic impairment. Previous varenicline in last year or NRT in last 3 months. Jan. 2005-June 2006. 24 centers in Belgium, France, The Netherlands, UK and USA
Intervention	Nicotine patch, as manufacturer's recommendations. 21 mg/d for 6 weeks, 14mg/d for 2 weeks and 7 mg/d for 2 weeks. (n=378, 2 not treated)
Comparisons	Varenicline, 0,5 mg/day for 3 days, 0,5mg twice daily for 4 days, 1mg twice daily for 11 weeks. Treatment started 1 week before target quit date (n=379, 9 not treated)
Outcomes measured	Self-reported continuous abstinence rate, confirmed by CO<10 ppm Abstinence from smoking the preceding 7 days, confirmed by CO Withdrawal symptoms Adverse events To be classified as a non-smoker, participants had to have not used any nicotine-containing product (other than a transdermal patch in the NRT group) during the treatment phase or any tobacco products during the follow-up phase. Use of NRT during the 9 months of follow-up did not disqualify a subject from being a responder provided other conditions were met. Participants who missed a visit but had otherwise met the criteria since the last visit were considered non-smokers. Missing CO data were assumed to be (10 ppm provided other conditions were met
Notes	All received a booklet on smoking cessation. Brief counseling at each weekly visit during treatment phase. Approx 60-65% completed study Follow-up until 52 weeks.

“Risk of Bias” table for Aubin et al., 2008

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Central computer-generated sequence, 1:1 ratio
Allocation concealment?	Unclear	Not mentioned.
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	No	Open label
Incomplete outcome data adressed?	Yes	Efficacy and safety analysis were conducted on randomised participants who received at least one dose of study medication. Participants who withdrew from the study were assumed to be smokers for the remainder of the study, regardless of their smoking status at the last visit.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	High risk of bias	

Blondal et al., 1999 (29)

Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation:randomised trial with six year follow up

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women 21-69 years of age, smoked ≥ 1 (one) cigarettes per day for the past ≥ 3 years. Participants could not have history of recent myocardial infarction, severe nasal allergy, skin disease, use smokeless tobacco. Patients were from Reykjavik and surrounding towns. Recruitment started in Nov. 1991.
Intervention	Nicotine patch (15 mg for months 1-3, 10 mg for month 4 and 5 mg for month 5) Nicotine nasal spray, 0,5mg/dose, for up to 1 year (n=120; n=118 after exclusion)
Comparisons	Nicotine patch (15 mg for months 1-3, 10 mg for month 4 and 5 mg for month 5) Placebo nasal spray for up to 1 year (n=119)
Outcomes measured	Duration of sustained abstinence Time to relapse
Notes	Both groups received supportive treatment (group meetings)

“Risk of Bias” table for Blondal et al., 1999

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer generated randomisation code
Allocation concealment?	Yes	Allocated according to computer generaed randomisation code at local pharmacy the day before due to stop smoking
Blinding? (participants,	Yes	Nasal sprays were dispensed in identical brown bottles.

personell, outcome assessors)		Bottles not marked, but kept in boxes at pharmacy labelled A or B
Incomplete outcome data addressed?	Yes	2 in intervention group excluded (non-compliance and illness)
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		To prevent switching of treatments, and protect blinding the same treatment was on four occasions given to four couples
Conclusion	Low risk of bias	

Bohadana et al., 2000 (71)

Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation

Methods	See risk of bias table	
Patients	18 to 70 years old, healthy smokers who smoked ≥ 10 cigarettes per day for 3 years or longer.	
	France, March 1996 to February 1998	
Intervention	Nikotininhaler (10 mg nikotin, 4 mg available for inhalation) and patch (30 cm ² patch containing 0.83 mg nicotine per square centimeter, delivering 15 mg per 16 hours. All treatment were ended after the end of month 6. (n=200)	
Comparisons	Nikotininhaler and placebo patch (n=200)	
Outcomes measured	3-month cessation rate Rate og continous abstinence at all time points, defined as self-reported nonsmoking between week 2 and month 12 and an expired carbon monoxide level less than 10 ppm. Withdrawal symptoms Changes of body weight Adverse events	
Notes	From quit day to week 6, participants in intervention group (group 1) received the nicotine inhaler plus nicotine patch, wherase those in the comparison group (group 2) received the nicotine inhaler plus placebo patch. From weeks 7 to 12, group 1 received the placebo patch instead of the nicotine patch, while group 2 treatment remained unchanged.	

"Risk of Bias" table for Bohadana 2000

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer generated randomization code
Allocation concealment?	Yes	Sealed randomization envelopes were provided for each subject. Participants and investigators were blinded to drug treatment assignments
Blinding? (participants,	Yes	Double blind study. Placebo patch of same size and

personell, outcome assessors)	appearance.
Incomplete outcome data addressed?	Yes
Free of selective reporting?	Yes
Free of other bias?	Yes
Conclusion	Low risk of bias

Croghan et al., 2003 (72)

Comparison of nicotine patch alone versus nicotine nasal spray alone versus a combination for treating smokers: a minimal intervention, randomized multicenter trial in a nonspecialized setting

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women ≥ 18 years, smoked ≥ 15 cigarettes per day for the past year, , general good health Excluded if use of other tobacco products and if they had certain diseases (cardiovascular or psychiatric) or use of certain other medications Performed in general community, USA. Aug 1997-May 1998.
Intervention	Nicotine patch, 15 mg/16h (n=459)
Comparisons	Nicotine nasal spray, 0,5 mg nicotine per spray. Recommended dose one puff per nostril as needed, max 5 doses/h or 40 doses/day (n=463) Nicotine patch and nicotine spray (n=462) Treatment started within 7 days of randomization. Continued for 6 weeks. Follow up until 6 months
Outcomes measured	Abstinence from smoking (self-report of nonsmoking last 7 days and CO <8 ppm) Adverse events
Notes	All subjects received a strong message to stop smoking based on the National Cancer Institute program. No formal nicotine dependence counseling included in this study. 53% completed the main components of the trial, 6 weeks. 30% completed the protocol through to 6 month evaluation.

“Risk of Bias” table for Croghan et al., 2003

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Central center for randomization, did not enroll patients itself
Allocation concealment?	Yes	Treatment assignment was carried out using a dynamic allocation procedure that balanced the marginal distributions of the stratification factors among the three treatment groups
Blinding? (participants, personell, outcome	No	Open – label

assessors)		
Incomplete outcome data addressed?	Yes	If visits were missed or lost to follow-up participants were classified as smokers.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	Low risk of bias	

Croghan et al., 2007 (21)

Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women ≥ 18 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day for the past ≥ 12 months, motivated to use study medication according to protocol, general good health Excluded if using behavioral or pharmacologic treatments to stop smoking, use of other tobacco products, hypersensitivity or allergy to bupropion, nicotine or menthol, certain diseases or use of certain other medications Study conducted from July 2001 to February 2003. USA
Intervention	Nicotine inhaler, up to 16 cartridges per day, up to 3 months (n=566)
Comparisons	Bupropion SR, 300 mg/day (n=567) Nicotine inhaler and bupropion SR (n=567)
Outcomes measured	Biochemically confirmed 7 day point prevalence smoking abstinence rate, week 12
Notes	Study included 3 phases, open label, placebo controlled (relapse prevention), follow-up. Only phase 1, included in our report. All participants received counseling

“Risk of Bias” table for Croghan 2007

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Dynamic allocation procedure that balanced the marginal distributions of the stratification factors between the treatment groups. Pocock-Simon randomization method.
Allocation concealment?	Yes	See above
Blinding? (participants, personnel, outcome assessors)	No	Open label. Smoking abstinence was reported both biochemically and by participant.
Incomplete outcome data addressed?	Yes	
Free of selective reporting?	Yes	Only phase 1 of the study included in this report
Free of other bias?	Yes	

Conclusion	Low risk of bias
Evins et al., 2007 (73) A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion SR added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia	
Methods	See risk of bias table
Patients	Smoked ≥ 10 cigarettes per day for the past ≥ 1 years and willing to set a smoking quit date within 4 weeks. DSM-IV criteria for schizophrenia, stable symptoms and antipsychotic >30 days. Participants could not have HAM-D >19 , other substance use disorder in the past 6 months, use bupropion or NRT in last month. Enrollment June 2002-Feb 2004, 4 urban mental health centers (USA)
Intervention	Bupropion SR (150 mg/d 7 days, 150 mg/2x a day, 11 weeks) (n=25)
Comparisons	Placebo matched to bupropion SR (n=26)
Outcomes measured	Rate of 7-day point prevalence abstinence at end of treatment (self-report and CO <9 ppm at study week 13) 4-week continuous abstinence in study weeks 10-13 Worsening of depressive symptoms
Notes	All subjects received 12 sessions of smoking cessation group programme Nicotine patch and gum initiated in the fourth week Nicotine patch (21 mg/d 4 weeks, 14 mg/d 2 weeks, 7 mg/d 2 weeks) Nicotine gum (2 mg as needed up to 18 mg/d)

“Risk of Bias” table for Evins 2007

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	No	Participants were randomly assigned.
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Participants and investigators remained blind to the treatment conditions (bupropion or placebo) throughout the follow-up period.
Incomplete outcome data adressed?	Yes	
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Evins et al., 2008 (74) A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders	
Methods	See risk of bias table

Patients	Men and women 18-70 years of age, smoked ≥ 10 cigarettes per day for the past ≥ 2 years. DSM-IV criteria for unipolar depressive disorders. Participants could not have other substance use disorder in the past 6 months, use nicotine containing products, psychotropic medications or behavioral smoking cessation treatments. Massachusetts General Hospital
Intervention	Nicotine patch (21mg/d weeks 2-6, 14 mg/d weeks 7-8, 7 mg/d weeks 9-10) Bupropion SR (150 mg/d 3 days, 150 mg/2x a day, up to 12 weeks) (n=97)
Comparisons	Nicotine patch (21mg/d weeks 2-6, 14 mg/d weeks 7-8, 7 mg/d weeks 9-10) Placebo matched to bupropion SR (n=102)
Outcomes measured	Rate of 7-day point prevalence abstinence at end of treatment (self-report and CO < 9 ppm at study week 13) 4-week Continuous abstinence in study weeks 10-13 Worsening of depressive symptoms
Notes	All subjects received 13 sessions of group cognitive behavioral therapy

“Risk of Bias” table for Evins 2008

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	The study used block randomization based on the several components
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Double blind study
Incomplete outcome data addressed?	Yes	Fifty percent of those who entered randomized treatment dropped out before end of the 13-week intervention.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	Participants received treatment free of charge and were not paid in any way for their participation
Conclusion	High risk of bias	

George et al., 2008 (75)

A placebo-controlled trial of bupropion combined with nicotine patch for smoking cessation in schizophrenia

Methods	See risk of bias table
Patients	Smoking ≥ 10 cigarettes per day. Clinically stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Stable antipsychotic > 30 days. Motivation to quit. Conecticut, USA
Intervention	Bupropion SR 150 mg (Start on study day 8, 150 mg/d 3 days, 150 mg/2x a day, until ay 70) Nicotine patch 21 mg/24 hours (start on study day 15 = quit date, continued until

	day 70) (n=29)
Comparisons	Placebo Nicotine patch 21 mg/24 hours (start on study day 15 = quit date, continued until day 70) (n=29)
Outcomes measured	Smoking abstinence, self-reported and CO <10 ppm Psychotic symptoms Depressive symptoms
Notes	All got manualized group behavioral therapy weekly for the 10 weeks of the study. Follow-up 6 months

“Risk of Bias” table for George et al., 2008

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	No	..randomized placebo-controlled trial...
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Claims to be double-blind. Blue opaque capsules and and matching placebo capsules
Incomplete outcome data adressed?	Yes	
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Gonzales et al., 2006 (26)

Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotin acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation

Methods	See risk of bias table
Patients	18 to 75 years old, healthy smokers who smoked ≥ 10 cigarettes per day, fewer than 3 months of smoking abstinence in the past year, motivated to stop smoking. 19 US centres, June 2003 to April 2005
Intervention	Varenicline 0.5 mg/d for day 1 to 3, 0.5 mgx2 per day for days 4 to7, then 1 mg x2 per day through week 12 (n=352)
Comparisons	Bupropion SR 150 mg/d for days 1 to3, then 150 mgx2 per day through week 12 (n=329) Placebo (n=344)
Outcomes measured	Continuous abstinence (exhaled carbon monoxide-confirmed) 4-week abstinence rate for weeks 9 through 12. Continuous abstinence rates from week 9 through week 24, and from week 9

through week 52.
 7-day point prevalence abstinence rates at weeks 12, 24 and 52.
 Mean body weight change at week 12.
 Serious adverse events
 Gastrointestinal disorders
 Psychiatric disorders
 Nervous system disorders
 Nasopharyngitis

Notes

“Risk of Bias” table for Gonzales 2006

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	“A predefined, central, computer generated randomization sequence assigned participants in a 1:1:1 ratio.... using a block size of 6, and was stratified by a center”.
Allocation concealment?	Yes	Participants and investigators were blinded to drug treatment assignments
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Double blind study
Incomplete outcome data adressed?	Yes	
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	Low risk of bias	

Hajek et al., 1999 (76)

Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler

Methods	See risk of bias table
Patients	>18 years, smoking ≥ 10 cigarettes per day, motivated to quit smoking, generally good health, not receiving treatment for a psychiatric disorder, not tried to stop smoking usin an NRT within last 3 months, no contraindications to any of the study medications 2 sites in London, UK
Intervention	Nicotine polacrilex (gum) 2 or 4 mg. subjects using ≥ 12 pieces/day of 2mg were offered 4 mg (n=127) Nicotine transdermal patch, 15 mg/16h (n=124) Nicotine nasal spray (n=126) Nicotine inhaler (n=127) Used according to manufacturer’s instuctions for up to 12 weeks. Follow up 12 weeks, those abstinent were invited back 3 weeks later to assess dependence on

	their product.
Comparisons	
Outcomes measured	Compliance Depression rating Complete lapse-free abstinence verified by CO <10 ppm
Notes	At first attendance participants viewed a 8 min video presentation of the products being tested, and provided ratings of their opinion of the products. Subjects had to purchase the products used at approx half the retail price to mimic conditions when NRP is not reimbursable.

Risk of Bias" table for Hajek 1999

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer-generated schedule
Allocation concealment?	Yes	Sealed envelopes
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	No	Participants bought products at half price
Incomplete outcome data adressed?	No	Only mention found was that "nonattendees were assumed to be noncomplying"
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	Recruitment through advertising and referral
Conclusion	Low risk of bias	

Jorenby et al., 1999 (22)

A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation

Methods	See risk of bias table
Patients	>18 years, smoking ≥ 15 cigarettes per day, be motivated to quit and wight >45 kg Excluded for several listed medical reasons, use of nicotine-replacement treatment within last 6 months Study between 1995-1997. USA
Intervention	Nicotine patch, 21mg/d weeks 2-7, 14mg/d week 8, 7mg/d week 9 (n=244)
Comparisons	Bupropion-SR 150mg/d 3 days, 150 mg/2x per day days 4-63 (n=244) Bupropion and nicotine patch (n=245) Placebo (n=160)
Outcomes measured	Point-prevalence rate of abstinence at 6 and 12 months (incl CO <10 ppm) Continuous abstinent (incl CO <10 ppm) Withdrawal symptoms Body weight Beck depression inventory scores

Notes	Treatment period 9 weeks, target quit date usually set at day 8. Follow-up 52 weeks. Counseling during treatment and during follow-up 34,8% discontinued treatment
-------	--

“Risk of Bias” table for Jorenby et al., 1999

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Randomized with use of an unequal-call design. Randomization was not balanced within sites
Allocation concealment?	Unclear	
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Identical appearing tablets, placebo patch
Incomplete outcome data adressed?	Yes	All subjects discontinued or lost to follow-up classified as smokers
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	High risk of bias	

Jorenby et al., 2006 (27)

Efficacy of vareniclin, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation

Methods	See risk of bias table
Patients	Women and men between 18 and 75 years old, smoking ≥ 10 cigarettes per day. Study between June 2003 and March 2005, 14 research centers USA
Intervention	Varenicline 1 mg x2/day for 12 weeks, with an initial dose titration to full strenght during the first week. (n=344)
Comparisons	Bupropion SR 150 mg x2/day 12 weeks, with an initial dose titration to full strenght during the first week. (n=342) Placebo (n=341)
Outcomes measured	Continuous abstinence (exhaled carbon monoxide-confirmed) 4-week abstinence rate for weeks 9 through 12. Continuous abstinence rates from week 9 through week 24, and from week 9 through week 52. 7-day point prevalence abstinence rates at weeks 12, 24 and 52. Mean body weight change at week 12. Serious adverse events Gastrointestinal disorders Psychiatric disorders Nervous system disorders
Notes	

“Risk of Bias” table for Jorenby et al., 2006

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer-generated list
Allocation concealment?	Yes	Electronic system to assign participants to treatment
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Identical folders of study medication, double-blind study
Incomplete outcome data adressed?	Yes	All subjects discontinued or lost to follow-up classified as smokers
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	Low risk of bias	

Killen et al., 2004 (77)

Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers

Methods	See risk of bias table	
Patients	Men and women 15-18 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day, smoked for ≥ 6 months, ≥ 1 failed quit attempt. Recruited over 2,5 years from 9 high schools, San Francisco Bay area	
Intervention	Nicotine patch (dose regimen according to amount smoked, 8 week) Bupropion SR (150 mg/d 9 weeks, start one week before quit date) (n=103)	
Comparisons	Nicotine patch (dose regimen according to amount smoked, 8 week) Placebo matched to bupropion SR (n=108)	
Outcomes measured	Self-reported compliance Expired air CO salivary cotinine Abstinence at end of treatment (7 days abstinent and <9 ppm CO) Abstinence at 26 weeks (7 days abstinent and saliva cotinine <20 ng/mL)	
Notes	Quit date 2 weeks after first group counseling session All received group-based skills training Payment for completing assessments at weeks 10 and 26	

“Risk of Bias” table for Killen et al., 2004

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	
Allocation concealment?	Yes	Assignment to treatment condition was double blind
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Bupropion matching placebo
Incomplete outcome data	Yes/Unclear	Persons reporting abstinence who failed to provide breath

addressed?	or saliva tests classified as smokers, except for those outside the area at time of assessment
Free of selective reporting?	Yes
Free of other bias?	44% had used all their pills on 2 treatment weeks or less, 22% used all their pills at ≥ 6 weeks
Conclusion	High risk of bias

Kornitzer et al., 1995 (78)

Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial

Methods	See risk of bias table
Patients	Male and female, ≥ 20 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day, smoked for ≥ 3 years. Exclusion if: cardiovascular disease, psychotropic medication, dermatological disorders, use of smokeless tobacco, currently involved in any form of behavioral or pharmacological smoking cessation program. Conducted at workplace of 3 insurance companies, Belgium. September 1991 – march 1993.
Intervention	Nicotine patch+nicotine gum (n=149) Patch: 15mg/16h for 12 weeks, 10 mg/16h for 6 weeks, 5 mg/16h for 6 weeks Gum: 2 mg
Comparisons	Nicotine patch+placebo gum (n=150) Placebo patch+placebo gum (n=75)
Outcomes measured	Abstinence: not smoked any cigarette between all visits and CO < 10 ppm Relapse: week 3 or later, did not show for evaluation in spite of two requests or not responding to abstinence criteria. Local and systemic adverse events Cotinine in saliva, baseline, weeks 1, 18 and 24. Compliance
Notes	Treatment time 24weeks, follow up until 52 weeks.

"Risk of Bias" table for Kornitzer et al., 1995

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer generated. Balanced within centers.
Allocation concealment?	Yes	Printed randomization list and subject numbers printed on the medications.
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	The investigator and subjects were completely blind concerning treatment. Use of matched placebo patch and gum. Gum contained capsaicin to simulate the taste of nicotine. Sealed envelopes to unblind, did not happen.
Incomplete outcome data addressed?	Yes	Those not attending visits even after 2 requests classified as relapse. Subjects withdrawn by choice or serious adverse events regarded as failures.
Free of selective	Yes	

reporting?	
Free of other bias?	
Conclusion	Low risk of bias

Lerman et al., 2004 (79)	
Individualizing nicotine replacement therapy for the treatment of tobacco dependence	
Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women ≥ 18 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day for ≥ 12 months Excluded if uncontrollable hypertension, unstable angina, heart attack or stroke within last 6 months, psychotic disorder, current use of bupropion or nicotine-containing products other than cigarettes Recruitment Feb 2000-March 2002, USA
Intervention	Nicotine patch (initiated on target quit date week 3, 4 weeks 21mg/d, 2 weeks 14 mg/d, 2 weeks 7 mg/d) (n=144)
Comparisons	Nicotine nasal spray (initiated on target quit date week 3, given over 8 weeks, 0,5 mg/dose, max 5 doses/hour, 8-40 times per day. Tapering instructed after 4 weeks) (n=155)
Outcomes measured	Follow up: 6 months Smoking status, self reported and in-person verified Adverse events, self reported on weekly checklist Prolonged abstinence (relapse defines as 7 consecutive days of smoking at any time during follow-up, no biochemical verification) Point prevalence (7 days continuous abstinence prior to follow-up point, confirmed by CO measurement)
Notes	All participants received 7 sessions of standardized behavioral group counseling Those reporting complete abstinence at telephone interviews were asked to complete an in-person visit within 1-2 weeks.

“Risk of Bias” table for Lerman et al., 2004

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer generated randomization scheme operated by a senior data manager. Stratified by study site
Allocation concealment?	No	Allocation to treatment could not be concealed from counselors or the study assistants who delivered the medication to patients after preparation at the research pharmacy
Blinding? (participants, personnel, outcome assessors)	No	Open label Telephone interviews to assess smoking status at end of treatment after 8 weeks and after 6 months. Interviewers blinded to study group assignment.
Incomplete outcome data addressed?	Yes	Those dropped-out or lost to follow-up considered as relapses
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		31+20 patients withdrew before treatment

Conclusion	High risk of bias
------------	-------------------

Marsh et al., 2005 (80)
 Safety profile of a nicotine lozenge compared with that of nicotine gum in adult smokers with underlying medical conditions: a 12 week, randomized, open-label study

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women ≥18 years who had been advised by their physician to quit smoking. High nicotine dependence defines as <30 min from morning awakening to first cigarette, ≥1 of defined medical conditions (heart diseases, hypertension, diabetes) Patients recruited between February and November 2003, USA
Intervention	Nicotine gum 4 mg product use was self-directed according to product user's guide (n=454),
Comparisons	Nicotine lozenge 4 mg product use was self-directed according to product user's guide (n=447)
Outcomes measured	No efficacy outcomes Incidence of AE (first 2 weeks and total 12 weeks) Incidence of SAE (first 2 weeks and total 12 weeks)
Notes	Participants recruited from patient data-base at participating study sites, to better evaluate changes in patients clinical condition 50% of patients did not complete 12 weeks of product use Authors closely connected to GlaxoSmithKline

Risk of Bias" table for Marsh 2005

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer-generated randomization list provided by the sponsor
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	No	Open label study
Incomplete outcome data adressed?	Yes	
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	Loss to follow up was 50 %
Conclusion	High risk of bias	

Moolchan et al., 2005 (81)
 Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent Tobacco Addiction

Methods	See risk of bias table
---------	------------------------

Patients	Men and women 13-17 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day, smoked for ≥ 6 months, motivated to quit. Excluded if chronic skin conditions, use of other tobacco products, use of medications for smoking cessation within last 30 days, psychosis, depression September 1999-September 2003. Maryland, USA
Intervention	Nicotine patch 21mg/d (14 mg/d if <45kg or <20 cigarettes/d) Administration according to FDA labeling + placebo gum (n=34)
Comparisons	Nicotine gum 2 mg or 4 mg according to prior < or > 24 cigarettes/day. Use as needed with goal of half their baseline cigarette use + placebo patch (n=46) Placebo (n=40)
Outcomes measured	Abstinence (defined as self-reported and CO<6ppm), point-prevalence abstinence and prolonged abstinence CO measurement Saliva samples for cotinine and thiocyanate Adverse events
Notes	All received cognitive-behavioral group therapy. Treatment 12 weeks from target quit date. Follow-up 26 weeks. 53 completers. Financially compensated for baseline assessment and for study completion

“Risk of Bias” table for Moolchan et al., 2005

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Not described
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Double-blind, double-dummy, including placebo for both patch and gum . Described where active treatments came from but not how the blinding came about
Incomplete outcome data adressed?	Yes	ITT analysis, persons dropped out or without measurements at a time were assumed to be smoking
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		Pharmacompany provided study medication, otherwise not involved
Conclusion	High risk of bias	

Nides et al., 2006 (28)

Smoking cessation with varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist

Methods	See risk of bias table
Patients	Male and female, 18-65 years, general good health, smoked average of 10 cigarettes per day during previous year, without abstinence for > 3months Excluded if depression, other psychiatric disorders, cardiovascular, seizures, allergy, and other named diseases. Use of NRT within last 3 months 7 US sites from February 21, 2000, to January 3, 2003

Intervention	Varenicline 0,3mg/day, 6 weeks (n=128, treated 126) Varenicline 1 mg/day, 6 weeks (n=128, treated 126) Varenicline 1 mg twice daily, 6 weeks (n=127, treated 125)
Comparisons	Bupropion-SR, 150 mg once daily (days 1-3) to 150 mg twice daily through week 7. (n=128, treated 126) Placebo (n=127, treated 123)
Outcomes measured	continuous quit rate (CQR) for any 4 weeks CO-confirmed (\leq 10 ppm) 4-week CQR for weeks 4 to 7, as well as CQRs from week 4 to weeks 12, 24, and 52. Craving Body weight Adverse events
Notes	All subjects took study medication for 1 week before attempting to quit smoking on day 8 of the study. All received a smoking cessation booklet at baseline and up to 10 minutes of standardized, individual smoking cessation counseling on visits during first 7 weeks. After completing the 7-week treatment phase, subjects had the option to participate in the non-drug treatment phase, which continued through week 52, approx 50-60% completed week 52 visit.

“Risk of Bias” table for Nides et al., 2006

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	A randomization list was computer generated using a method of randomly permuted blocks and a pseudorandom number generator
Allocation concealment?	Yes	Investigators assigned medication to subjects in numerical order of acceptance into the study.
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Study described as randomized, multicenter, double-blind, parallel-group, placebo-and active-controlled phase 2 clinical trial. And description of varenicline groups receiving blinded placebo during week 7 to preserve treatment blinding.
Incomplete outcome data adressed?	Yes	Subjects who dropped out for any reason were considered to be smokers at all subsequent time points.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	Low risk of bias	

Pack et al., 2008 (82)

A comparison of the nicotine lozenge and nicotine gum: an effectiveness randomized controlled trial

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women \geq 18 years of age, smoked \geq 10 cigarettes per day for the past 6 months, wanted to quit. Participants could not use other smoking cessation medication, have contraindications to nicotine gum or lozenge, unstable

	cardiovascular disease or mental illness.
	One centre in Milwaukee between June 2004 and July 2005.
Intervention	Nicotine gum with either 4 calls from the Wisconsin Tobacco Quit Line or with self-help brochure (n=101+102).
Comparisons	Nicotine lozenge with either 4 calls from the Wisconsin Tobacco Quit Line or with self-help brochure (n=104+101).
Outcomes measured	The follow-up time was 1 year post cessation attempt 7-day point prevalent abstinence (exhaled CO >10 ppm) at 8 weeks post target quit date. 7-day point prevalent abstinence (exhaled CO >10 ppm) at 6 and 12 months post target quit date. Weight gain Adverse events Intensity of use of quit line Use of NRT
Notes	NRT for up to 8 weeks Only those reported abstinence was invited to the clinic for follow-up confirmation

“Risk of Bias” table for Pack et al., 2008

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Randomization was done in 13 blocks of 36 participants, blocked by gender
Allocation concealment?	Unclear	
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	No	No blinding and some subjectivity in outcome measures.
Incomplete outcome data addressed?	Yes	Participants lost to follow-up were considered as relapsed in ITT-analysis. FU-rates were approx. 65- 70 %
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	High risk of bias	

Piper et al., 2007 (83)

Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women, smoked ≥ 10 cigarettes per day, smoked for ≥6 months, motivated to quit. Study enrollment 2001 – September 2002
Intervention	Bupropion SR 150 mg/2x per day and nicotine gum 4 mg (n=228) Bupropion start 1 week before target quit date and 8 weeks past, total 9 weeks Gum start at target quit date, staff encouraged participants to chew at many as 12

	gum per day to cope with withdrawal symptoms and aid quit attempt.
Comparisons	Bupropion SR and placebo gum (n=224) Placebo bupropion and placebo gum (n=156)
Outcomes measured	Relapse: smoking for 3 days in a row Treatment failure: smoking for 7 consecutive days 7 day point prevalence (verified by CO analysis, 6 and 12 months) Continuous abstinence (verified by CO analysis and blood cotinine (12 months)) Adverse events
Notes	All received brief counseling at baseline, quit session and first post quit session. Telephone follow-up monthly until relapse. Follow up 6 and 12 months

“Risk of Bias” table for Piper et al., 2007

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Randomization conducted in double-blind fashion using blocked randomization within each of 10 cohorts
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personnel, outcome assessors)	Unclear/yes	Defined as double-blind, use of placebo bupropion and gum
Incomplete outcome data addressed?	Yes	All analysis ITT unless otherwise noted. Participants not reached considered to be smoking
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	Low risk of bias	

Puska et al., 1995 (84)

Combined use of nicotine patch and gum compared with gum alone in smoking cessation: a clinical trial in North Karelia

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women, 20 - 65 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day, smoked ≥ 3 years, willing to stop smoking and comply to the protocol. Excluded if followed any form of smoking cessation programme Spring 1992- autumn 1993. Finland
Intervention	Nicotine patch, 15 mg/16h daily for 12 weeks, 10 mg daily for 3 weeks, 5 mg daily for 3 weeks and nicotine gum 2mg use as needed but encouraged to use at least 4 per day. Gum allowed throughout study period of 12 months, but withdrawal encouraged after 6 months, (n=150)
Comparisons	Placebo patch and nicotine gum, (n=150)
Outcomes measured	Success: continuously lapse-free abstinence after week 1 verified by CO<10 ppm Smoking status (CO and saliva cotinine) Body weight

	Adverse events
Notes	All got general smoking cessation advice Follow-up until 52 weeks

“Risk of Bias” table for Puska et al., 1995

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Randomly allocated
Allocation concealment?	Yes	
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Carried out in a strictly double blind fashion
Incomplete outcome data addressed?	Yes	Subjects smoking at week 3 or later who did not return to the clinic regarded as failures
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	Low risk of bias	

“PICO-table for Simon et al., 2004

Simon et al., 2004 (85) Bupropion for smoking cessation	
Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women ≥ 20 years, smoked ≥ 20 cigarettes per day the week prior to enrollment, in contemplation or preparation stages fo quitting. Excluded if contraindications to bupropion, NRT or serious psychiatric illnesses Enrolled September 1998- March 2001. Participants identified through enriched lists of known smokers form previous smoking cessation clinical trials, Veterans Affairs, California.
Intervention	Bupropion SR 150 mg/d for 3 days then 150 mg/2 x day until 7 weeks and nicotine patch, dose adjusted to cigarettes smoked prior to trial but typical 4 weeks 21mg/d, 2 weeks 14 mg/d, 2 weeks 7 mg/d (n=121, 2 died)
Comparisons	Placebo and nicotine patch (n=123, 3 died)
Outcomes measured	Self-reported abstinence (no smoking for 7 days), 7 weeks (end of treatment), 6 months and 12 months (12 months verified by cotinine saliva samples) Adverse events No. of quit attempts
Notes	234 men and 34 women All received counseling. Follow-up until 12 months. Reimbursements for providing saliva samples.

“Risk of Bias” table for Simon et al., 2004

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer algorithm to generate random list
Allocation concealment?	Yes	All study personell engaged in providing interventions to participants were blinded to treatment assignment
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Yes	Identical course of placebo. And see above
Incomplete outcome data adressed?	Yes	244 participants enrolled. 3 lost to follow-up (considered as smokers in analysis) 5 patients died during the study and were excluded from analysis. ITT analysis but also per protocol
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	Low risk of bias	

Steinberg et al., 2009 (86)

Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers

Methods	See risk of bias table
Patients	Smokers with medical illnesses, ≥ 18 years of age interested in quitting within the next 30 days. Average ≥ 10 cigarettes per day (> 10 ppm exhaled CO level). Had ≥ 1 of predefined illnesses (cardiovascular, other vascular, chronic pulmonary disease, cancer, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, recurrent pulmonary infections) but no contraindications to pharmacotherapy. Participants could not use other smoking cessation medication. Primary care setting, years 2005-2007.
Intervention	Nicotine patch (n=64) Nicoderm™ for at standard 10 week tapering protocol (21, 14 and 7 mg/d)
Comparisons	Nicotine patch and nicotine inhaler and sustained-release bupropion (n=63). Patch starting at 21 mg/d. Oral inhaler to be used as needed. Bupropion 150 mg/d. Duration of treatment was symptom-triggered.
Outcomes measured	The follow-up time was 26 post target quit date 7-day point prevalent abstinence (CO confirmed) at 26 weeks post target quit date. 7-day point prevalent (CO confirmed) at 4 weeks post target quit date. Time to first relapse (smoking on ≥ 2 consecutive days). Duration of medication use Adverse effects of medications
Notes	Loss to follow-up and discontinuation 27 % in patch-group and 35 % in combination group

“Risk of Bias” table for Steinberg et al., 2009

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Computer-generated randomization tables using block sizes of 4 (by cigarette consumption and severity of medical illness)
Allocation concealment?	Yes	Called a staff member unaffiliated with the study. Assignment was not revealed to the study nurse until after the participant was randomly assigned
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	No	
Incomplete outcome data adressed?	Yes	Participants lost to follow-up were classified as smoking from the last point of contact.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		
Conclusion	High risk of bias	

Swanson et al., 2003 (23)

Controlled trial for smoking cessation in a navy shipboard population using nicotine patch, sustained-release bupropion, or both

Methods	See risk of bias table
Patients	Active duty member sailors (men and women) on 7 navy ships, ≥ 18 years, ≥ 5 cigarettes per day, motivated to quit. Navy ships (probably USA)
Intervention	Bupropion SR (n=30) Nicotine patch (n=30) Bupropion SR and nicotine patch (n=30) Treatment period 9 weeks, target quit date set at day 8.
Comparisons	Control, no drug treatment (n=50)
Outcomes measured	Continuous abstinence rate, 6 and 12 months (no smoking since quit date and CO<10ppm)
Notes	All subjects required to attend the American cancer society “Fresh start” program, and further offered counseling in support group

“Risk of Bias” table for Swanson 2003

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Subjects were randomly assigned by computer to one of the three treatment arms or to the control group by a Naval medical Center.
Allocation concealment?	Unclear	Not described

Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Not described
Incomplete outcome data adressed?	Yes	
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	Participants selected from navy ships
Conclusion	High risk of bias	

Tonnesen and Mikkelsen, 2000 (87)

Smoking cessatino with four nicotine replacement regimes in a lung clinic

Methods	See risk of bias table
Patients	Men and women 20-70 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day. Willing to quit smoking and use nicotine replacement. Recruitment from 33 lung clinics all over Europe.
Intervention	Nicotine patch 5 mg (n=109) Nicotine patch 15 mg (n=104) Niotine inhaler, 10 mg with possibility of relaseing 5 mg when used. Subjects advised to use 4 to 12 nicotine containers per day, as needed (n=118) Nicotine patch 15 mg and nicotine inhaler (n=115) Recommended use up to 3 months after target quit date, with possibility of continuing up to 9 months on individual basis
Comparisons	
Outcomes measured	1 year point prevalence: no smoking during last week of the 12 monthly visits and CO <10ppm Sustained abstinence (self-reported, no smoking after week 2, no smoking at all between visits and CO <10ppm Abstinence with slips (allowed smoking at two occations, but less than 10 cigarettes in total) Body weight Lung function
Notes	Follow up until 12 months after comencement of NRT. Patches used for 16h added in the morning and removed at bedtime. All participants received a booklet about smoking cessation.

"Risk of Bias" table for Tonnesen and Mikkelsen, 2000

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Allocated to 1 of 4 treatement arms by a computer-generated list with random numbers
Allocation concealment?	Unclear	
Blinding? (participants,	No	Open randomized study

personell, outcome assessors)		
Incomplete outcome data adressed?	Unclear	When relapsed most would not attend the clinic again. Most contacted by phone and confirmed relapse.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?		Clinic attendence dropped during study. Attendance rate after 2 weeks was 68%,but after 1 year only 11%.
Conclusion	High risk of bias	

Uyar et al., 2007 (24)

A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation

Methods	See risk of bias table	
Patients	Men and women 18-75 years, smoked ≥ 10 cigarettes per day for the past ≥ 1 years. Willing to quit smoking. Excluded if history of depression, symptomatic cardiac disease, regular psychotropic drug use, dermatological ailment for nicotine patch, history of convulsion for bupropion group	
	Smoking cessation programme. September 2002-July 2003, Turkey	
Intervention	Nicotine patch (21 mg/d 2 weeks, 14 mg/d 2 weeks, 7 mg/d 2 weeks) (n=50)	
Comparisons	Bupropion (150 mg/d 3 days, 150 mg/2x a day, 6 weeks) (n=50) Control group (advised to stop)(n=31)	
Outcomes measured	Success: Delaration of quitting and CO <10 ppm Failure: Smoking at least 1 cigarette per day Abstinence symptoms Drug reactions	
Notes	An information booklet about effects of tobacco smoke was provided for each case Follow-up until 24 weeks	

"Risk of Bias" table for Uyar 2007

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Patients were randomly allocated.
Allocation concealment?	Unclear	Not described
Blinding? (participants, personell, outcome assessors)	Unclear	Not described
Incomplete outcome data adressed?	Yes	
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	

Conclusion

High risk of bias

Vedlegg 8

Nikotinerstatningspreparater sammenlignet med hverandre

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinplaster

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotintyggegummi med nikotinplaster (76). Studien inkluderte totalt 251 deltakere og er utført i England. Deltakerne ble fulgt opp i 12 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 31 til 32.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotintyggegummi og nikotinplaster når det gjelder kontinuerlig røykfrihet etter 12 uker, tabell 1. Vi mangler dokumentasjon for 24 og 52 uker og for røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, kvalme, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotintyggegummi og nikotinplaster når det gjelder vektøkning, tabell 1.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 1. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og at vi har lite data totalt.

Tabell 1 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinplaster.

Populasjon: Personer som røyker (>18 år)

Setting: Studien er utført ved to sentre i England

Intervensjon: Nikotintyggegummi

Sammenligning: Nikotinplaster

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
Oppfølging: 12 uker	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Nikotinplaster	Nikotintyggegummi			
Røykfrihet (kontinuerlig)	210 per 1000	197 per 1000 (117 til 313)	OR 0,92 (0,5 til 1,71)	251 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}

Bivirkninger				
Vektøkning - alle som er røykefri		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotintyggegummi var 0 kg større (fra 1,79 kg mindre til 1,79 kg større)	51 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Large confidence interval ² Small number of events ³ Sparse data

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinnesepray

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotintyggegummi med nikotinnesepray (76). Studien inkluderte totalt 253 deltakere og er utført i England. Deltakerne ble fulgt opp i 12 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 33 til 34.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotintyggegummi og nikotinnesepray når det gjelder kontinuerlig røykfrihet etter 12 uker, tabell 2. Vi mangler dokumentasjon for 24 og 52 uker og for røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, kvalme, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotintyggegummi og nikotinnesepray når det gjelder vektøkning, tabell 2.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 2. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og at vi har lite data totalt.

Tabell 2 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinnesepray.

Populasjon: Personer som røyker (>18 år)					
Setting: Studien er utført ved to sentre i England					
Intervensjon: Nikotintyggegummi					
Sammenligning: Nikotinnesepray					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relative effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
Oppfølging: 12 uker	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Nikotinnesepray	Nikotintyggegummi			
Røykfrihet (kontinuerlig)	238 per 1000	196 per 1000 (118 til 309)	OR 0,78 (0,43 til 1,43)	253 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Bivirkninger					
Vektøkning - alle som er røykfri		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotintyggegummi var 1,1 kg større (fra 0,24 kg mindre til 2,44 større)		55 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Large confidential interval ² Small no of events ³ Sparse data

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinsugetablett

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotintyggegummi med nikotinsugetablett (82). Studien inkluderte totalt 408 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 35 til 37.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller mellom nikotintyggegummi og nikotinsugetablett når det gjelder røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens, tabell 3. Vi mangler resultater for kontinuerlig røykfrihet.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Nikotinsugetablett fører muligens til litt lavere vektøkning enn nikotintyggegummi, mens kvaliteten til dokumentasjonen er for lav til at vi kan si noe om kvalme, tabell 3.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 3. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at vi har lite data totalt.

Tabell 3 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinsugetablett.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotinsugetablett	Tilsvarende risiko* Nikotintyggegummi			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 24 uker	107 per 1000	88 per 1000 (48 til 157)	OR 0,81 (0,42 til 1,56)	408 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	93 per 1000	70 per 1000 (35 til 133)	OR 0,73 (0,35 til 1,49)	408 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Bivirkninger Oppfølging: 52 uker					
Kvalme	63 per 1000	39 per 1000 (17 til 91)	OR 0,61 (0,25 til 1,49)	408 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Vektøkning		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotintyggegummi var 0,73 kg større (fra		270 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ High risk of bias ² Few events and wide confidence intervals ³ Sparse data

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotininhalator

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotintyggegummi med nikotininhalator (76). Studien inkluderte totalt 254 deltakere og er utført i England. Deltakerne ble fulgt opp i 12 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 38 til 39.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotintyggegummi og nikotininhalator når det gjelder kontinuerlig røykfrihet etter 12 uker, tabell 4. Vi mangler dokumentasjon for 24 og 52 uker og for røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, kvalme, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotintyggegummi og nikotininhalator når det gjelder vektøkning, tabell 4.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 4. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og at vi har lite data totalt.

Tabell 4 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotintyggegummi sammenlignet med nikotininhalator.

Populasjon: Personer som røyker (>18 år) Setting: Studien er utført ved to sentre i England Intervensjon: Nikotintyggegummi Sammenligning: Nikotininhalator					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
Oppfølging: 12 uker	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Nikotininhalator	Nikotintyggegummi			
Røykfrihet (kontinuerlig)	244 per 1000	197 per 1000 (119 to 308)	OR 0,76 (0,42 til 1,38)	254 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Bivirkninger					
Vektøkning - alle som er røykfri		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotintyggegummi var 1,3 kg større (fra 0,23 kg mindre til 2,83 kg større)		56 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Large confidence interval ² Small no of events ³ Sparse data

Nikotinplaster sammenlignet med nikotinnesespray

Vi har inkludert to studier som sammenlignet nikotinplaster med nikotinnesespray (72;76). Studiene inkluderte totalt 1172 deltakere og er utført i England og USA. Deltakerne ble fulgt opp i 24 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 40 til 42.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotinplaster og nikotinnesespray når det gjelder røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens etter 24 uker, og kontinuerlig røykfrihet etter 12 uker, tabell 5. Vi mangler dokumentasjon for 24 og 52 uker kontinuerlig røykfrihet og for røykfrihet etter 12 og 52 uker målt som 7 dagers punktprevalens.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, kvalme, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotinplaster og nikotinnesespray når det gjelder vektøkning, tabell 5.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 5. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og at vi har lite data totalt.

Tabell 5 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med nikotinnesespray.

Populasjon: Personer som røyker (≥ 18 år)					
Setting: Studier utført i USA og England					
Intervensjon: Nikotinplaster					
Sammenligning: Nikotinnesespray					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende*			
Oppfølging: 24 uker	Nikotinnesespray	Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)	69 per 1000	79 per 1000 (49 til 122)	OR 1,15 (0,7 til 1,88)	922 (1)	⊕⊕OO lav ^{1,2}
Røykfrihet (kontinuerlig)	238 per 1000	210 per 1000 (128 til 325)	OR 0,85 (0,47 til 1,54)	250 (1)	⊕⊕OO lav ^{1,2}
Bivirkninger					
Vektøkning		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotinplaster var 1,1 kg større (fra 0,39 kg mindre til 2,59 kg større)		56 (1)	⊕⊕OO lav ^{1,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

Nikotinplaster sammenlignet med nikotininhalator

Vi har inkludert to studier som sammenlignet nikotinplaster med nikotininhalator (76;87). Studiene inkluderte totalt 582 deltakere og er utført i Danmark og England. Deltakerne ble fulgt opp i inntil 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 43 til 45.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller mellom nikotinplaster og nikotininhalator når det gjelder røykfrihet etter 12, 24 og 52 uker, tabell 6.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, kvalme, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotinplaster og nikotininhalator når det gjelder vektøkning, tabell 6.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 6. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, det er stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og at vi har lite data totalt.

Tabell 6 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med nikotininhalator.

Populasjon: Personer som røyker (>18 år)					
Setting: Studiene er utført i Danmark og England					
Intervensjon: Nikotinplaster					
Sammenligning: Nikotininhalator					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotininhalator	Tilsvarende risiko* Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 52 uker	93 per 1000	113 per 1000 (56 til 212)	OR 1,24 (0,58 til 2,62)	331 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	192 per 1000	179 per 1000 (123 til 252)	OR 0,92 (0,59 til 1,42)	582 (2)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 24 uker	59 per 1000	103 per 1000 (45 til 217)	OR 1,83 (0,76 til 4,41)	331 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 52 uker	51 per 1000	52 per 1000 (19 til 132)	OR 1,02 (0,37 til 2,82)	331 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Bivirkninger Oppfølging: 12 uker					
Vektøkning		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotinplaster var 1,3 kg større		57 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,4}

(fra 0,37 kg mindre til
2,97 kg større)

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Large confidence interval ² Small no of events ³ Allocation concealment unclear ⁴ Sparse data

Nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster og nikotinesespray

Vi har inkludert to studier som sammenlignet nikotinplaster med nikotinplaster kombinert med nikotinesespray (29;72). Studiene inkluderte totalt 1161 deltakere og er utført på Island og i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 46 til 47.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotinplaster og nikotinplaster kombinert med nikotinesespray når det gjelder røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens etter 24 uker, tabell 7. Vi mangler dokumentasjon for 12 og 52 uker. Det er muligens liten eller ingen forskjell når det gjelder kontinuerlig røykfrihet etter 12 uker, mens det trolig er flere som er røykfrie etter 24 og 52 uker ved bruk av nikotinplaster kombinert med nikotinesespray enn ved bruk av nikotinplaster alene. Den ene studien rapporterte også kontinuerlig røykfrihet etter 6 år, men da er det muligens liten eller ingen forskjell.

Vi mangler dokumentasjon for bivirkninger.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 7. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 7 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnet for nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster kombinert med nikotinesespray.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (≥ 18 år)

Setting: Studier utført på Island og i USA

Intervensjon: Nikotinplaster

Sammenligning: Nikotinplaster og nespray

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Nikotinplaster og nikotinesespray	Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 24 uker	91 per 1000	78 per 1000 (51 to 120)	OR 0,85 (0,54 til 1,36)	922 (1)	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	367 per 1000	252 per 1000 (161 to 372)	OR 0,58 (0,33 til 1,02)	239 (1)	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2,3}
Røykfrihet Oppfølging: 24 uker	308 per 1000	161 per 1000 (93 to 263)	OR 0,43 (0,23 til 0,8)	239 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderat ^{2,3}
Røykfrihet	267 per 1000	110 per 1000	OR 0,34	239	⊕⊕⊕⊕

Oppfølging: 52 uker		(58 to 199)	(0,17 til 0,68)	(1)	moderat ^{2,3}
Røykfrihet	170 per 1000	84 per 1000	OR 0,45	231	⊕⊕○○
Oppfølging: 6 år		(39 to 171)	(0,2 til 1,01)	(1)	lav ^{1,2,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Large confidence interval ² Small no of events ³ Smoker defined as smoking >= 1 cigarette per day

Nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster og nikotininhalator

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotinplaster med nikotinplaster kombinert med nikotininhalator (87). Studien inkluderte totalt 328 deltakere og er utført i Europa (land er ikke spesifisert). Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analyse-
ne for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 48 til 49.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller mellom nikotinplaster og nikotinplaster kombinert med nikotininhalator når det gjelder røykfrihet etter 12, 24 og 52 uker (kontinuerlig røykfrihet og 7 dagers punktprevalens (52 uker)), tabell 8. Vi mangler resultater for røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens for 12 og 24 uker.

Vi mangler dokumentasjon for bivirkninger.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 8. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 8 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster kombinert med nikotininhalator..

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (20 til 70 år)					
Setting: Studien er utført i Europa (multisenterstudie)					
Intervensjon Nikotinplaster					
Sammenligning: Nikotinplaster og nikotininhalator					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativeffekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Niktotinplaster og nikotininhalator	Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 52 uker	113 per 1000	113 per 1000 (59 to 206)	OR 1 (0,49 til 2,04)	328 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	148 per 1000	142 per 1000 (80 to 238)	OR 0,95 (0,5 til 1,8)	328 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 24 uker	87 per 1000	103 per 1000 (50 to 202)	OR 1,21 (0,55 til 2,65)	328 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}
Røykfrihet (kontinuerlig)	35 per 1000	52 per 1000 (17 to 150)	OR 1,51 (0,47 til 4,86)	328 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,3}

Oppfølging: 52 uker

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Unclear allocation concealment ² Large confidence interval ³ Small no of events

Nikotinesespray sammenlignet med nikotininhalator

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotinesespray med nikotininhalator (76). Studien inkluderte totalt 253 deltakere og er utført i England. Deltakerne ble fulgt opp i 12 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 50 til 51.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotinesespray og nikotininhalator når det gjelder kontinuerlig røykfrihet etter 12 uker, tabell 9. Vi mangler dokumentasjon for 24 og 52 uker og for røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens,

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, kvalme, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotinesespray og nikotininhalator når det gjelder vektøkning, tabell 9.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 9. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og at vi har lite data totalt.

Tabell 9 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinesespray sammenlignet med nikotininhalator.

Populasjon: Personer som røyker (>18 år)

Setting: Studien er utført ved sentre i England

Intervention: Nikotinesespray

Sammenligning: Nikotininhalator

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
Oppfølging: 12 uker	Nikotininhalator	Nikotinesespray			
Røykfrihet (kontinuerlig)	244 per 1000	238 per 1000 (148 to 357)	OR 0,97 (0,54 til 1,72)	253 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Bivirkninger					
Vektøkning - alle som er røykefri		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotinesespray var 0,2 kg større (fra 0,98 kg mindre til 1,38 kg større)		61 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Large confidence interval ² Small no of events ³ Sparse data

Nikotinesespray sammenlignet med nikotinplaster og nikotinesespray

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotinesespray med nikotinplaster kombinert med nikotinesespray (72). Studien inkluderte totalt 925 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 24 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 52.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotinesespray og nikotinplaster kombinert med nikotinesespray når det gjelder røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens etter 24 uker, tabell 10. Vi mangler dokumentasjon for 12 og 52 uker samt for kontinuerlig røykfrihet.

Vi mangler dokumentasjon for bivirkninger.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 10. Nedsatt kvalitet skyldes stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 10 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinesespray sammenlignet med nikotinplaster kombinert med nikotinesespray.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (≥ 18 år)					
Setting: Studier utført på i USA					
Intervensjon: Nikotinesespray					
Sammenligning: Nikotinplaster og nespray					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotinplaster og nikotinesespray	Tilsvarende risiko* Nikotinesespray			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 24 uker	91 per 1000	69 per 1000 (44 to 107)	OR 0,74 (0,46 til 1,2)	925 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;					
¹ Large confidential interval ² Few events					

Nikotininhalator sammenlignet med nikotinplaster og nikotininhalator

Vi har inkludert to studier som har sammenlignet nikotininhalator med nikotinplaster kombinert med nikotininhalator (71;87). Studiene inkluderte totalt 633 deltakere og er utført i Europa (land ikke spesifisert) og Frankrike. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 53 til 56.

Nikotinplaster kombinert med nikotininhalator fører trolig til at flere er røykfrie (målt som kontinuerlig røykfrihet) etter 12 uker enn nikotininhalator brukt alene, tabell 11. Etter 24 og 52 uker er det muligens ingen forskjell, tabell 11. Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller mellom nikotininhalator og nikotinplaster kombinert med nikotininhalator når det gjelder røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotininhalator og nikotinplaster kombinert med nikotininhalator når det gjelder alvorlige bivirkninger og vektøkning. Vi mangler dokumentasjon for kvalme, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet, tabell 11.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 11. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 11 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotininhalator sammenlignet med nikotinplaster kombinert med nikotininhalator.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (18 til 70 år)					
Setting: Studiene er utført i Europa					
Intervensjon Nikotininhalator					
Sammenligning: Nikotinplaster og nikotininhalator					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Nikotinplaster og nikotininhalator	Nikotininhalator			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 52 uker	113 per 1000	94 per 1000 (43 to 193)	OR 0,81 (0,35 til 1,88)	233 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	321 per 1000	243 per 1000 (182 to 314)	OR 0,68 (0,47 til 0,97)	633 (2)	⊕⊕⊕○ moderate ³
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 24 uker	190 per 1000	163 per 1000 (114 to 228)	OR 0,83 (0,55 til 1,26)	633 (2)	⊕⊕○○ lav ⁴
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 52 uker	137 per 1000	113 per 1000 (63 to 193)	OR 0,8 (0,42 til 1,51)	633 (2)	⊕⊕○○ lav ⁴
Bivirkninger Oppfølging: 52 uker					
Alvorlige bivirkninger - alle som mottok behandling	5 per 1000	5 per 1000 (0 to 75)	OR 1 (0,06 til 16,1)	400 (1)	⊕⊕○○ lav ⁵
Vektøkning - alle som fullførte behandling		Gjennomsnittlig vektøkning i gruppen som fikk nikotininhalator var 0,84 kg større (fra 0,51		95 (1)	⊕⊕○○ lav ⁶

kg mindre til 2,19
kg større)

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Unclear allocation concealment ² Only one study with few events and wide confidence interval

³ Few events ⁴ Two studies with relatively few events and wide confidence intervals

⁵ Only one study with one event in each arm and very wide confidence interval

⁶ Sparse data and wide confidence intervals

Nikotintyggegummi og nikotinplaster sammenlignet med nikotintyggegummi

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotintyggegummi kombinert med nikotinplaster med nikotintyggegummi (84). Studien inkluderte totalt 300 deltakere og er utført i Finland. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 57.

Nikotintyggegummi kombinert med nikotinplaster fører trolig til at flere er røykfrie etter 12 uker enn nikotintyggegummi brukt alene (målt som kontinuerlig røykfrihet), tabell 12. Etter 24 og 52 uker er det muligens liten eller ingen forskjell, tabell 12. Vi mangler resultater for røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens.

Vi mangler dokumentasjon for bivirkninger.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 12. Nedsatt kvalitet skyldes at det er stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er lite data totalt.

Tabell 12 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotintyggegummi kombinert med nikotinplaster sammenlignet med nikotintyggegummi.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (20 til 65 år)

Setting: Studiene er utført i Finland

Intervensjon Nikotintyggegummi kombinert med nikotinplaster

Sammenligning: Nikotintyggegummi

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Nikotintyggegummi	Nikotintyggegummi og nikotinplaster			

Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	280 per 1000	394 per 1000 (286 til 513)	OR 1,67 (1,03 til 2,71)	300 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderat ¹
Røykfrihet Oppfølging: 24 uker	207 per 1000	273 per 1000 (182 til 391)	OR 1,44 (0,85 til 2,46)	300 (1)	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2}
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	173 per 1000	240 per 1000 (152 til 357)	OR 1,51 (0,86 til 2,65)	300 (1)	⊕⊕⊕⊕ lav ^{1,2}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Sparse data ² Wide confidence intervals

Nikotintyggegummi og nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster

Vi har inkludert én studie som har som sammenlignet nikotintyggegummi kombinert med nikotinplaster med nikotinplaster (78). Studien inkluderte totalt 299 deltagere og er utført i Belgia. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 58.

Nikotintyggegummi kombinert med nikotinplaster fører trolig til at flere er røykfrie etter 12 og 24 uker sammenlignet med nikotinplaster alene. Det er muligens liten eller ingen forskjell etter 52 uker, tabell 13. Vi mangler resultater for røykfrihet målt som 7 dagers punktprevalens.

Vi mangler dokumentasjon for bivirkninger.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 13. Nedsatt kvalitet skyldes at det er stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 13 Oppsummering av dokumentasjonsgrunlaget for nikotintyggegummi og nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster.

Populasjon: Røykere rekruttert fra tre forsikringsselskap					
Setting: Studien er utført i Belgia					
Intervensjon Kombinasjon av Nikotin tyggegummi og plaster					
Sammenligning: Nikotinplaster					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Anntatt risiko Nikotinplaster	Tilsvarende risiko* Nikotintyggegummi og plaster			
Røykfrihet (kontinuerlig)	227 per 1000	343 per 1000 (239 til 465)	OR 1,78 (1,07 til 2,96)	299 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderat ¹

Oppfølging 12 uker					
Røykfrihet Oppfølging 24 uker	153 per 1000	275 per 1000 (176 til 401)	OR 2.1 (1,18 til 3,71)	299 (1)	⊕⊕⊕O moderat ¹
Røykfrihet Oppfølging 52 uker	127 per 1000	182 per 1000 (105 til 295)	OR 1,53 (0,81 til 2,88)	299 (1)	⊕⊕OO lav ^{1,2}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Small no of events

² Large confidence interval

Nikotinplaster og grupperådgivning sammenlignet med nikotinnese-spray og grupperådgivning

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotinplaster og grupperådgivning med nikotinnese-spray og grupperådgivning (79). Studien inkluderte totalt 350 del-takere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 24 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 59 til 60.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er for-skjeller mellom nikotinplaster kombinert med grupperådgivning og nikotinnese-spray kombinert grupperådgivning når det gjelder røykfrihet etter 24 uker (både kontinuerlig og 7 dagers punktprevalens), tabell 14. Vi mangler resultater for 12 og 52 uker.

Vi mangler dokumentasjon for bivirkninger.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 14. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfi-densintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på re-sultatet.

Tabell 14 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster kombinert med grupperådgivning sammenlignet med nikotinnese-spray kombinert med grupperåd-givning.

Populasjon: Personer som røyker (≥18 år)					
Setting: Studien er utført i USA					
Intervensjon Nikotinplaster og grupperådgivning					
Sammenlingning: Nikotinnese-spray og grupperådgivning					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotinnese-spray og grupperådgivning	Tilsvarende risiko* Nikotinplaster og grupperådgivning			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 24 uker	137 per 1000	149 per 1000 (87 to 241)	OR 1,1 (0,6 til 2)	350 (1)	⊕OOO veldig lav ^{1,2,3}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 24 uker	109 per 1000	126 per 1000 (69 to 217)	OR 1,18 (0,61 til 2,27)	350 (1)	⊕OOO veldig lav ^{1,2,3}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group

and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Large confidence interval

² Small no of events

³ Unclear allocation concealment

Vedlegg 9

Nikotinerstatningspreparater kombinert med bupropion

Nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster

Vi har inkludert tre studier som sammenlignet nikotinplaster med bupropion kombinert med nikotinplaster (21-23). Studiene inkluderte totalt 1683 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 61 til 69.

Bupropion gitt i kombinasjon med nikotinplaster fører til at flere er røykfrie (målt som 7 dagers punktprevalens) sammenlignet med nikotinplaster etter 12 uker og muligens til at flere er røykfrie også etter 24 og 52 uker, tabell 1. Bupropion gitt i kombinasjon med nikotinplaster fører trolig til at flere er røykfrie (målt som kontinuerlig røykfrihet) etter 12 uker og muligens etter 52 uker sammenlignet med nikotinplaster, tabell 1. Vi mangler resultater for 24 uker.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan si noe om forskjeller når det gjelder alvorlige bivirkninger, kvalme, hodepine, unormale drømmer og angst. Bupropion gitt i kombinasjon med nikotininhalator fører muligens til mer søvnløshet enn inhalator gitt alene, tabell 1. Vi mangler dokumentasjon for vektøkning, tretthet og psykiske symptomer.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 1. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 1 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (> 18 år)

Setting: Studiene er utført i USA

Intervensjon: Nikotinplaster

Sammenligning: Bupropion og nikotinplaster

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to	Relativ effekt	Antall	Kvaliteten på
-----------	---------------------------------	----------------	--------	---------------

	gruppene (95 % KI)		(95% KI)	deltakere (studier)	dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Bupropion og nikotinplaster	Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 12 uker	342 per 1000	146 per 1000 (111 til 186)	OR 0,33 (0,24 til 0,44)	1133 (1)	⊕⊕⊕⊕ høy
Røykfrihet Oppfølging: 24 uker	388 per 1000	214 per 1000 (155 til 289)	OR 0,43 (0,29 til 0,64)	489 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	355 per 1000	165 per 1000 (112 til 232)	OR 0,36 (0,23 til 0,55)	489 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	111 per 1000	65 per 1000 (44 til 96)	OR 0,56 (0,37 til 0,85)	1133 (1)	⊕⊕⊕○ moderat ²
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	215 per 1000	99 per 1000 (62 til 151)	OR 0,4 (0,24 til 0,65)	550 (2)	⊕⊕○○ lav ^{2,3}
Bivirkninger Oppfølging: 52 uker					
Alvorlige bivirkninger -	4 per 1000	4 per 1000 (0 til 61)	OR 1 (0,06 til 6,14)	489 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}
Kvalme	115 per 1000	78 per 1000 (44 til 136)	OR 0,65 (0,35 til 1,21)	487 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}
Søvnløshet	475 per 1000	298 per 1000 (230 til 384)	OR 0,47 (0,33 til 0,69)	487 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Hodepine	266 per 1000	283 per 1000 (209 til 371)	OR 1,09 (0,73 til 1,63)	487 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}
Unormale drømmer	135 per 1000	180 per 1000 (120 til 265)	OR 1,41 (0,87 til 2,31)	487 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}
Angst	102 per 1000	66 per 1000 (35 til 119)	OR 0,62 (0,32 til 1,19)	487 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}
Svimmelhet	82 per 1000	33 per 1000 (14 til 73)	OR 0,38 (0,16 til 0,8)	487 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Unclear allocation concealment ² Few events ³ One of the studies is assessed to be of high risk of bias, the other has an unclear allocation concealment. ⁴ Wide confidence interval

Bupropion sammenlignet med bupropion og nikotinerstatningspreparat

Vi har inkludert fire studier som sammenlignet bupropion med bupropion kombinert med nikotinerstatningspreparat (nikotininhalator, plaster og tyggegummi)(21-23;83). Studiene inkluderte totalt 2127 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 70 til 78.

Bupropion gitt i kombinasjon med nikotinerstatningspreparat fører til at flere er røykfrie (målt som 7 dagers punktprevalens) sammenlignet med bupropion etter 12 uker, tabell X. Etter 24 og 52 uker er det trolig liten eller ingen forskjell. Det er trolig heller ingen forskjell etter 12 uker målt som kontinuerlig røykfrihet. Vi mangler re-

sultater for kontinuerlig røykfrihet etter 24 uker og kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjell etter 52 uker, tabell 2.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan si noe om forskjeller når det gjelder alvorlige bivirkninger, angst og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom bupropion og bupropion kombinert med nikotinerstatningspreparat når det gjelder kvalme, søvnløshet og hodepine. Bupropion fører muligens til færre unormale drømmer enn bupropion kombinert med nikotinerstatningspreparat, tabell 2. Vi mangler dokumentasjon for vektøkning, tretthet og psykiske symptomer.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 2. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 2 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for bupropion sammenlignet med bupropion kombinert med nikotinerstatningspreparat.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (> 18 år) Setting: Studiene er utført i USA Intervensjon: Bupropion Sammenligning: Bupropion og nikotinerstatningspreparat					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Bupropion og nikotinerstatningspreparat	Bupropion			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 12 uker	342 per 1000	255 per 1000 (210 til 306)	OR 0,66 (0,51 til 0,85)	1134 (1)	⊕⊕⊕⊕ høy
Røykfrihet Oppfølging: 24 uker	311 per 1000	298 per 1000 (243 til 361)	OR 0,94 (0,71 til 1,25)	941 (2)	⊕⊕⊕○ moderat ¹
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	283 per 1000	247 per 1000 (197 til 305)	OR 0,83 (0,62 til 1,11)	941 (2)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 12 uker	111 per 1000	82 per 1000 (58 til 119)	OR 0,72 (0,49 til 1,08)	1134 (1)	⊕⊕⊕○ moderat ²
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	215 per 1000	172 per 1000 (118 til 241)	OR 0,76 (0,49 til 1,16)	541 (2)	⊕○○○ veldig lav ^{3,4}
Bivirkninger Oppfølging: 52 uker					
Alvorlige bivirkninger	4 per 1000	12 per 1000 (1 til 106)	OR 3,04 (0,31 til 29,4)	489 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}
Kvalme	115 per 1000	95 per 1000 (55 til 158)	OR 0,81 (0,45 til 1,44)	487 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2,4}
Søvnløshet	475 per 1000	423 per 1000 (340 til 512)	OR 0,81 (0,57 til 1,16)	487 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2,4}
Hodepine	266 per 1000	258 per 1000 (188 til 343)	OR 0,96 (0,64 til 1,44)	487 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2,4}

Unormale drømmer	135 per 1000	45 per 1000 (23 til 88)	OR 0,3 (0,15 til 0,62)	487 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,4}
Angst	102 per 1000	86 per 1000 (49 til 147)	OR 0,83 (0,45 til 1,52)	487 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}
Svimmelhet	82 per 1000	107 per 1000 (61 til 181)	OR 1,34 (0,73 til 2,47)	487 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2,4}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Unclear allocation concealment ² Wide confidenceintervals ³ Unclear allocation concealment in one study and one study assessed to be of high risk of bias ⁴ Few events

Bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi

Vi har inkludert én studie som sammenlignet bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi (85). Studien inkluderte totalt 244 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 79 til 81.

Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom bupropion kombinert med nikotinplaster gitt i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster i tillegg til kognitiv adferdsterapi når det gjelder røykfrihet etter 12, 24 og 52 uker målt som 7 dagers punktprevalens og kontinuerlig røykfrihet etter 52 uker, tabell 3. Vi mangler data for kontinuerlig røykfrihet etter 12 og 24 uker.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, kvalme, vektøkning, søvnløshet, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet. Det er muligens liten eller ingen forskjell i behandlingene når det gjelder hodepine, tabell 3.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 3. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studiene, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatene.

Tabell 3 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnet for bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi.

Populasjon: Kvinner og menn som røyker (> 20 år)					
Setting: Studien er utført i USA					
Intervensjon: Bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster					
Sammenligning: Nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi	Tilsvarende risiko* Bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)	472 per 1000	571 per 1000 (446 til 687)	OR 1,49 (0,9 til 2,46)	244 (1)	⊕⊕○○

Oppfølging: 12 uker					lav ¹
Røykfrihet Oppfølging: 24 uker	415 per 1000	397 per 1000 (284 til 524)	OR 0,93	244 (0,56 til 1,55) (1)	⊕⊕○○ lav ¹
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	268 per 1000	215 per 1000 (131 til 331)	OR 0,75	244 (0,41 til 1,35) (1)	⊕⊕○○ lav ¹
Røykfrihet (kontinuerlig) Oppfølging: 52 uker	192 per 1000	150 per 1000 (81 til 256)	OR 0,74	241 (0,37 til 1,45) (1)	⊕⊕○○ lav ¹
Bivikninger Oppfølging: 52 uker					
Hodepine	73 per 1000	25 per 1000 (7 til 88)	OR 0,32	244 (0,09 til 1,22) (1)	⊕⊕○○ lav ¹

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Few events and wide confidence intervals

Vedlegg 10 Ulike kombinasjoner av nikotinerstatningspreparater for ulike populasjoner

Nikotinplaster sammenlignet med nikotintyggegummi for ungdommer

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotinplaster med nikotintyggegummi for ungdommer (81). Studien inkluderte totalt 80 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 24 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 82 til 89.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om nikotinplaster fører til at færre eller flere slutter å røyke sammenlignet med nikotintyggegummi for ungdommer, tabell 1.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, vektøkning og psykiske symptomer. Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller når det gjelder kvalme, søvnløshet, hodepine, tretthet, angst og svimmelhet, tabell 1.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 1. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studien, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 1 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med nikotintyggegummi for ungdommer.

Populasjon: Ungdommer 13 til 17 år
Setting: Studien er utført i USA
Intervensjon: Nikotinplaster
Sammenligning: Nikotintyggegummi

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotintyggegummi	Tilsvarende risiko* Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)	87 per 1000	206 per 1000 (65 til 493)	OR 2,72 (0,73 til 0,19)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}

Oppfølging: 12 uker					
Røykfrihet	87 per 1000	206 per 1000 (65 til 493)	OR 2,72 (0,73 til 0,19)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Oppfølging: 24 uker					
Røykfrihet (kontinuerlig)	65 per 1000	176 per 1000 (47 til 480)	OR 3,07 (0,71 til 13,3)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Oppfølging: 24 uker					
Bivirkninger					
Oppfølging: 24 uker					
Kvalme	217 per 1000	294 per 1000 (130 til 535)	OR 1.5 (0.54 til 4.15)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Søvnløshet	370 per 1000	384 per 1000 (198 til 608)	OR 1.06 (0.42 til 2.64)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Hodepine	565 per 1000	706 per 1000 (483 til 860)	OR 1.85 (0.72 til 4.73)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Tretthet	435 per 1000	442 per 1000 (244 til 659)	OR 1.03 (0.42 til 2.51)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Angst	283 per 1000	176 per 1000 (66 til 390)	OR 0.54 (0.18 til 1.62)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Svimmelhet	65 per 1000	88 per 1000 (18 til 338)	OR 1.39 (0.26 til 7.34)	80 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;					
¹ The study is assessed to be of high risk of bias ² Few events and wide confidenceintervals					

Nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster for ungdommer

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotinplaster med bupropion kombinert med nikotinplaster for ungdommer (77). Studien inkluderte totalt 211 deltakere og er utført USA. Deltakerne ble fulgt opp i 26 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 90 til 93.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om nikotinplaster fører til at færre eller flere slutter å røyke sammenlignet med bupropion kombinert med nikotinplaster for ungdommer, tabell 2.

Vi mangler dokumentasjon for alvorlige bivirkninger, vektøkning, søvnløshet, unormale drømmer, tretthet og psykiske symptomer. Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller når det gjelder kvalme, hodepine og svimmelhet, tabell 2.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 2. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studien, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 2 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med bupropion kombinert med nikotinplaster for ungdommer.

Populasjon: Ungdommer 15 til 18 år Setting: Studien er utført i USA Intervensjon: Nikotinplaster Sammenligning: Bupropion og nikotinplaster					
Endepunkt Oppfølging: 26 uker	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Bupropion og nikotinplaster	Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)	78 per 1000	74 per 1000 (28 til 182)	OR 0.95 (0.34 til 2.63) (1)	211 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Bivirkninger					
Kvalme	68 per 1000	93 per 1000 (36 til 218)	OR 1.4 (0.51 til 3.83) (1)	211 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Hodepine	29 per 1000	9 per 1000 (1 til 83)	OR 0.31 (0.03 til 3.04) (1)	211 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Svimmelhet	29 per 1000	37 per 1000 (8 til 149)	OR 1.28 (0.28 til 5.87) (1)	211 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Unclear randomization ² Few events and wide confidence intervals

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinsugetablett for syke personer

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotintyggegummi med nikotinsugetablett for syke personer (80). Studien inkluderte totalt 901 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 12 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 94 til 97.

Vi mangler dokumentasjon for røykfrihet.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan si noe om forskjeller når det gjelder alvorlige bivirkninger og hodepine. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom nikotintyggegummi og nikotinsugetablett når det gjelder kvalme, tabell 3. Vi mangler dokumentasjon for vektøkning, søvnløshet, unormale drømmer, tretthet, psykiske symptomer og svimmelhet.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 3. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studien, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 3 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinsugetablett for syke personer.

Populasjon: Kvinner og menn ≥ 18 years med ≥ 1 sykdom (for eksempel hjerte-karsykdom, hypertensjon, diabetes)

Setting: Multisenter studier, deltakere rekruttert av behandlende lege

Intervensjon: Nikotintyggegummi

Sammenligning: Nikotinsugetablett

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko Nikotinsugetablett	Tilsvarende risiko* Nikotintyggegummi			
Bivirkninger					
Oppfølging: 12 uker					
Alvorlige bivirkninger	25 per 1000	29 per 1000 (13 til 63)	OR 1.17 (0.52 til 2.64)	901 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Kvalme	172 per 1000	160 per 1000 (119 til 214)	OR 0.92 (0.65 til 1.31)	901 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,2}
Hodepine	87 per 1000	99 per 1000 (65 til 147)	OR 1.15 (0.73 til 1.81)	901 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Svimmelhet	40 per 1000	48 per 1000 (26 til 87)	OR 1.21 (0.64 til 2.3)	901 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ High risk of bias due to unclear allocation concealment and high loss to follow up ² Few events and wide confidence intervals

Nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster, bupropion og nikotin-inhalator for syke personer

Vi har inkludert én studie som sammenlignet nikotinplaster med nikotinplaster kombinert med nikotininhalator og bupropion for personer med en forhåndsdefinert sykdom (hjerte-kar sykdom, kreft, diabetes etc.) (86). Studien inkluderte totalt 127 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 26 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 98 til 106.

Nikotinplaster kombinert med nikotininhalator og bupropion fører muligens til at flere er røykfrie etter 24 uker enn nikotinplaster brukt alene, tabell 4. Vi mangler resultater for 12 og 52 uker og for kontinuerlig røykfrihet.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjeller når det gjelder alvorlige bivirkninger, kvalme, hodepine, unormale drømmer og svimmelhet. Nikotinplaster brukt alene fører muligens til mindre søvnløshet, tretthet og angst enn nikotinplaster kombinert med nikotininhalator og bupropion, tabell 4. Vi mangler dokumentasjon for vektøkning og psykiske symptomer.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 4. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studien, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall), at det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet og at vi har lite data totalt.

Tabell 4 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster, nikotininhalator og bupropion for syke personer.

Populasjon: Kvinner og menn ≥ 18 years med ≥ 1 sykdom (for eksempel hjerte-karsykdom, hypertensjon, diabetes)

Setting: Studien er utført i USA (primærhelsetjenesten)

Intervensjon: Nikotinplaster

Sammenligning: Nikotinplaster, bupropion og nikotininhalator

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
Oppfølging: 24 uker					
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)	349 per 1000	187 per 1000 (92 til 342)	OR 0,43 (0,19 til 0,97)	127 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}
Bivirkninger					
Alvorlige bivirkninger	48 per 1000	47 per 1000 (9 til 204)	OR 0,98 (0,19 til 5,07)	127 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Kvalme	159 per 1000	78 per 1000 (26 til 209)	OR 0,45 (0,14 til 1,4)	127 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Søvnløshet	254 per 1000	93 per 1000 (36 til 222)	OR 0,3 (0,11 til 0,84)	127 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}
Hodepine	95 per 1000	93 per 1000 (31 til 253)	OR 0,98 (0,3 til 3,23)	127 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Unormale drømmer	349 per 1000	218 per 1000 (114 til 381)	OR 0,52 (0,24 til 1,15)	127 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Tretthet	222 per 1000	30 per 1000 (6 til 129)	OR 0,11 (0,02 til 0,52)	127 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}
Angst	222 per 1000	30 per 1000 (6 til 129)	OR 0,11 (0,02 til 0,52)	127 (1)	⊕⊕○○ lav ^{1,3}
Svimmelhet	48 per 1000	95 per 1000 (24 til 304)	OR 2,07 (0,49 til 8,66)	127 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ High risk of bias ² Few events and wide confidence intervals ³ Sparse data

Nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster for personer med schizofreni

Vi har inkludert to studier som sammenlignet nikotinplaster med bupropion og nikotinplaster for personer med schizofreni (73;75). Studiene inkluderte totalt 109 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i inntil 52 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 107 til 108.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om nikotinplaster fører til at færre eller flere slutter å røyke sammenlignet med bupropion kombinert med nikotinplaster for personer med schizofreni, tabell 5.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan si noe om forskjeller når det gjelder alvorlige bivirkninger, tabell 5. Vi mangler dokumentasjon for kval-

me, vektøkning, søvnløshet, hodepine, unormale drømmer, tretthet og psykiske symptomer og svimmelhet.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 5. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studien, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 5 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster for personer med schizofreni.

Populasjon: Pasienter med schizofreni Setting: Studien er utført i USA Intervensjon: Nikotinplaster Sammenligning: Bupropion og nikotinplaster					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Bupropion og nikotinplaster	Nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens) Oppfølging: 12 uker	360 per 1000	191 per 1000 (63 til 459)	OR 0,42 (0,12 til 1,51)	51 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Røykfrihet Oppfølging: 24 uker	167 per 1000	46 per 1000 (10 til 179)	OR 0,24 (0,05 til 1,09)	109 (2)	⊕○○○ veldig lav ^{2,3}
Røykfrihet Oppfølging: 52 uker	120 per 1000	77 per 1000 (12 til 354)	OR 0,61 (0,09 til 4,01)	51 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
Bivirkninger Oppfølging: 24 uker					
Alvorlige bivirkninger	19 per 1000	39 per 1000 (3 til 319)	OR 2,07 (0,18 til 24,23)	109 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{2,4}

*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

¹ Assessed to be of high risk of bias due to unclear allocation concealment ² Few events and wide confidence intervals ³ Both studies assessed to be of high risk of bias ⁴ Assessed to be of high risk of bias due to insufficient randomisation and unclear allocation concealment

Bupropion i tillegg til nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi og sammenlignet med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi for voksne med unipolar depressiv lidelse

Vi har inkludert én studie som sammenlignet bupropion kombinert med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi for voksne med unipolar depressiv lidelse (74). Studien inkluderte totalt 199 deltakere og er utført i USA. Deltakerne ble fulgt opp i 13 uker. Analysene for de ulike endepunktene er vist i vedlegg 11, figur 109.

Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til at vi kan avgjøre om bupropion kombinert med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi fører til at færre eller flere slutter å røyke sammenlignet med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi for voksne med unipolar depressiv lidelse, tabell 6.

Vi mangler dokumentasjon for bivirkninger.

Kvaliteten til dokumentasjonen er vist i tabell 6. Nedsatt kvalitet skyldes at det er risiko for systematiske feil i studien, stor usikkerhet i effektestimaterne (brede konfidensintervall) og det er for få hendelser av endepunktene til at vi kan stole på resultatet.

Tabell 6 Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for bupropion kombinert med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi sammenlignet med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi for voksne med unipolar depressiv lidelse.

Populasjon: Pasienter (18 til 70 år) med unipolar depressiv lidelse					
Setting: Studien er utført i USA					
Intervensjon: Bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster					
Sammenligning: CBT og NRT hos voksne med unipolar depressiv lidelse					
Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)
Oppfølging: 13 uker	Antatt risiko	Tilsvarende risiko*			
	Nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi	Bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster			
Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)	314 per 1000	382 per 1000 (256 til 526)	OR 1,35 (0,75 til 2,42)	199 (1)	⊕○○○ veldig lav ^{1,2}
*The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;					
¹ Assessed to high risk of bias due to unclear allocation concealment and high drop out rate.					
² Few events and wide confidence intervals					

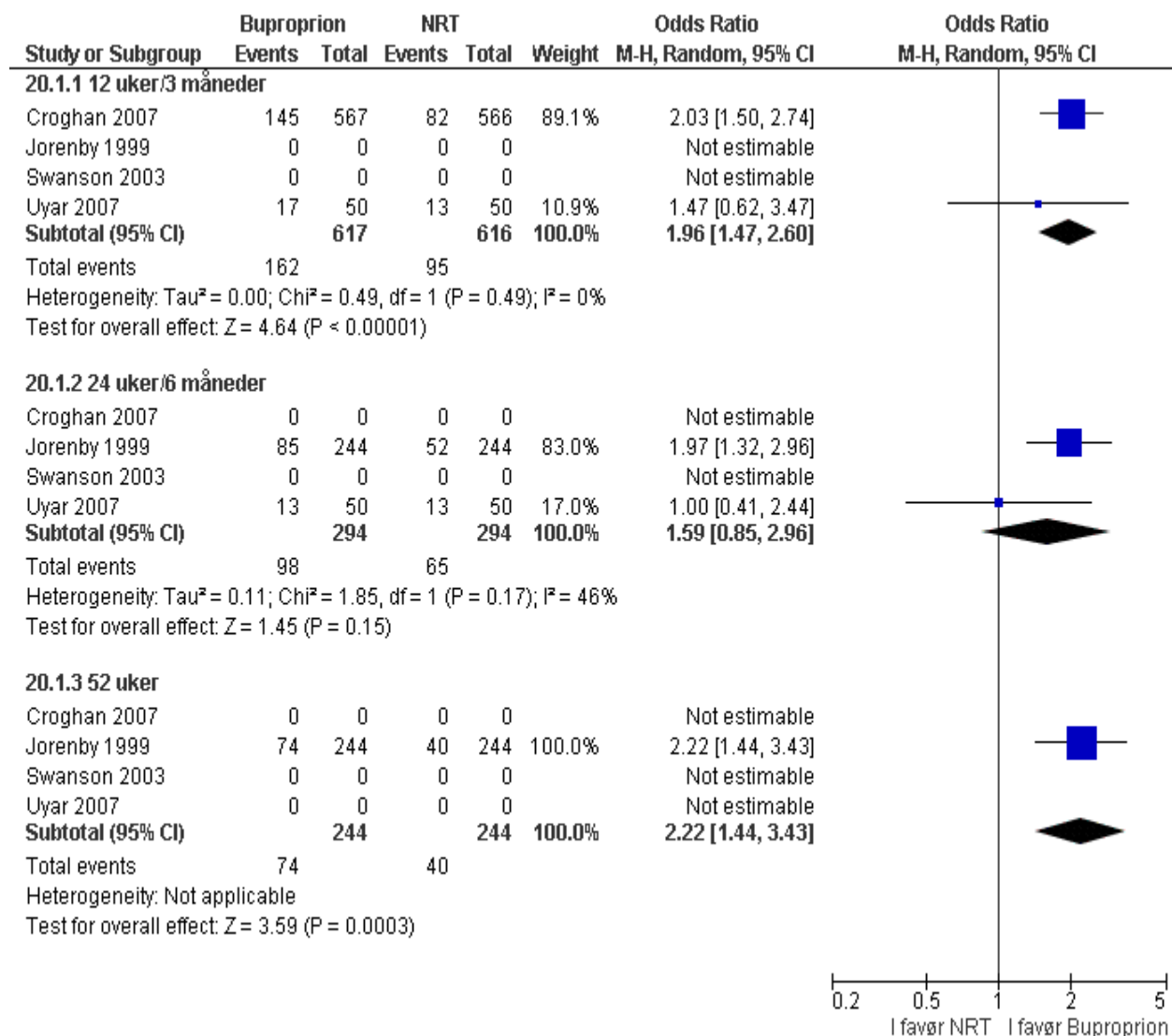
Vedlegg 11 Analyser

Resultatene fra meta-analysene blir presentert i såkalte forest plots hvor en ser på resultatene fra hver enkelt studie, i tillegg til det samlede resultatet basert på studiene som inngår i analysen. Innen hver sammenligning gis følgende informasjon i forest plottet:

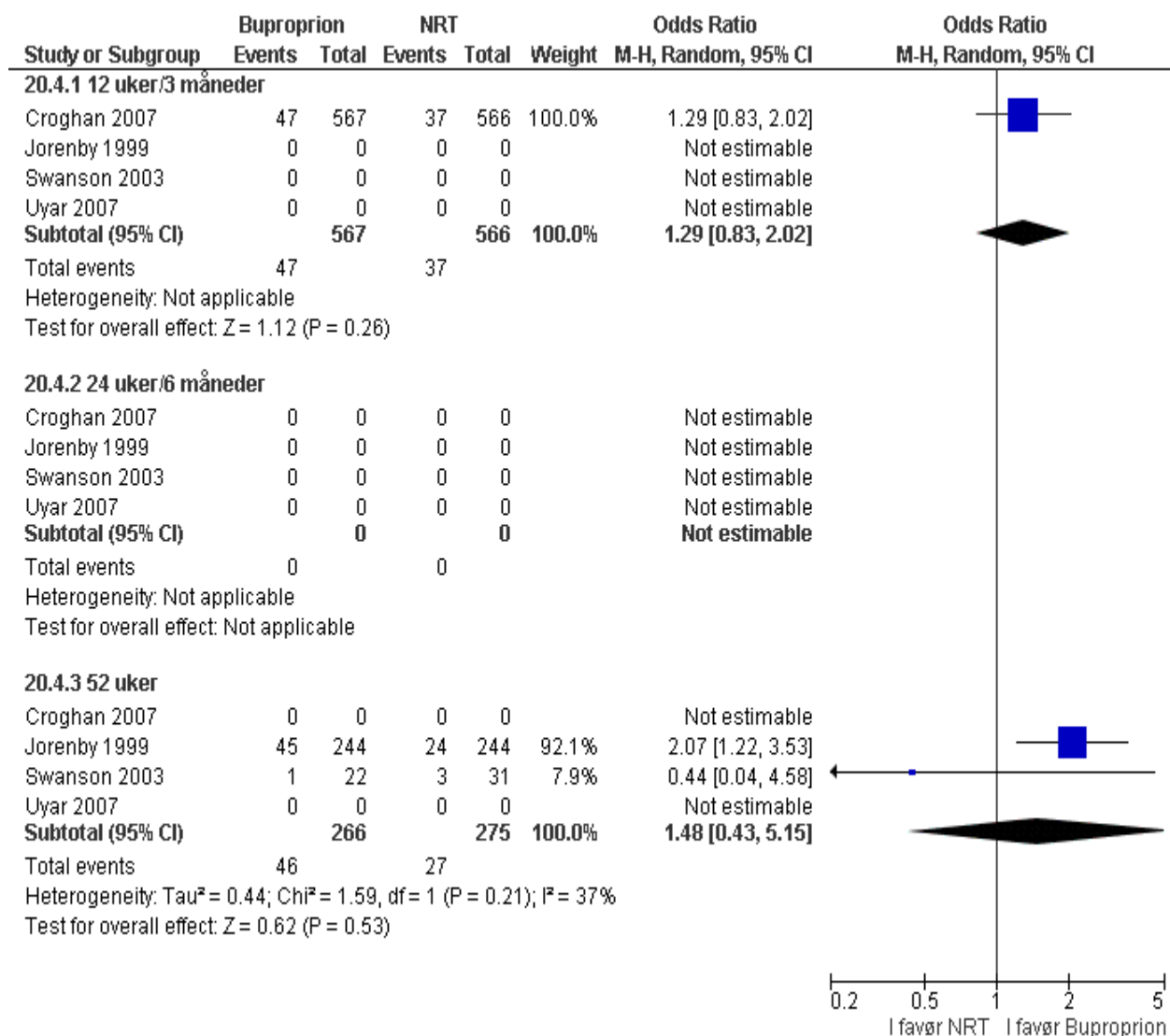
- De studiene/artiklene som bidrar med data listes opp (inkl. resultater for de to gruppene som sammenlignes).
- ”Test for heterogeneity” (hvis minst to studier/artikler). Test for om det kan antas at resultatene fra studiene/artiklene stemmer overens. $P \leq 0,1$ eller I^2 større enn 50-60 % angir at det er signifikant forskjell på resultatene
- ”Test for overall effect”. Test for om det er forskjell på intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. $P \leq 0,05$ angir statistisk signifikant forskjell.
- Resultatene for hver enkelt studie, subtotal og total presenteres grafisk og med tall i kolonnene OR (random) 95 % konfidensintervall (KI)/WMD (random) 95 % KI.

I den grafiske presentasjonen (jevnfør siste punkt ovenfor) er resultatene for de enkelte studiene markert med en firkant. Usikkerheten på resultatene for hver enkelt studie er markert ved hjelp av horisontallinjer, som angir det intervallet den ”sanne” verdien med 95 % sikkerhet befinner seg innenfor. For total og subtotal er resultatet markert ved hjelp av en rombe, hvor lengden på romben er et uttrykk for usikkerheten som er knyttet til resultatet. Resultatene presenteres dessuten i tall [med 95 % KI] (siste kolonne i forest plottene).

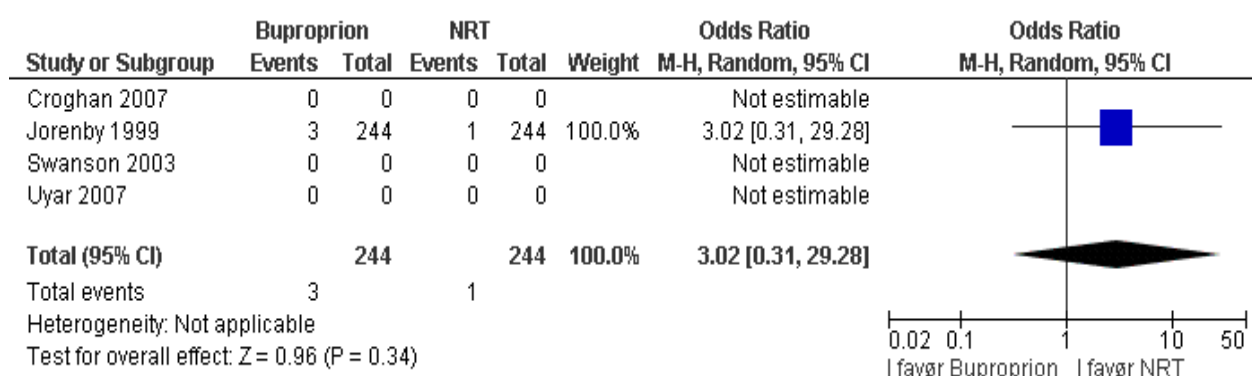
BUPROPION SAMMENLIGNET MED NIKOTINERSTATNINGS- PREPARATER



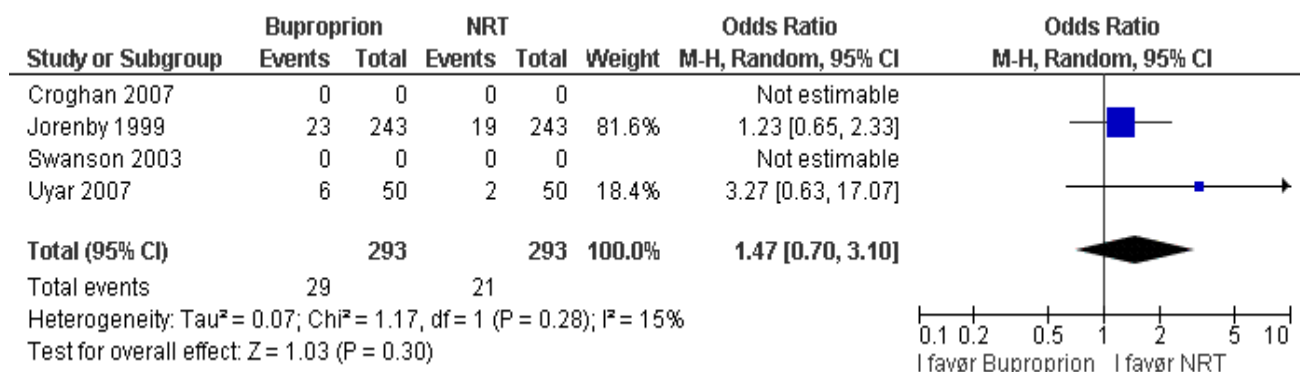
Figur 1 Røykefrihet (7 dager punktprevalens)



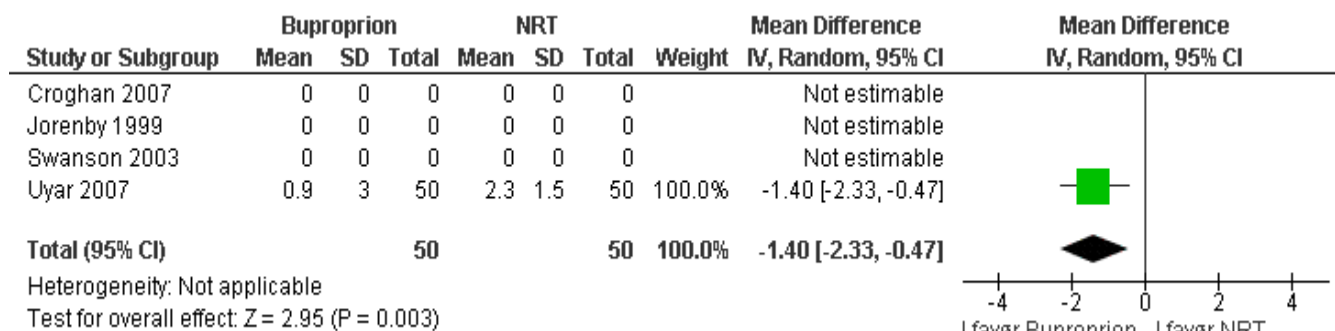
Figur 2 Kontinuerlig røykfrihet



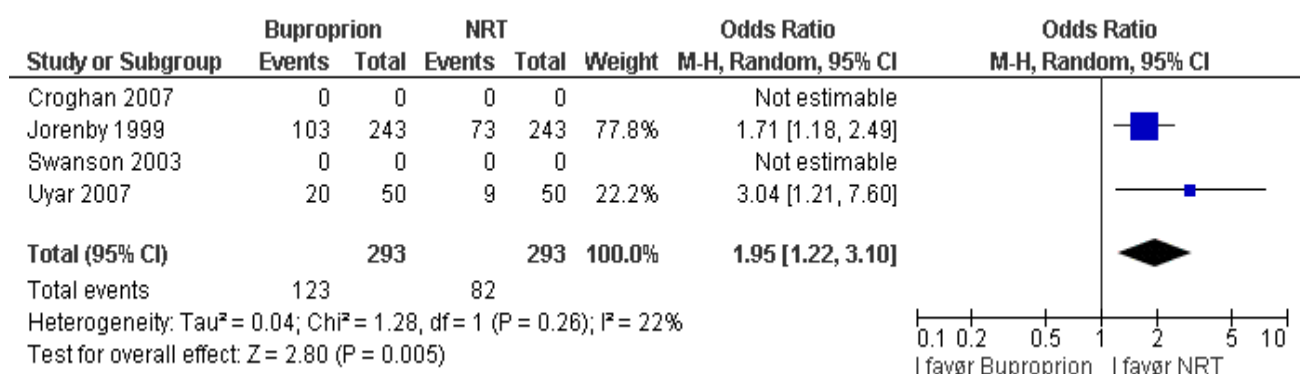
Figur 3 Alvorlige bivirkninger



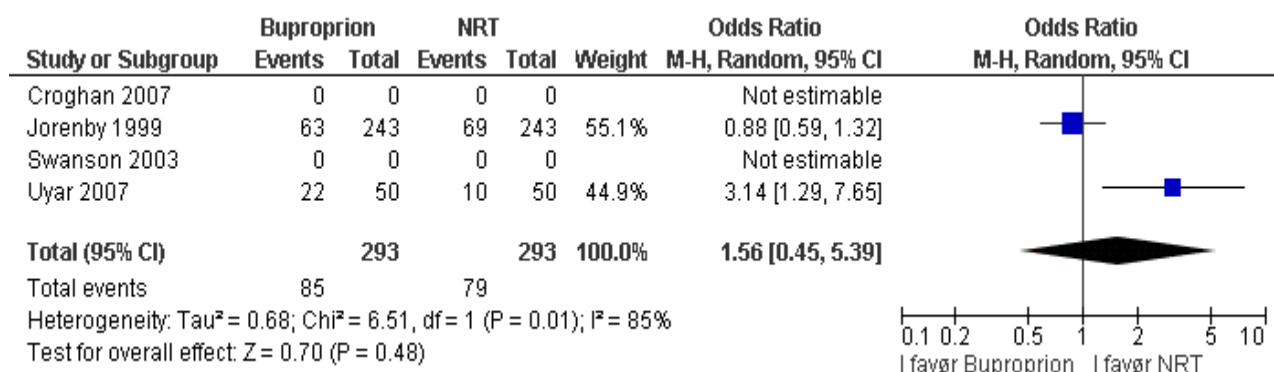
Figur 4 Kvalme



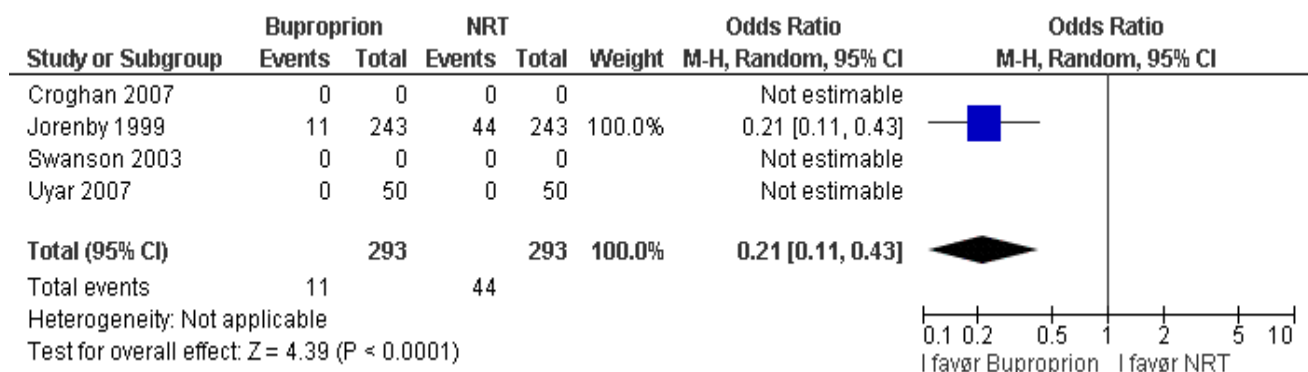
Figur 5 Vektøkning



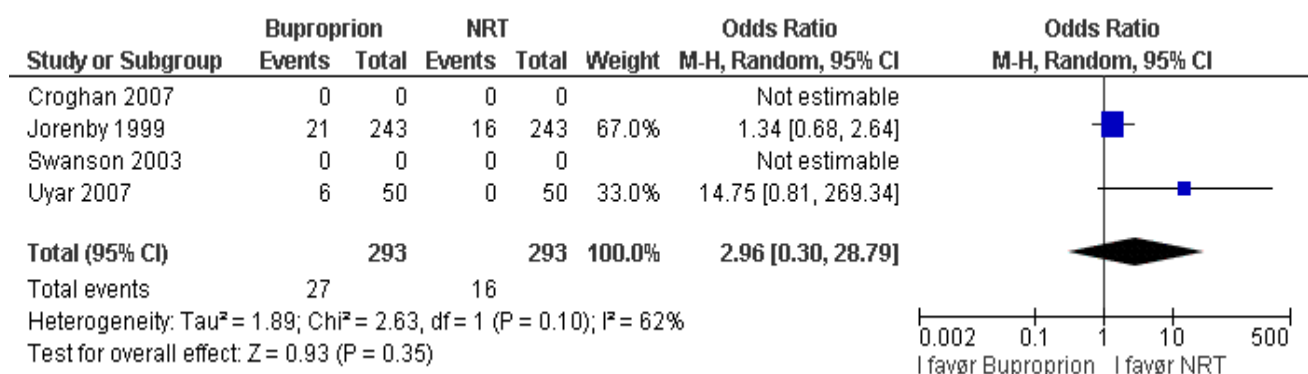
Figur 6 Søvnløshet



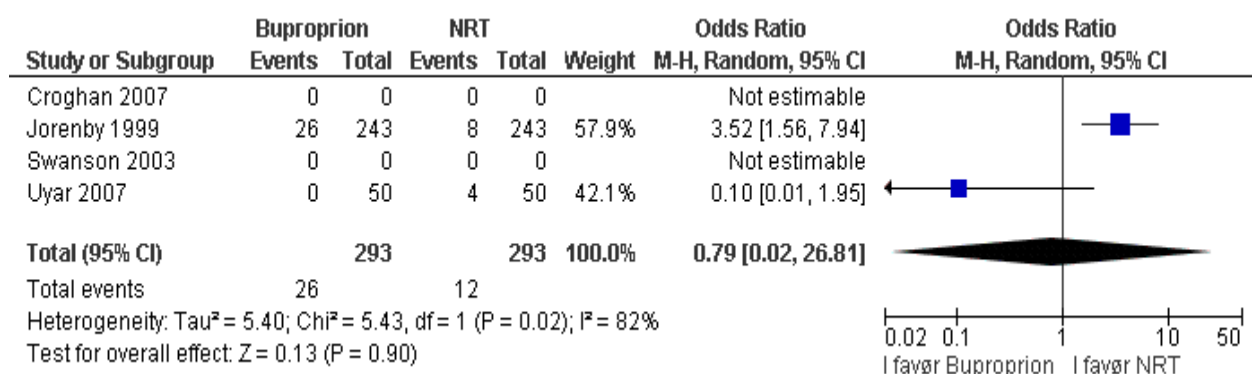
Figur 7 Hodepine



Figur 8 Unormale drømmer

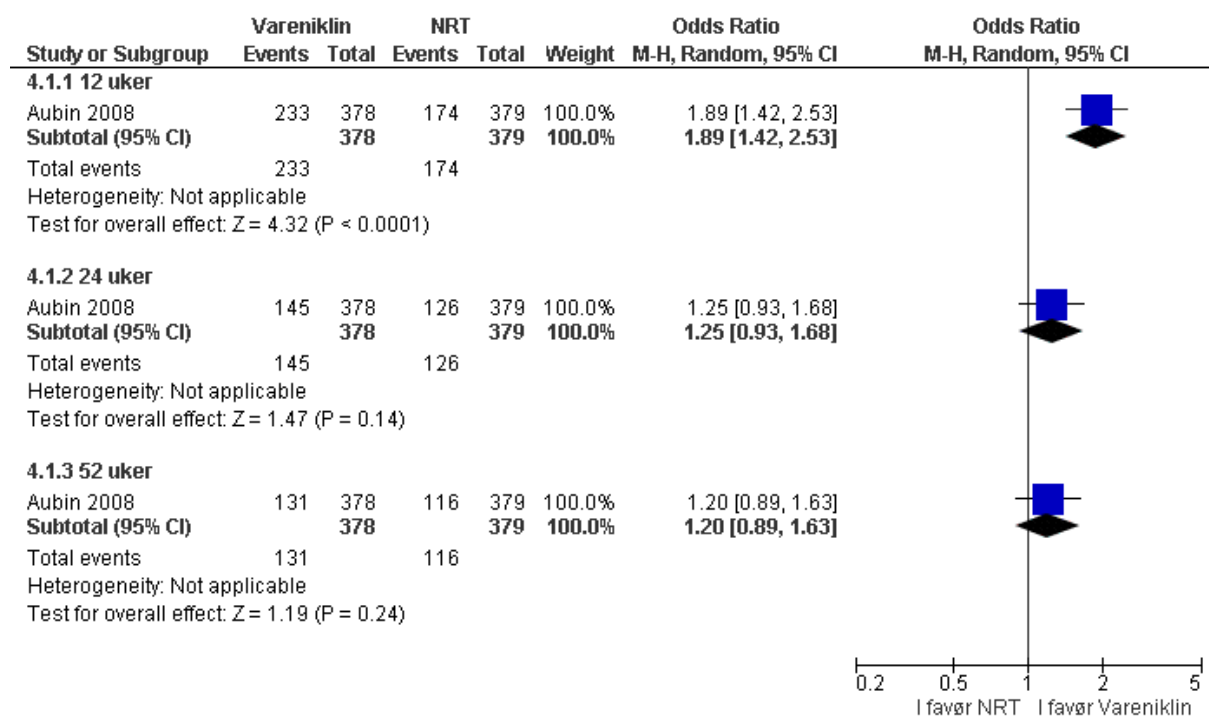


Figur 9 Angst

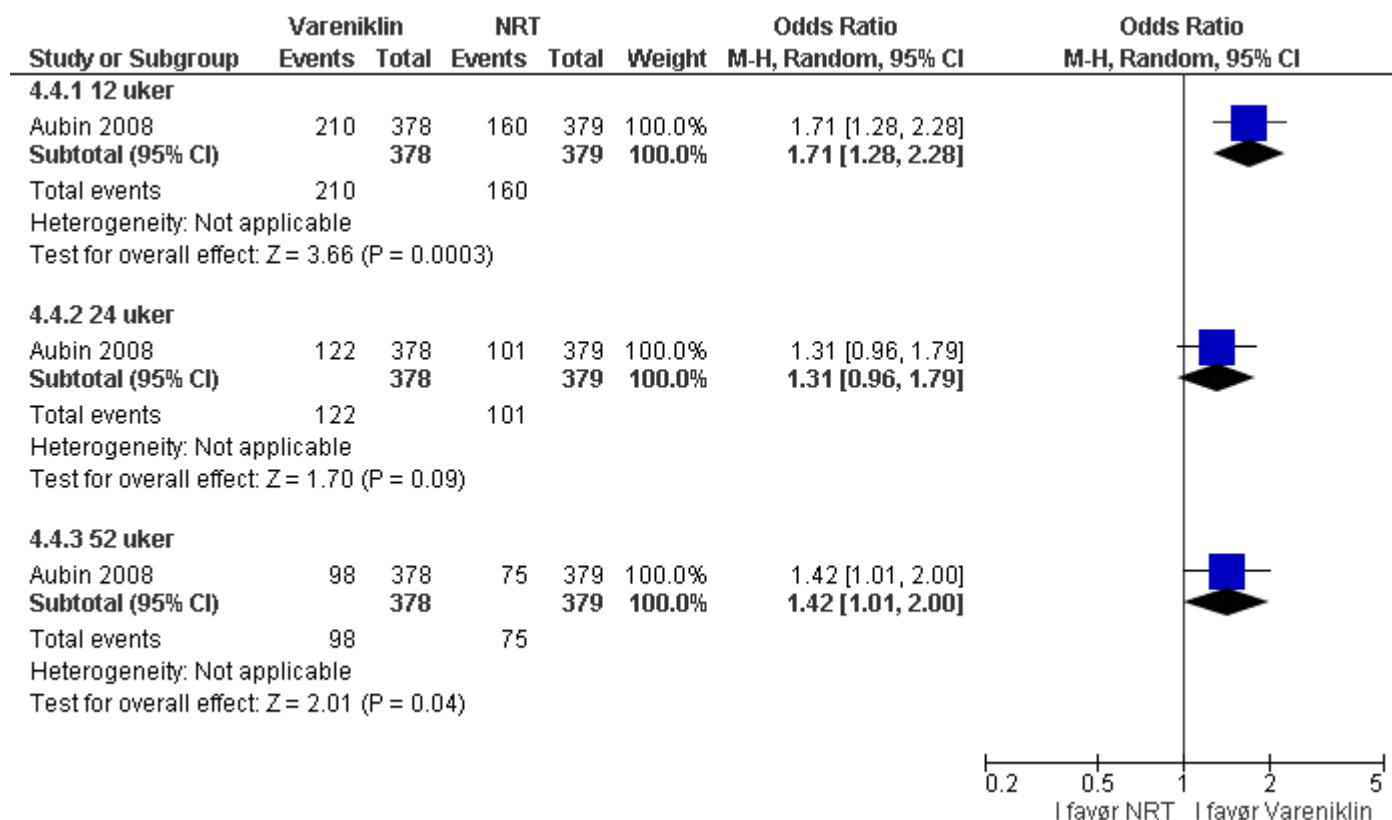


Figur 10 Svimmelhet

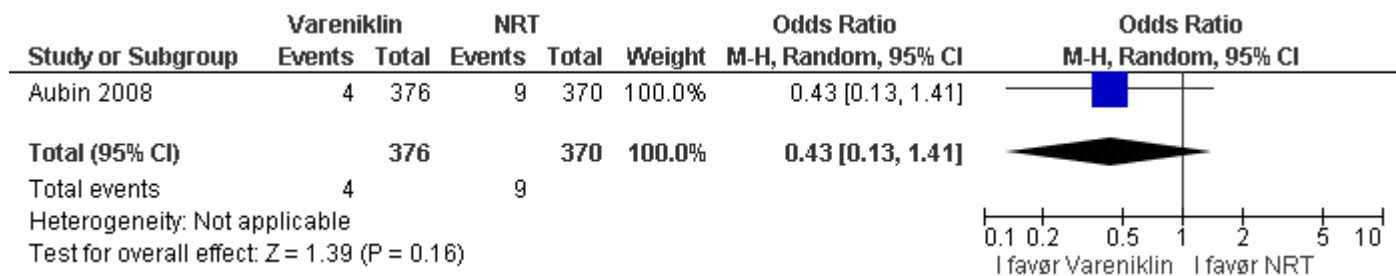
VARENIKLIN SAMMENLIGNET MED NIKOTINPLASTER



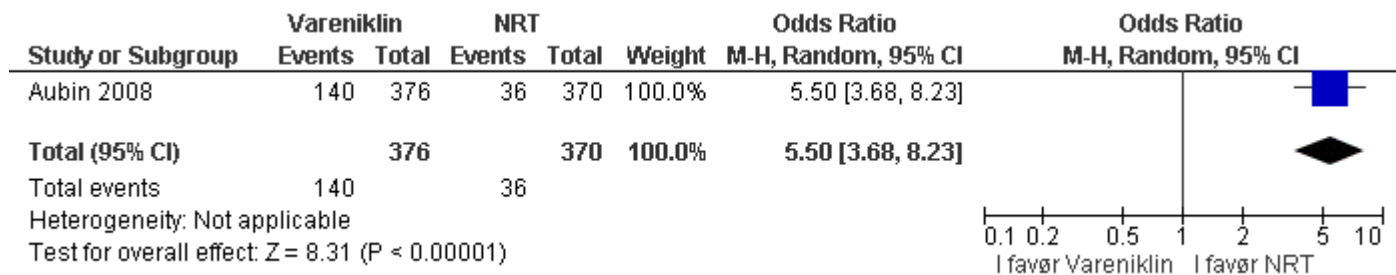
Figur 11 Røykefrihet (7 dagers punktprevalens)



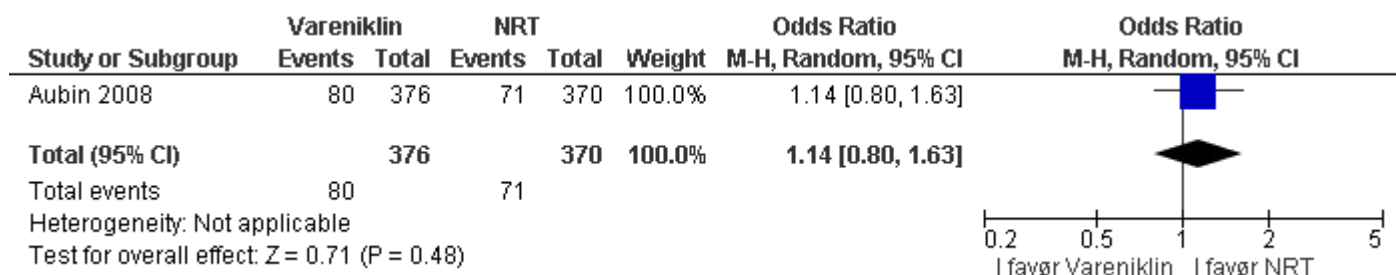
Figur 12 Røykefrihet (kontinuerlig)



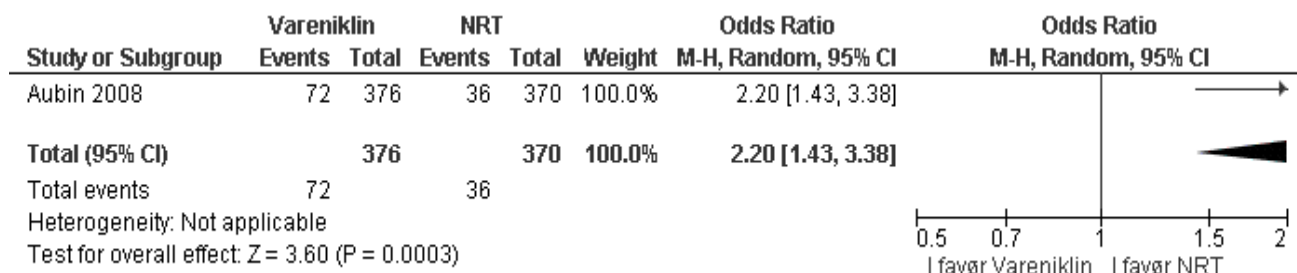
Figur 13 Alvorlige bivirkninger



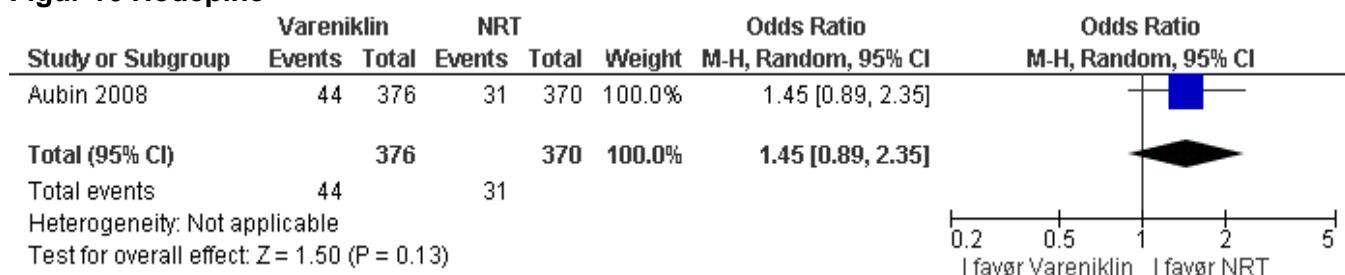
Figur 14 Kvalme



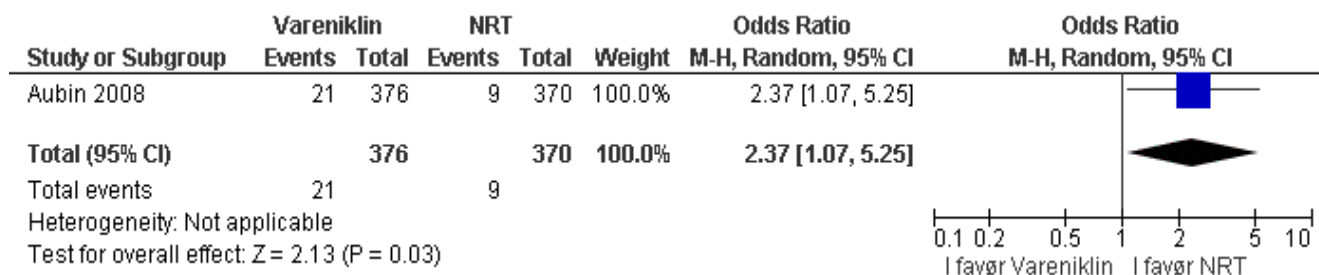
Figur 15 Søvnløshet



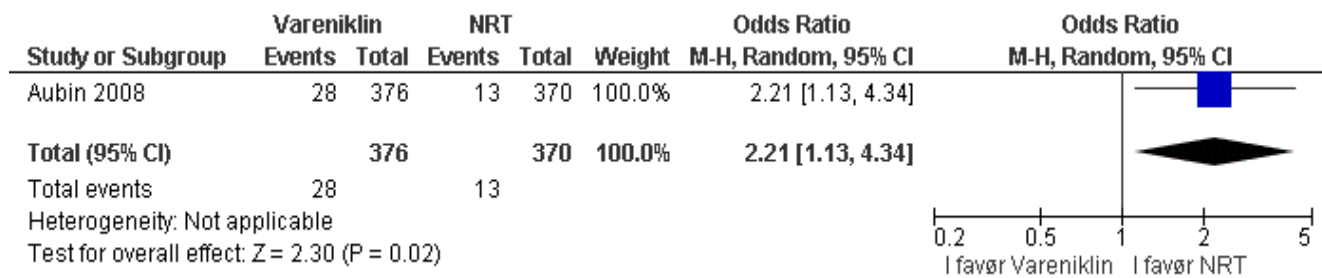
Figur 16 Hodepine



Figur 17 Unormale drømmer

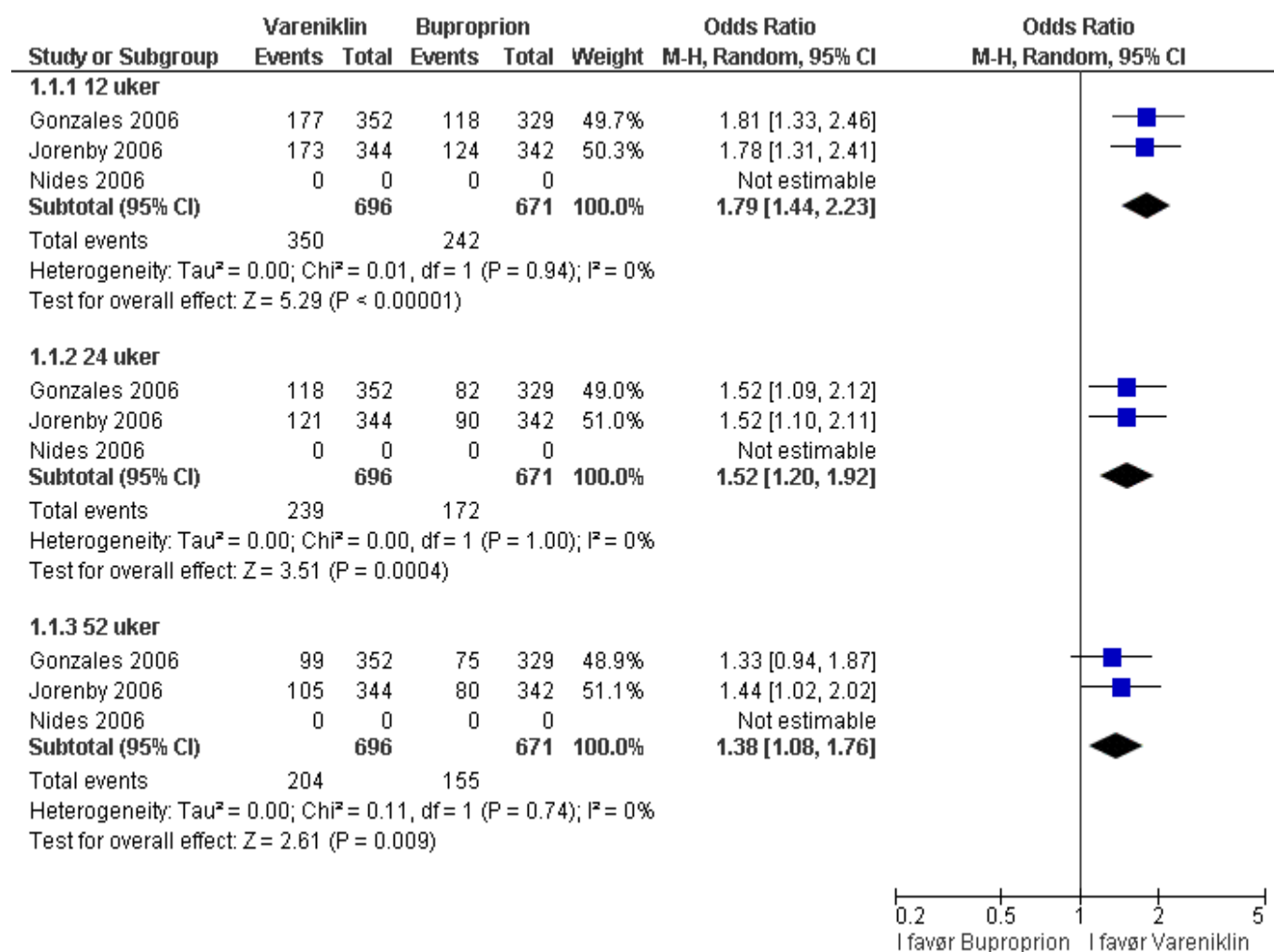


Figur 18 Tretthet

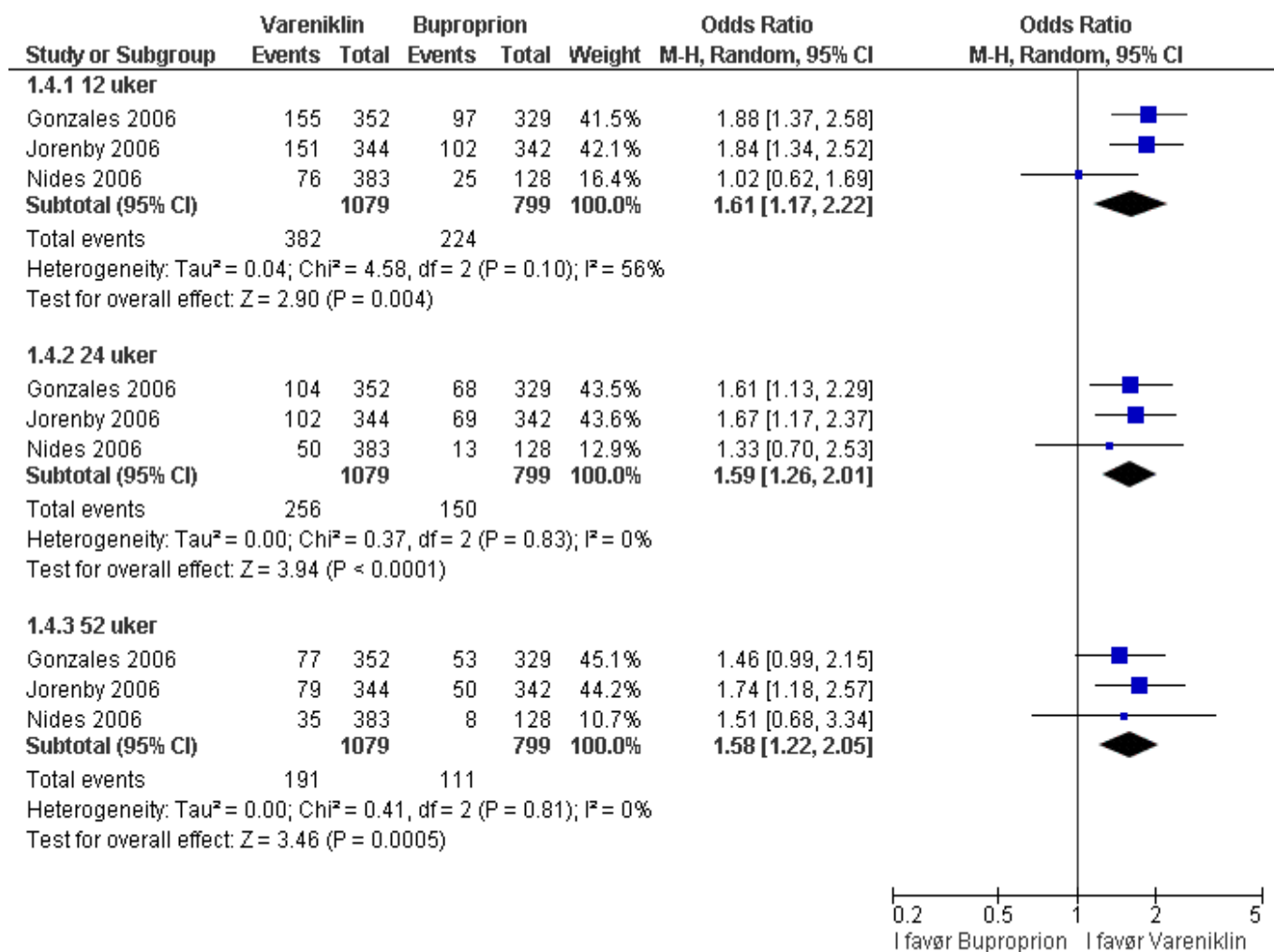


Figur 19 Svimmelhet

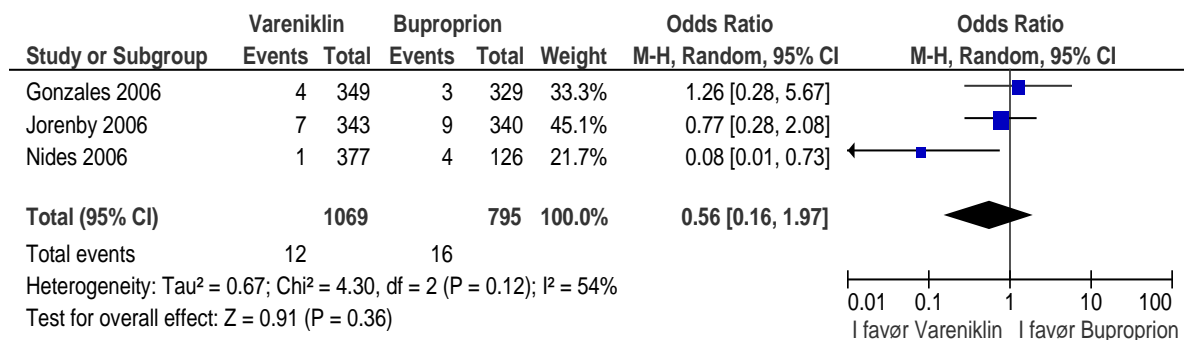
VARENIKLIN SAMMENLIGNET MED BUPROPION



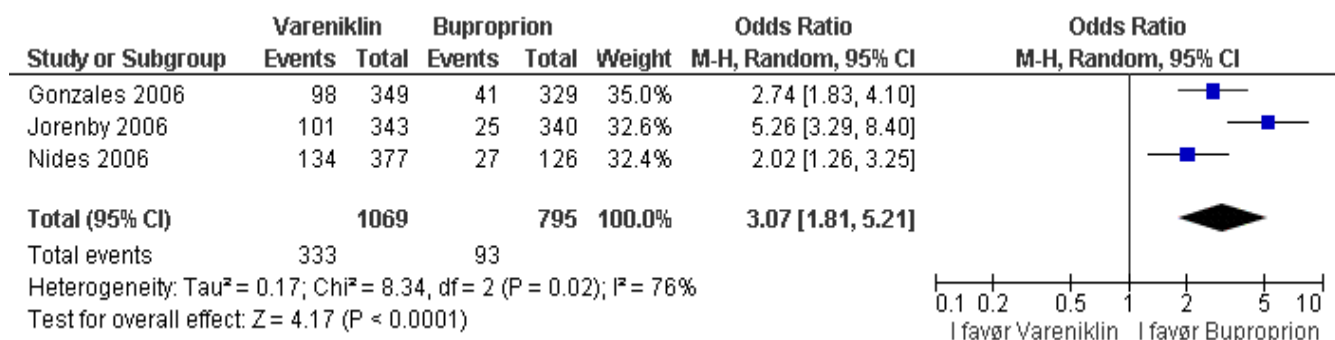
Figur 20 Røykefri (7 dagers punktprevalens)



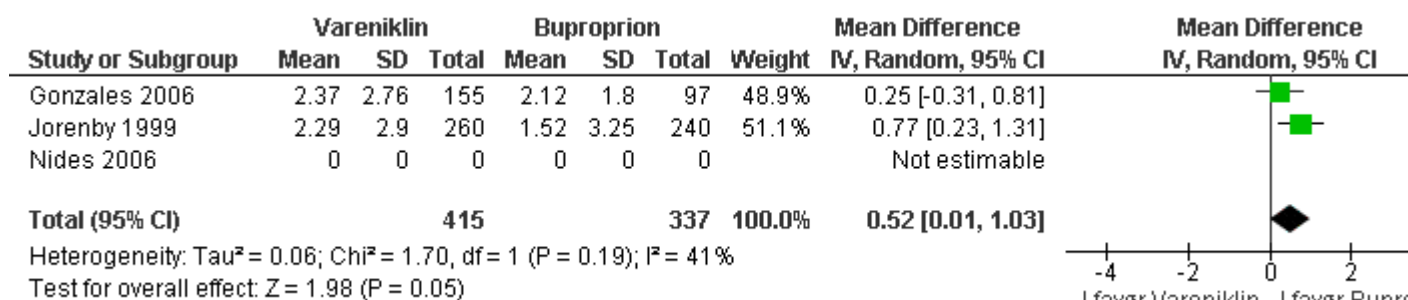
Figur 21 Røykefrihet (kontinuerlig)



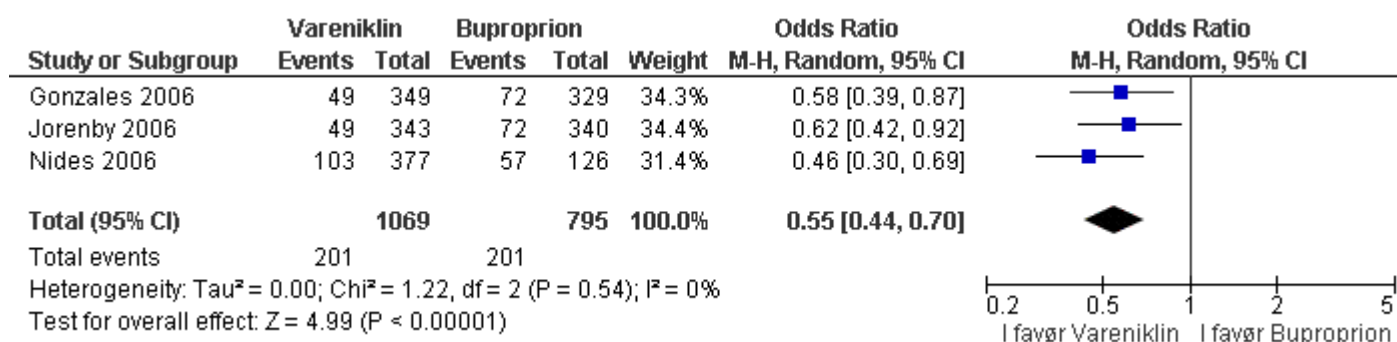
Figur 22 Alvorlige bivirkninger



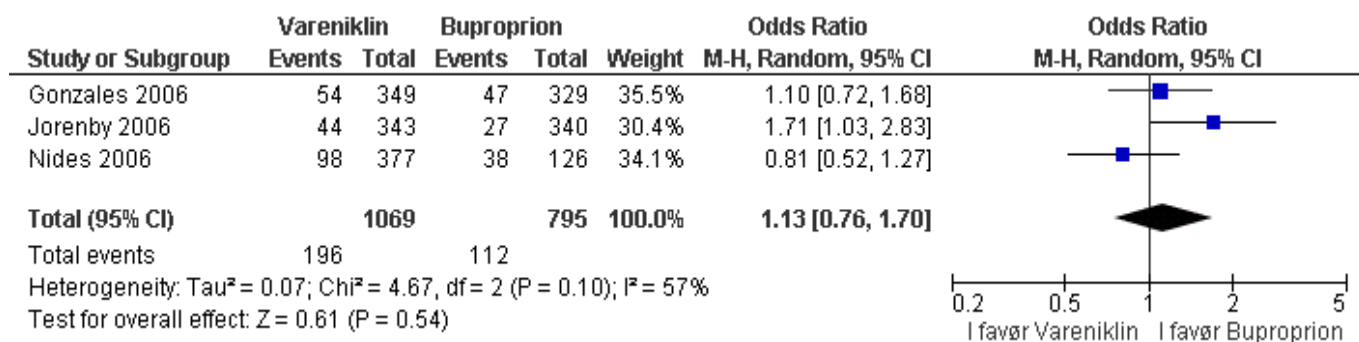
Figur 23 Kvalme



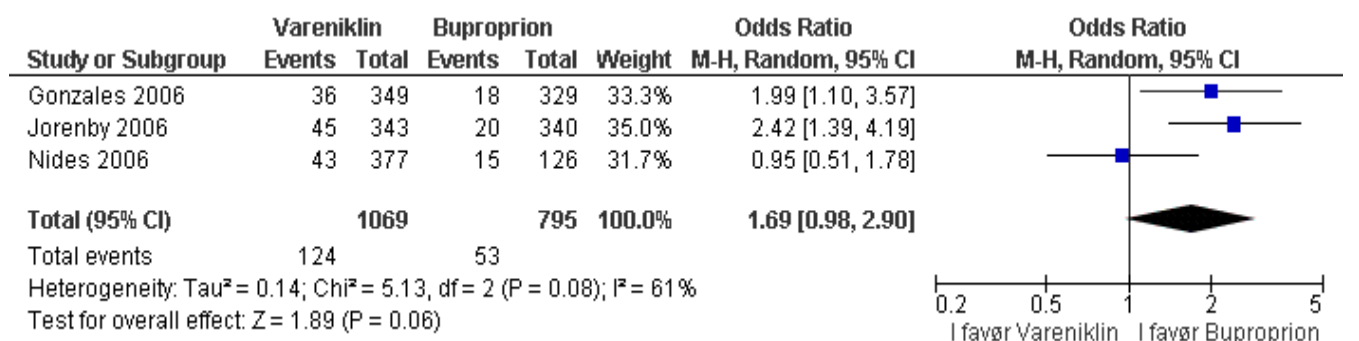
Figur 24 Vektøkning



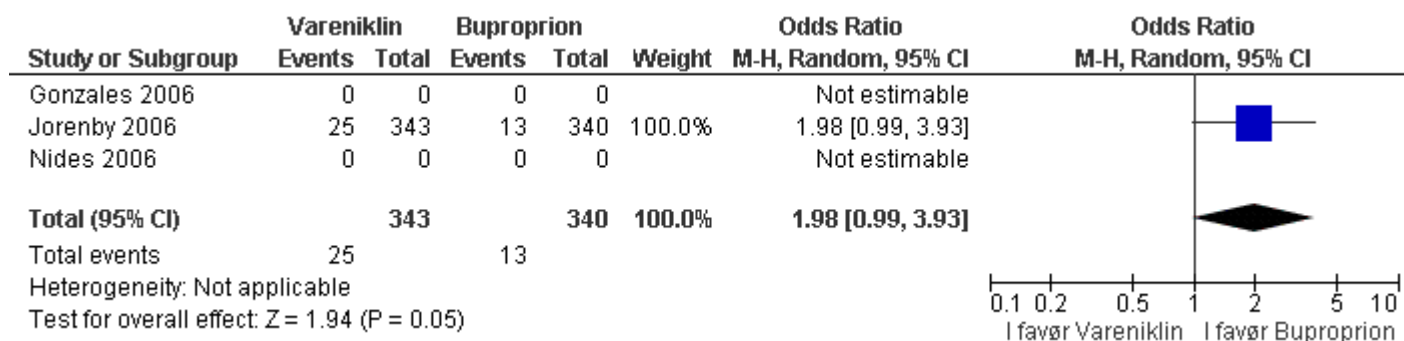
Figur 25 Søvnløshet



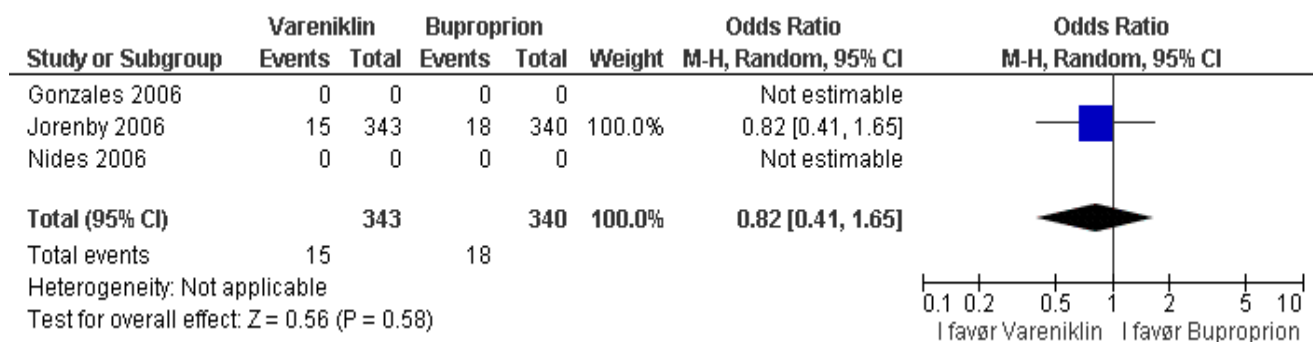
Figur 26 Hodepine



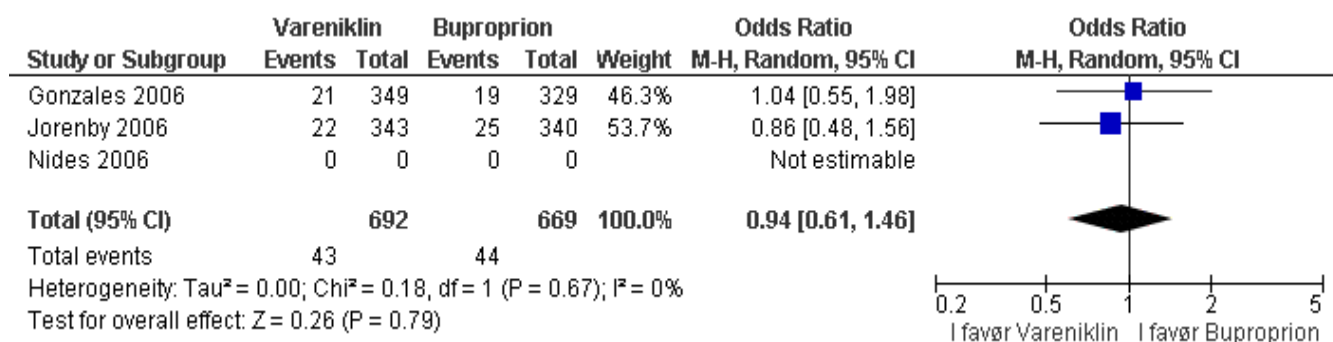
Figur 27 Unormale drømmer



Figur 28 Tretthet



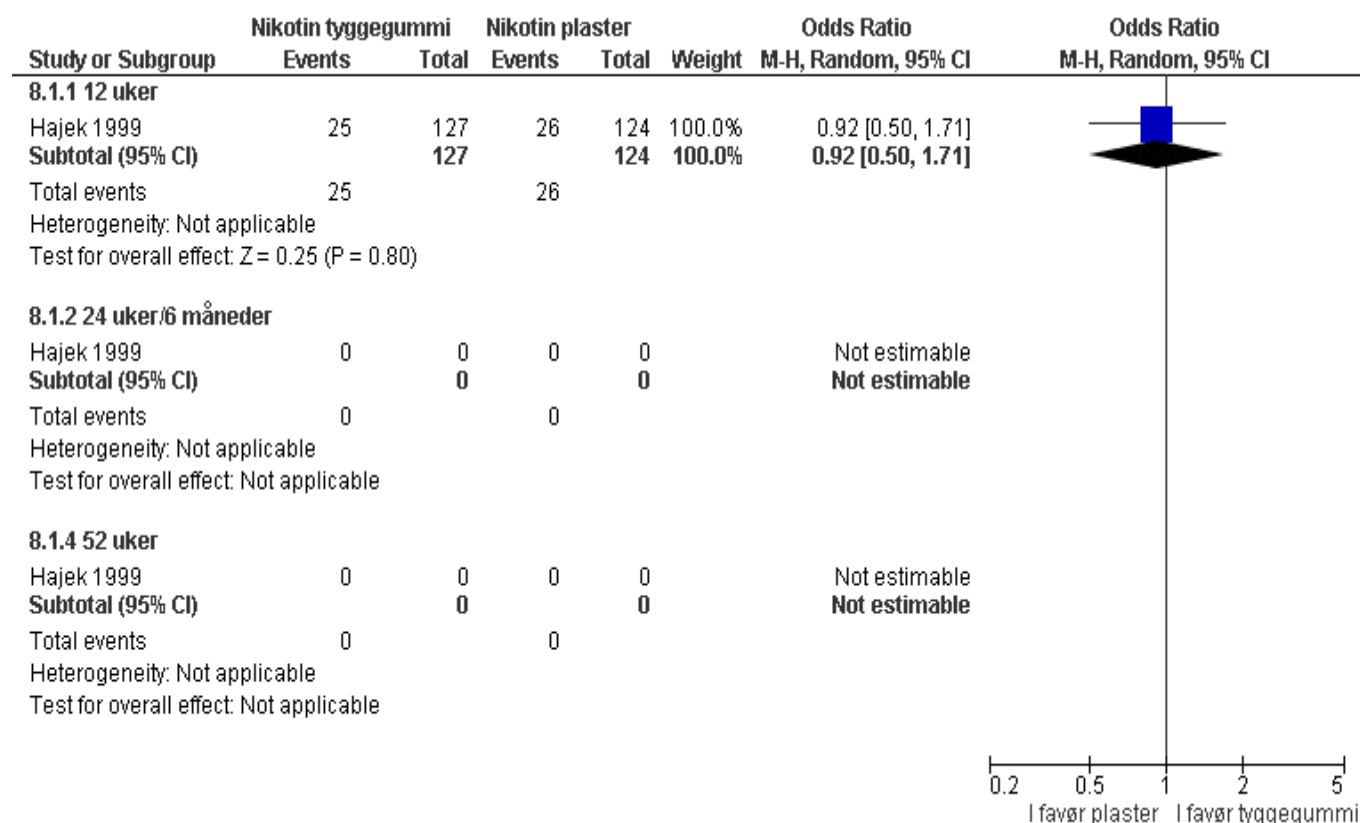
Figur 29 Angst



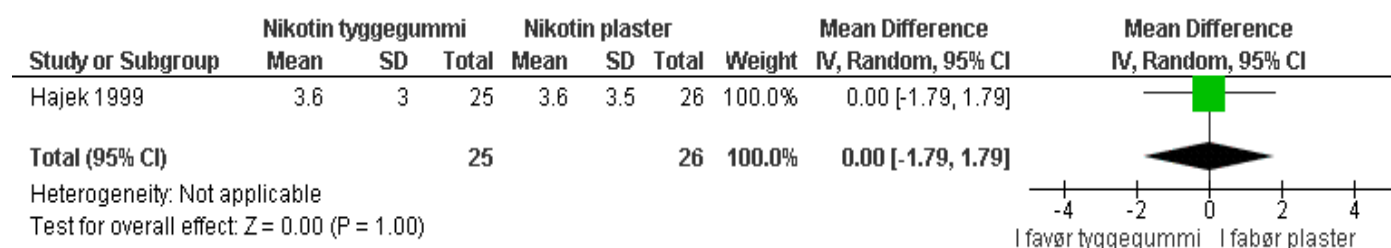
Figur 30 Svimmelhet

NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER SAMMENLIGNET MED HVERANDRE

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinplaster

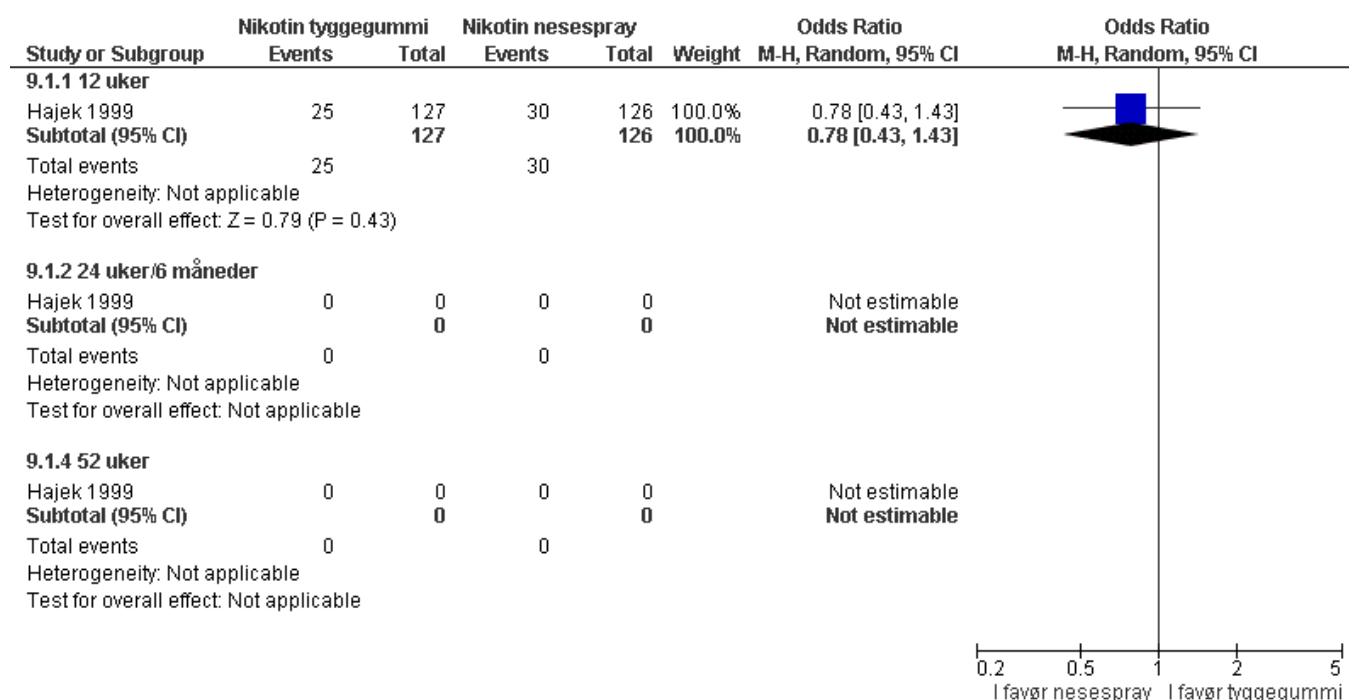


Figur 31 Røykefrihet (kontinuerlig)

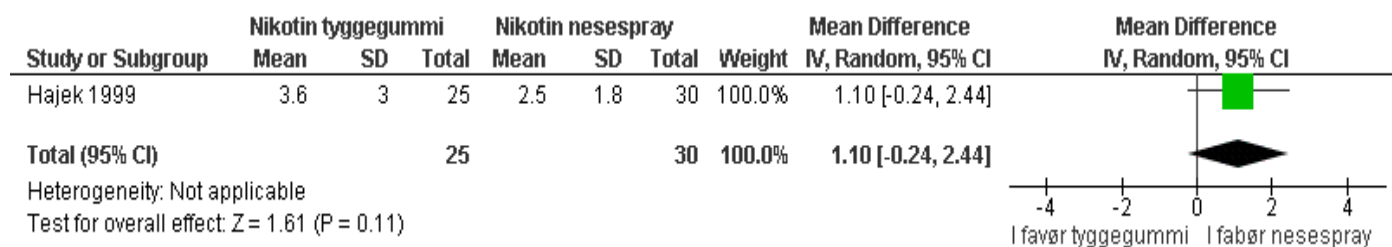


Figur 32 Vektøkning

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinesespray

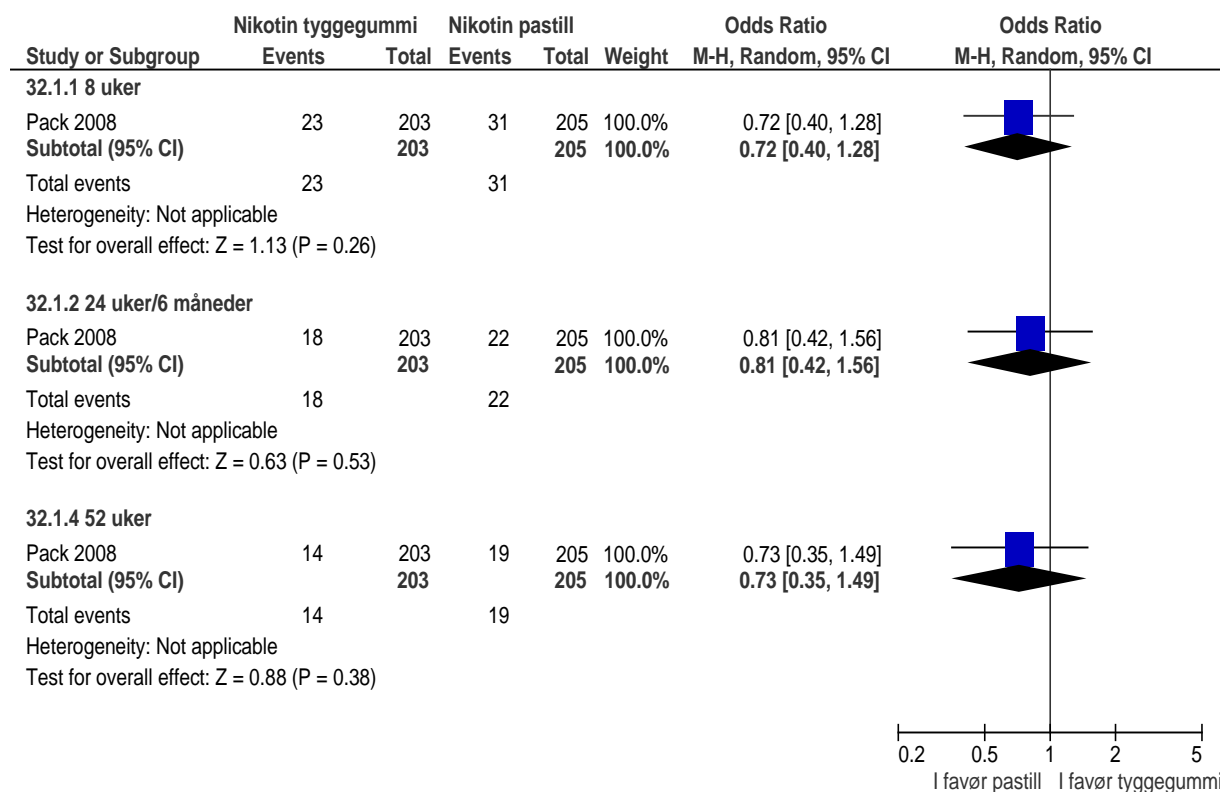


Figur 33 Røykefrihet (kontinuerlig)

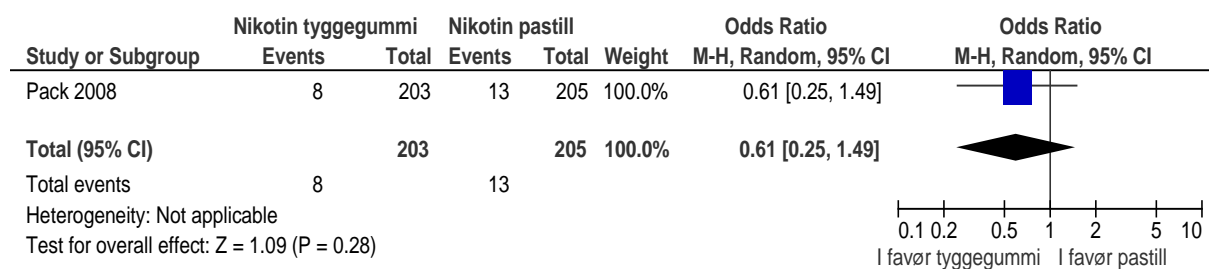


Figur 34 Vektøkning

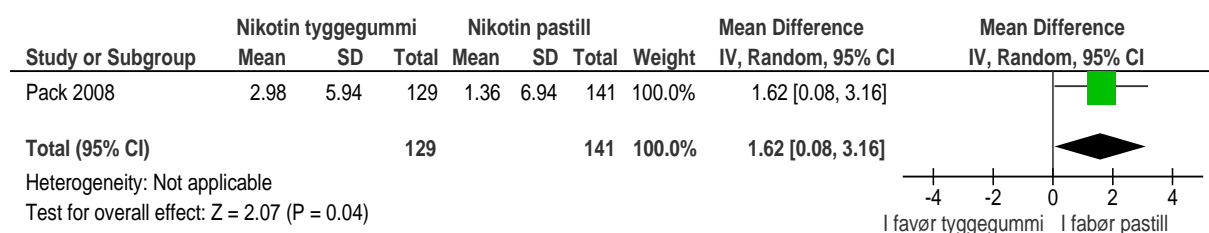
Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinsugetablett



Figur 35 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)

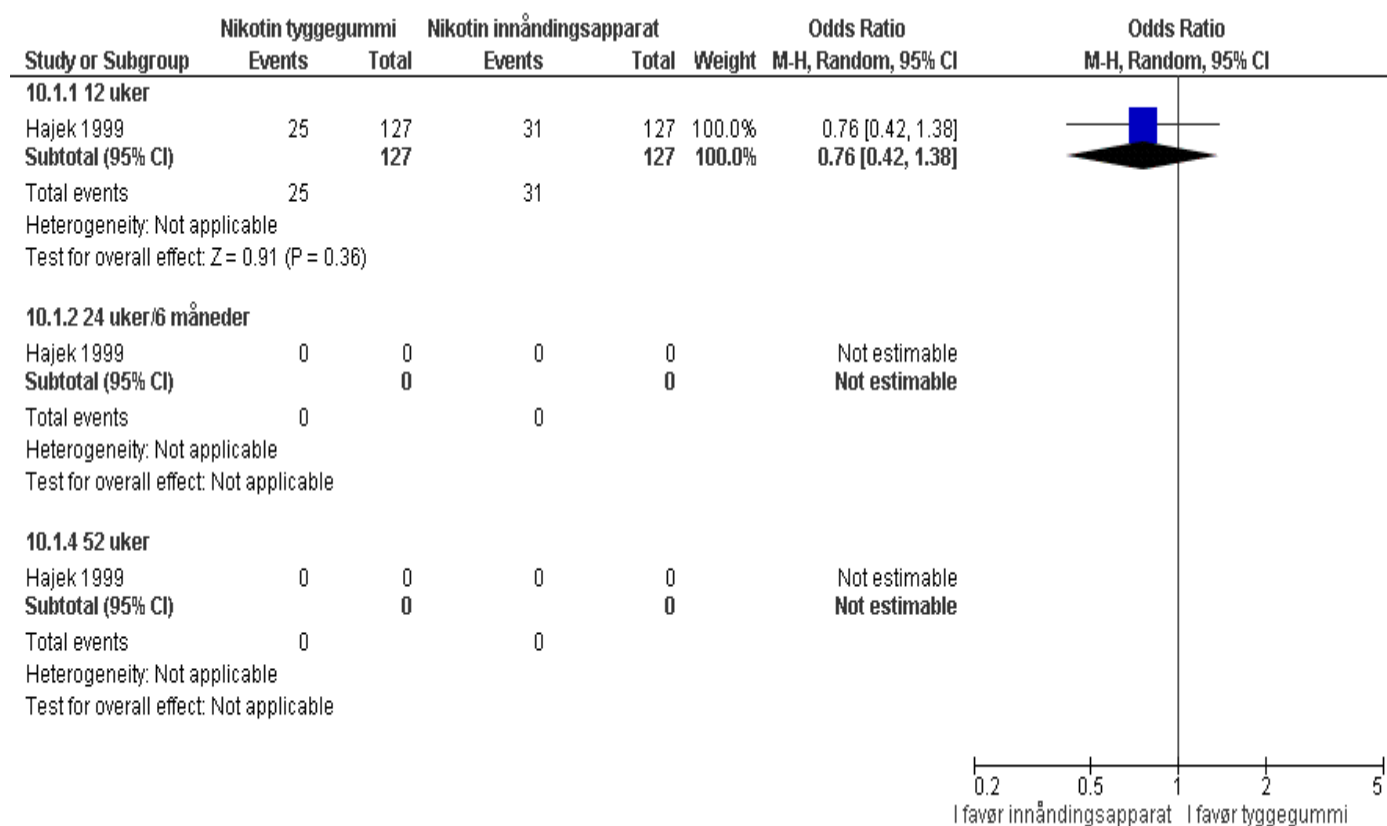


Figur 36 Kvalme

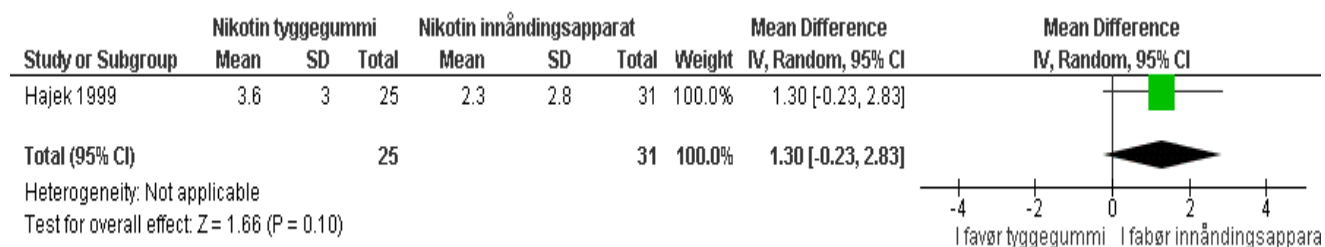


Figur 37 Vektøkning (engelske pund)

Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotininhalator

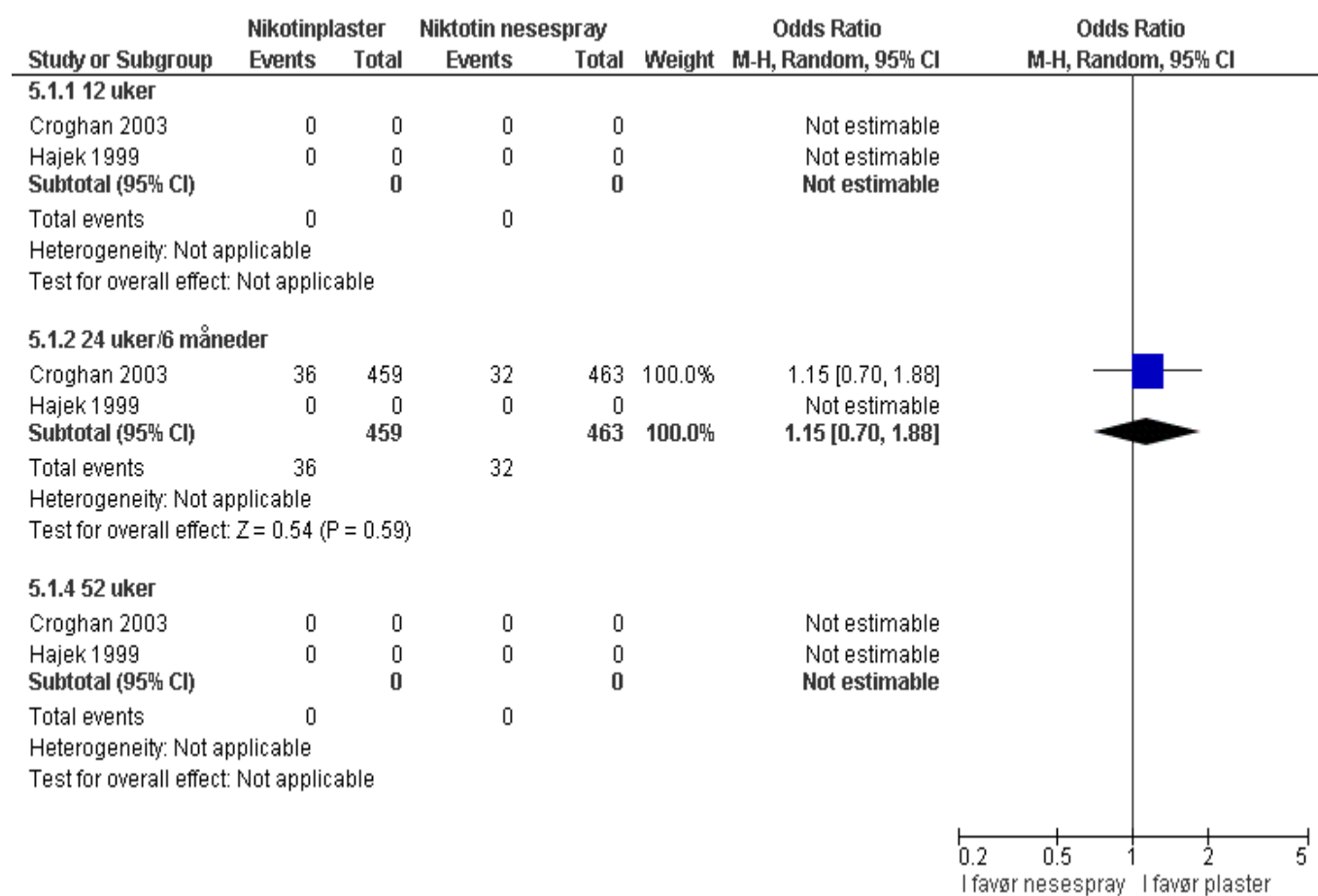


Figur 38 Røykfrihet (kontinuerlig)

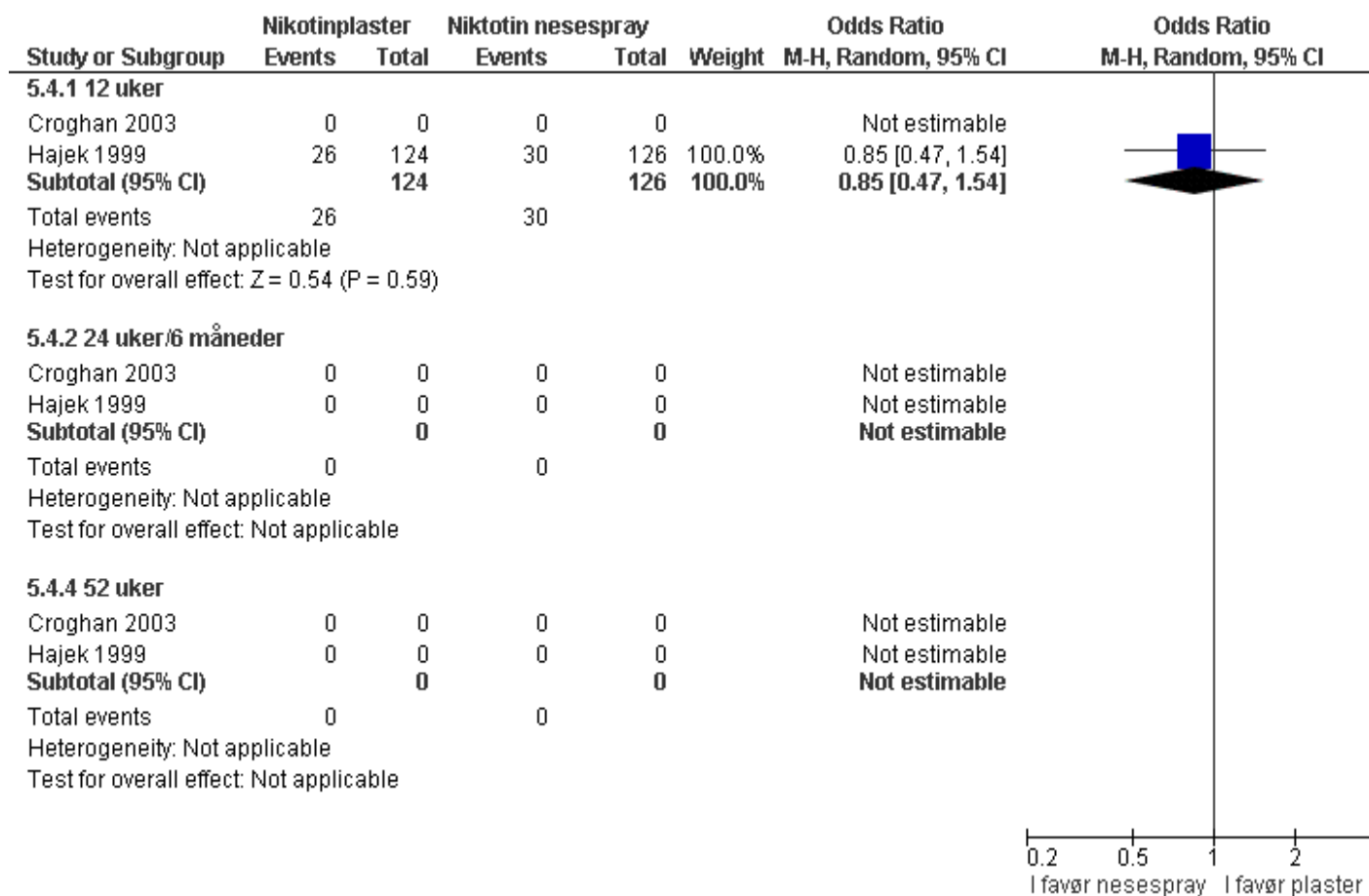


Figur 39 Vektøkning

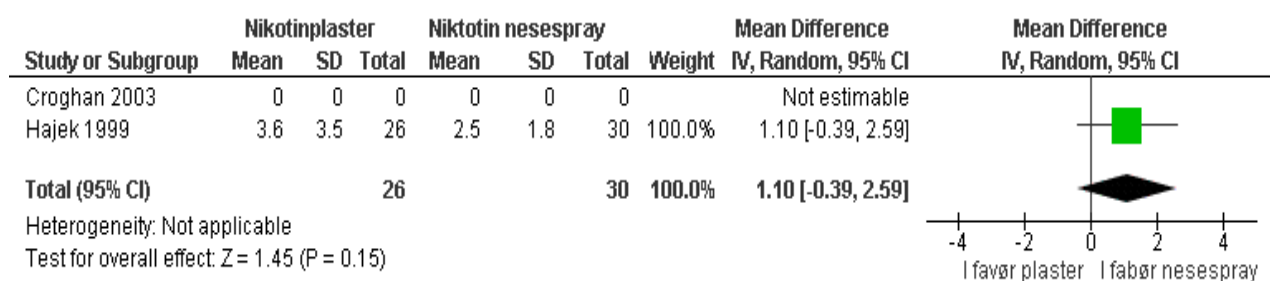
Nikotinplaster sammenlignet med nikotinesespray



Figur 40 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)

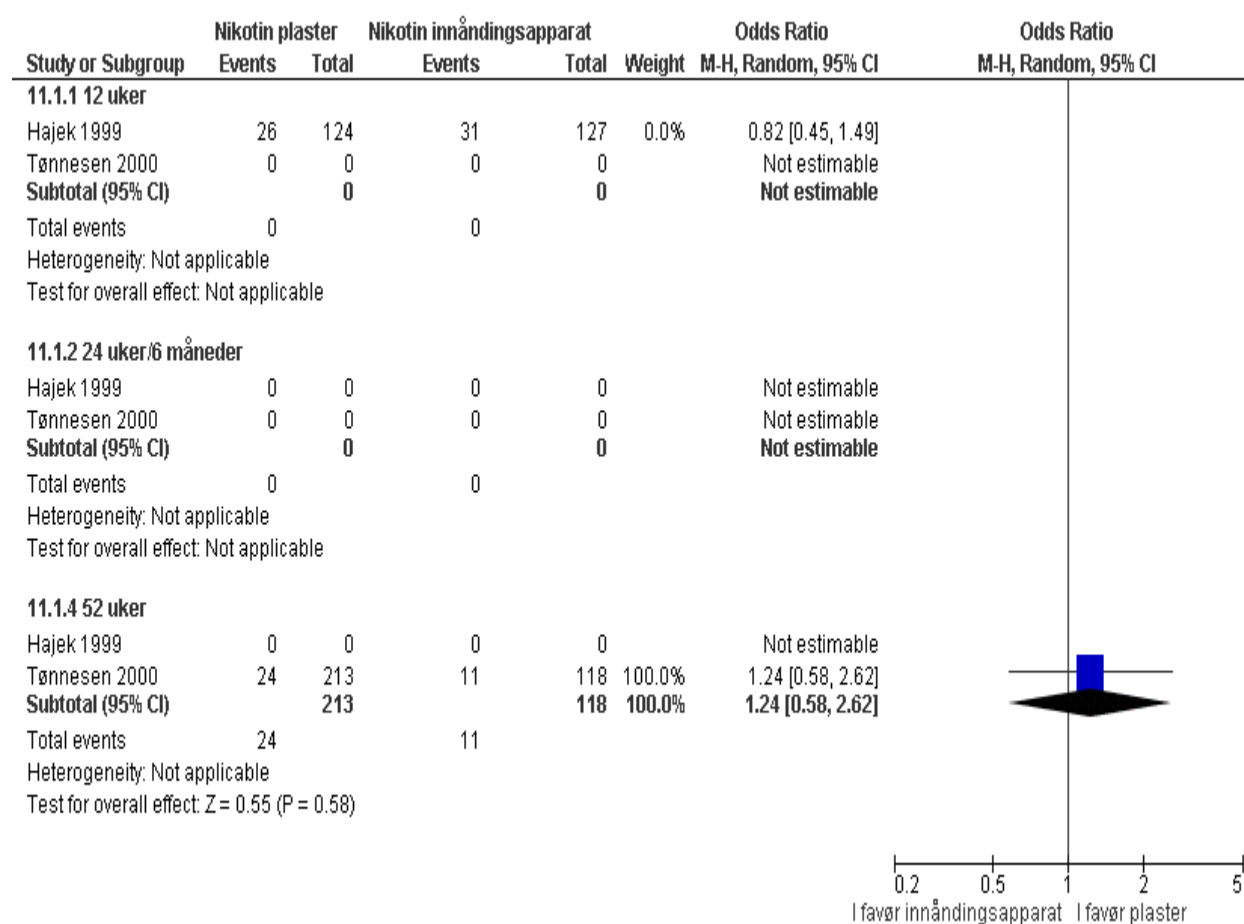


Figur 41 Røykfrihet (kontinuerlig)

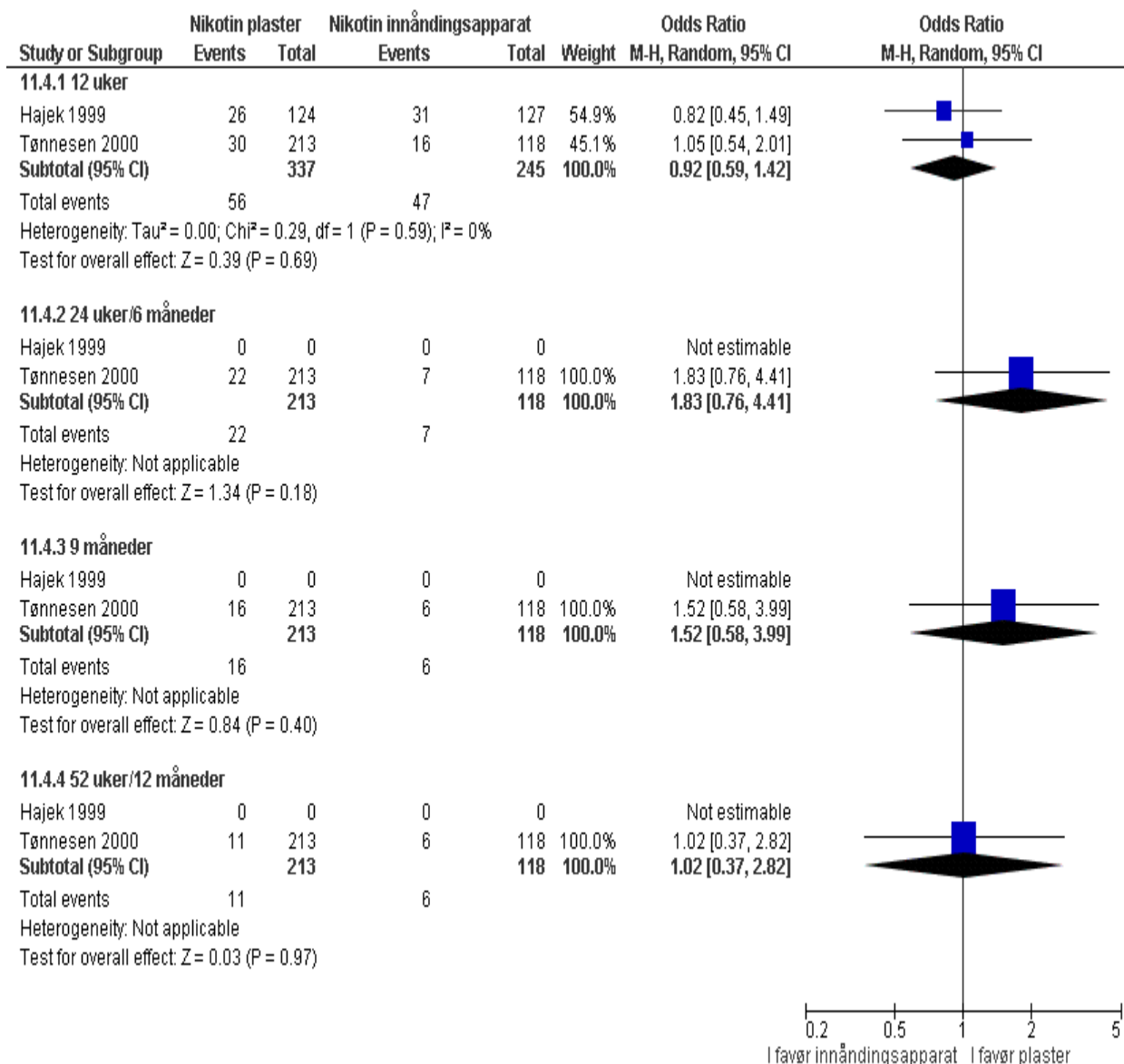


Figur 42 Vektøkning

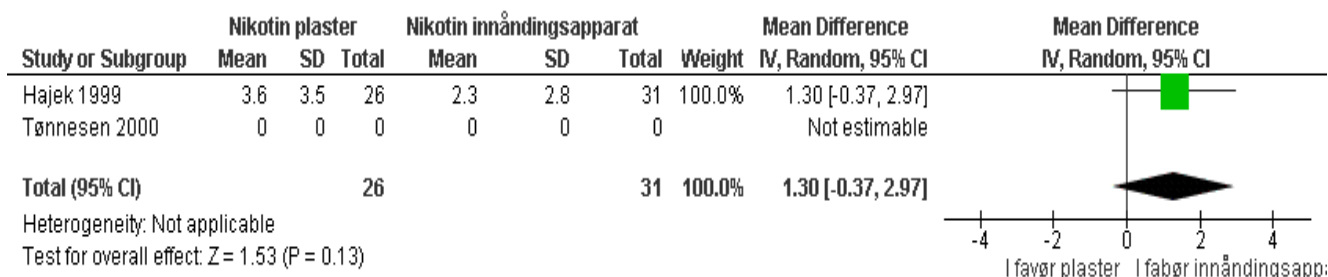
Nikotinplaster sammenlignet med nikotininhalator



Figur 43 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)

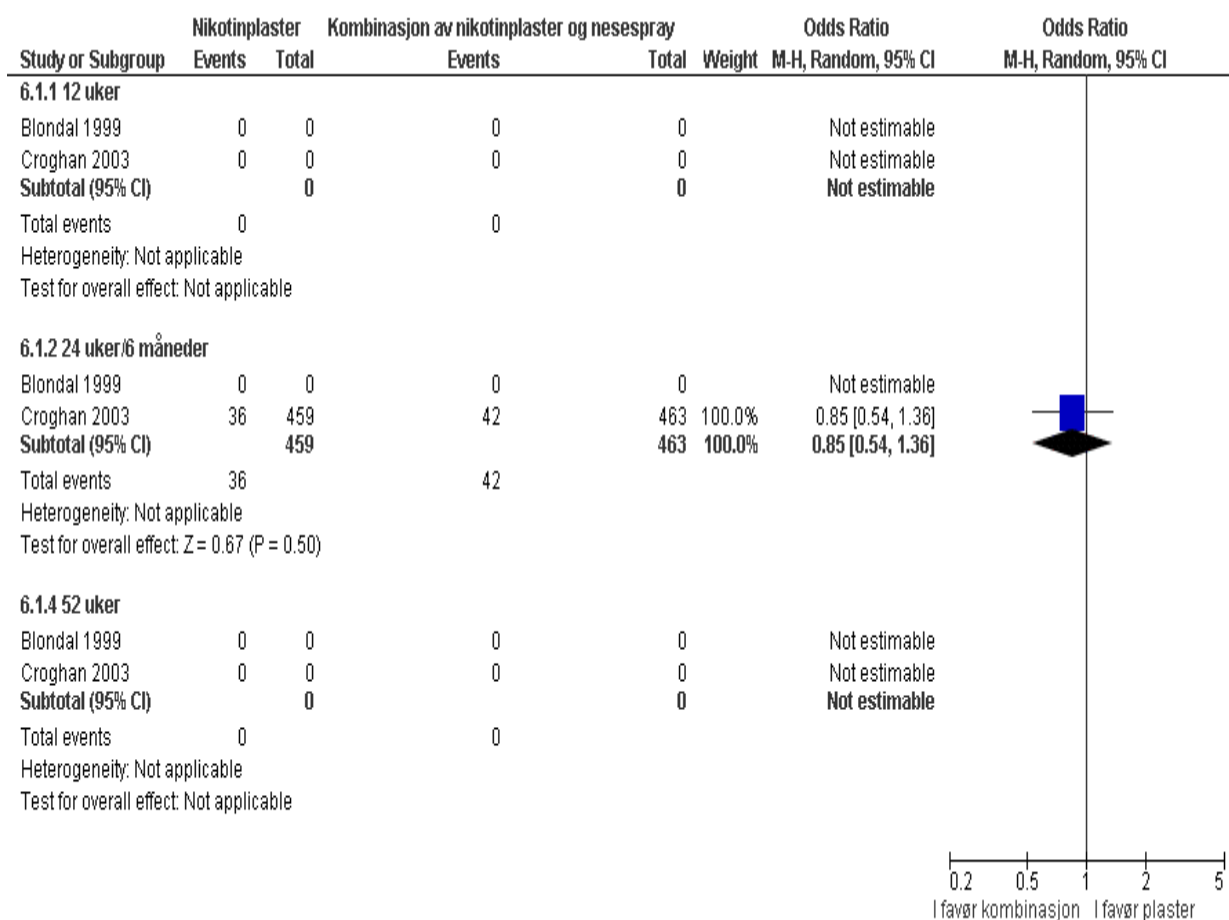


Figur 44 Røykfrihet (kontinuerlig)

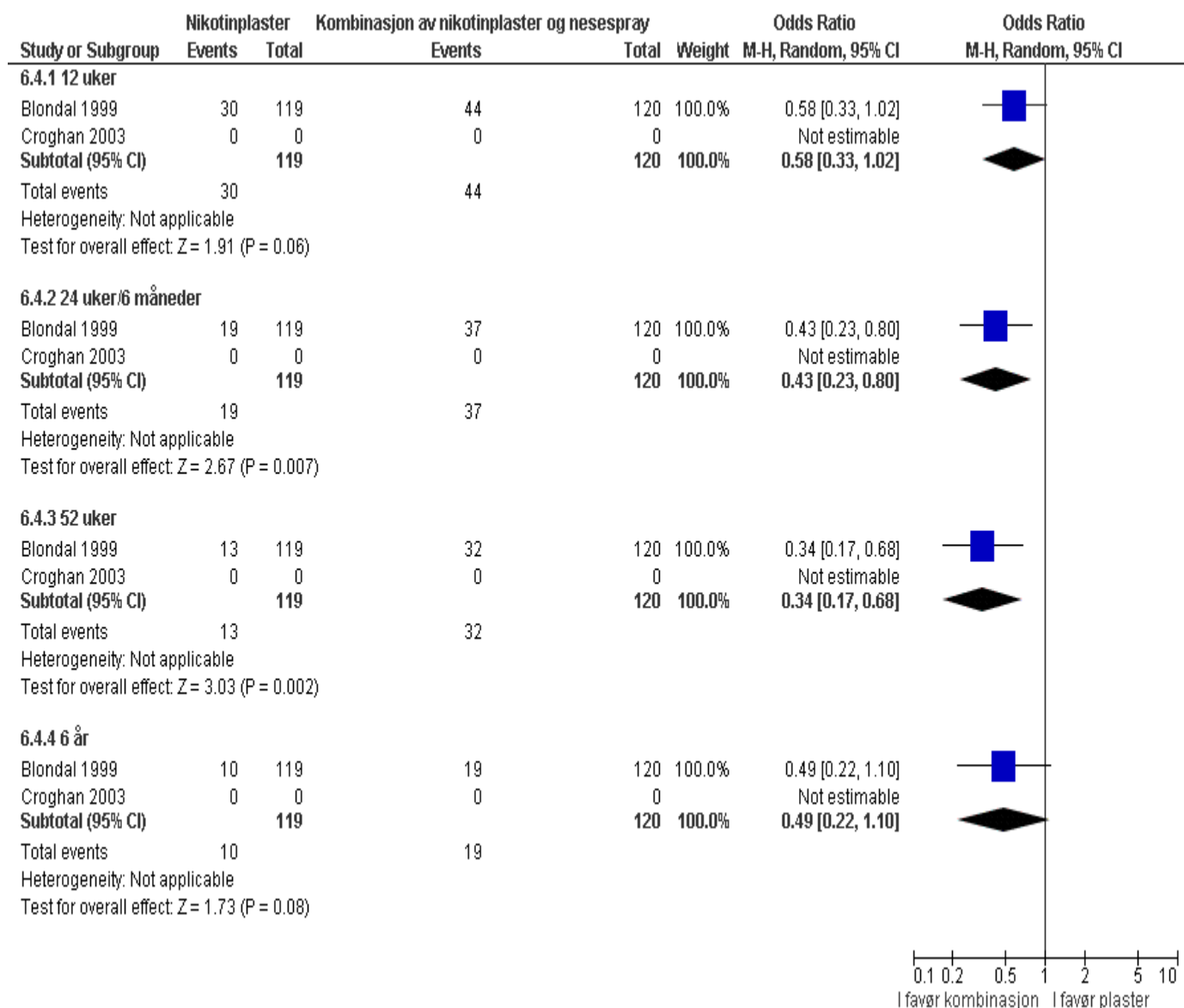


Figur 45 Vektøkning

Nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster og nikotinesespray

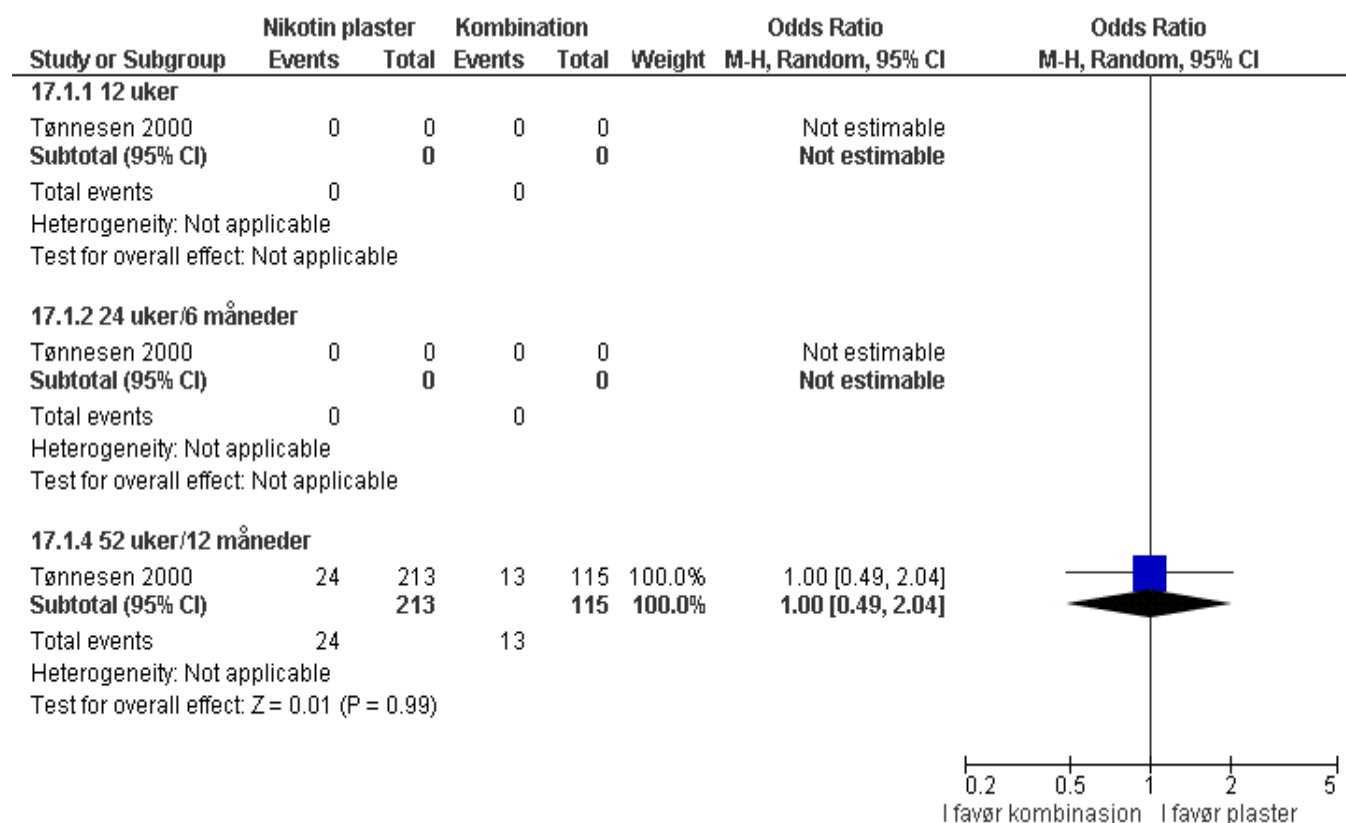


Figur 46 Røykfri (7 dagers punktprevalens)

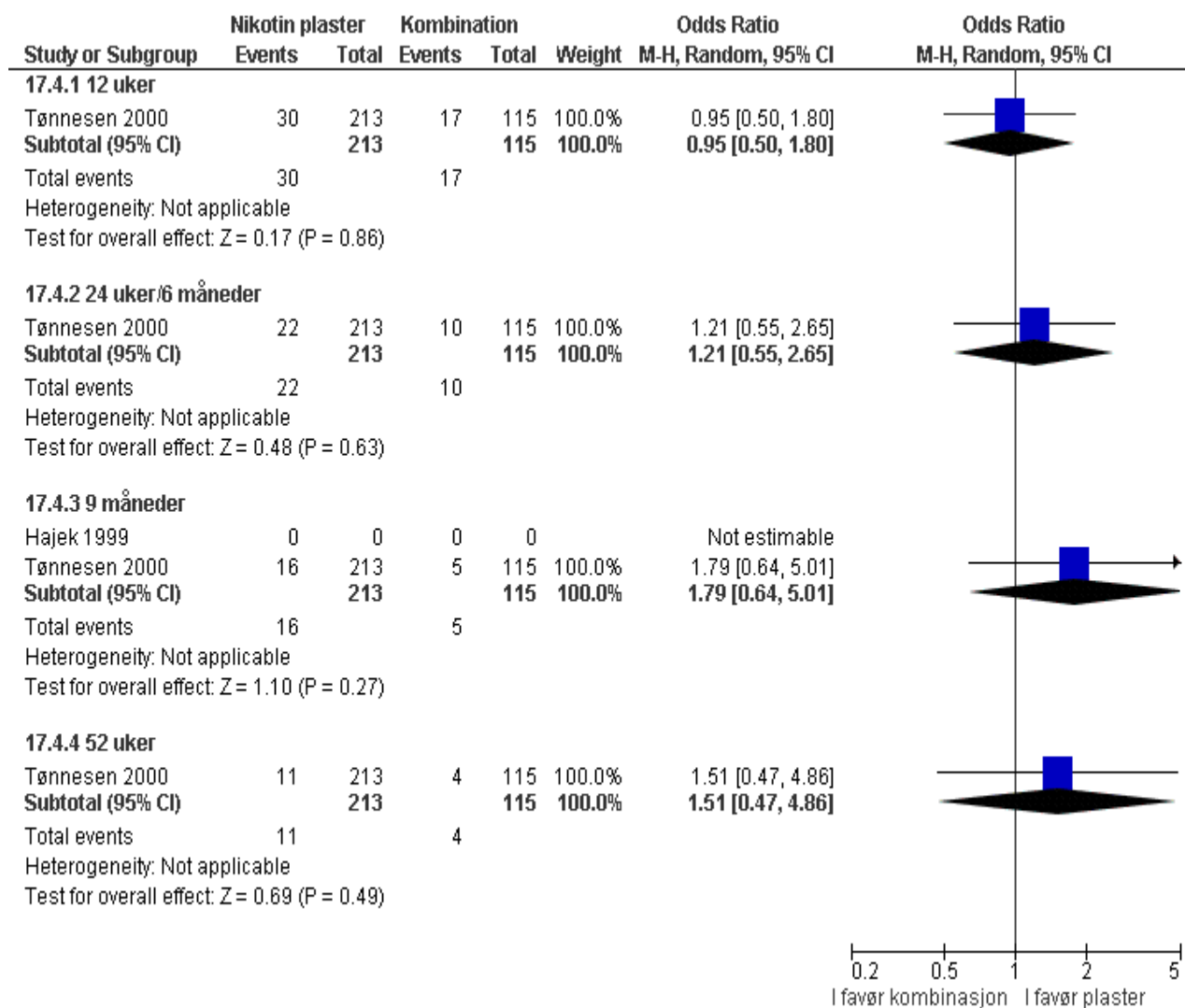


Figur 47 Røykfri (kontinuerlig)

Nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster og nikotininhalator

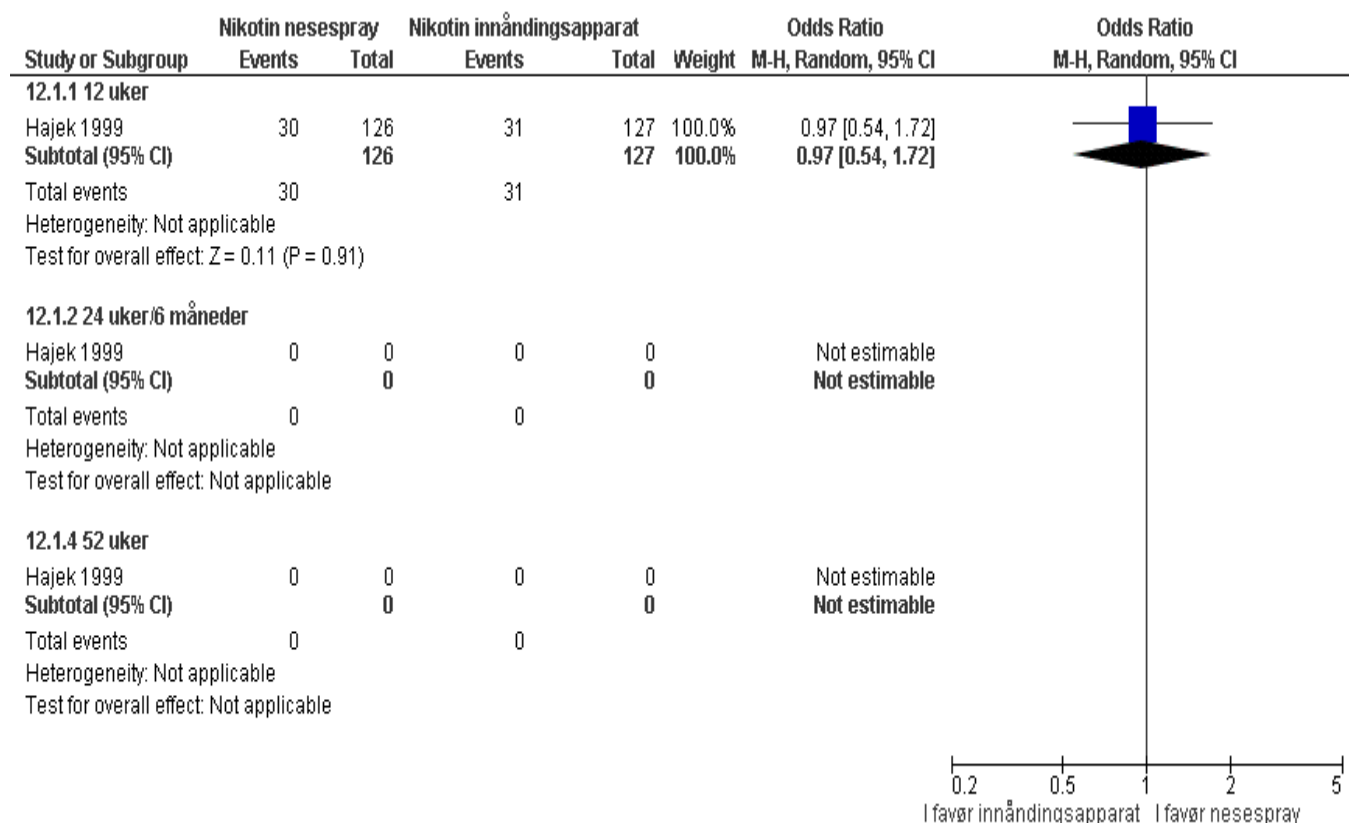


Figur 48 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)

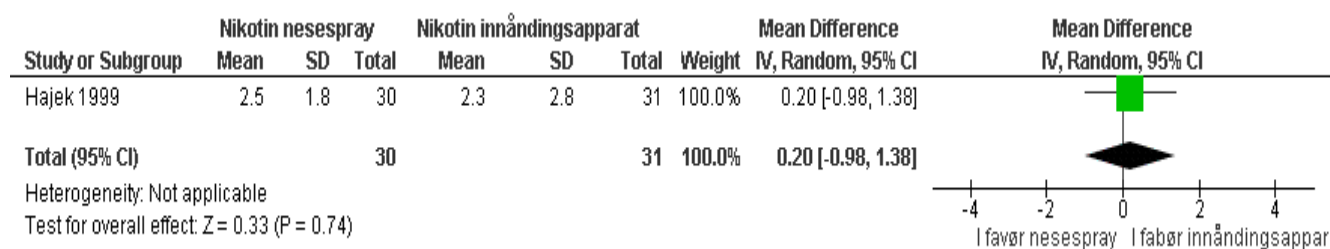


Figur 49 Røykfrihet (kontinuerlig)

Nikotinesespray sammenlignet med nikotininhalator

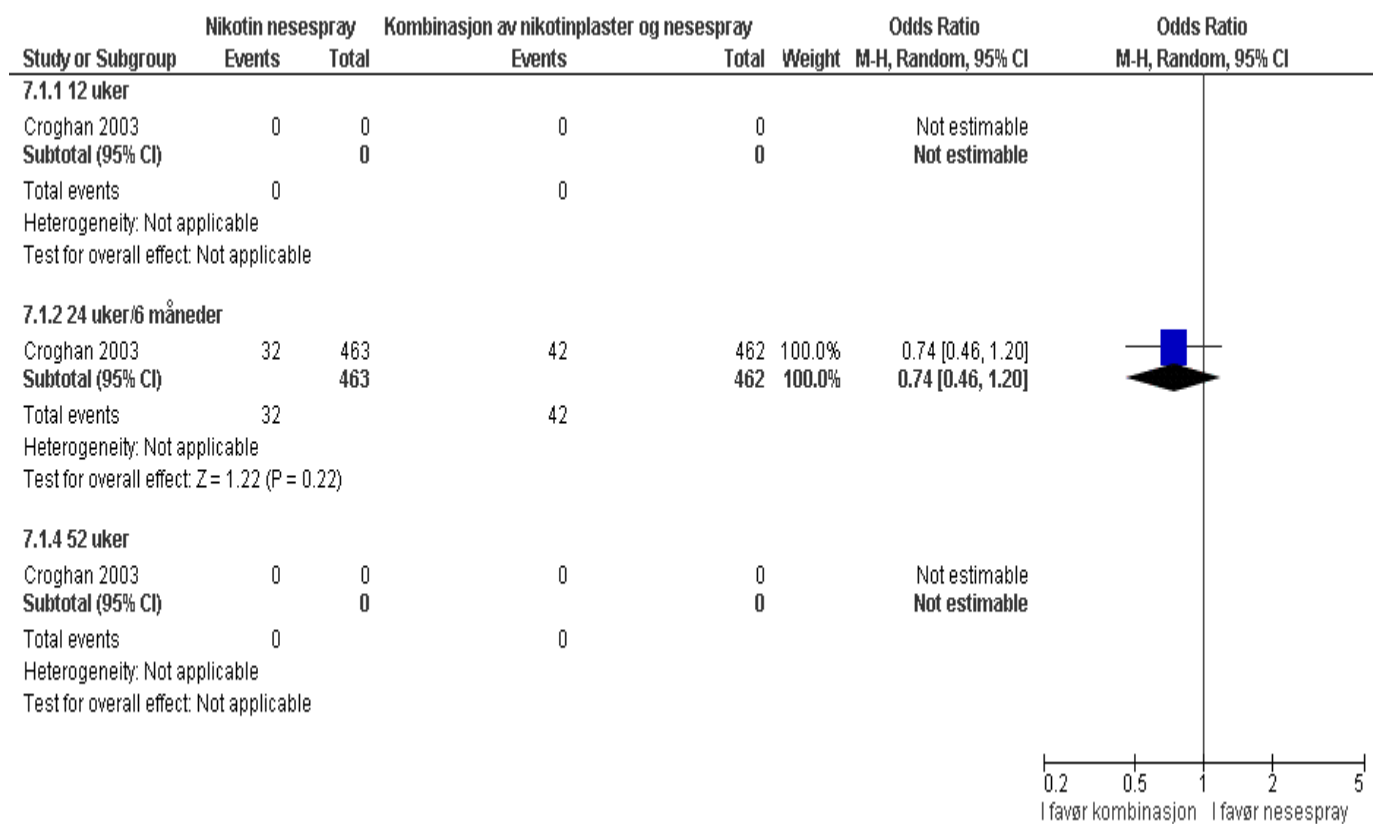


Figur 50 Røykfrihet (kontiuerlig)



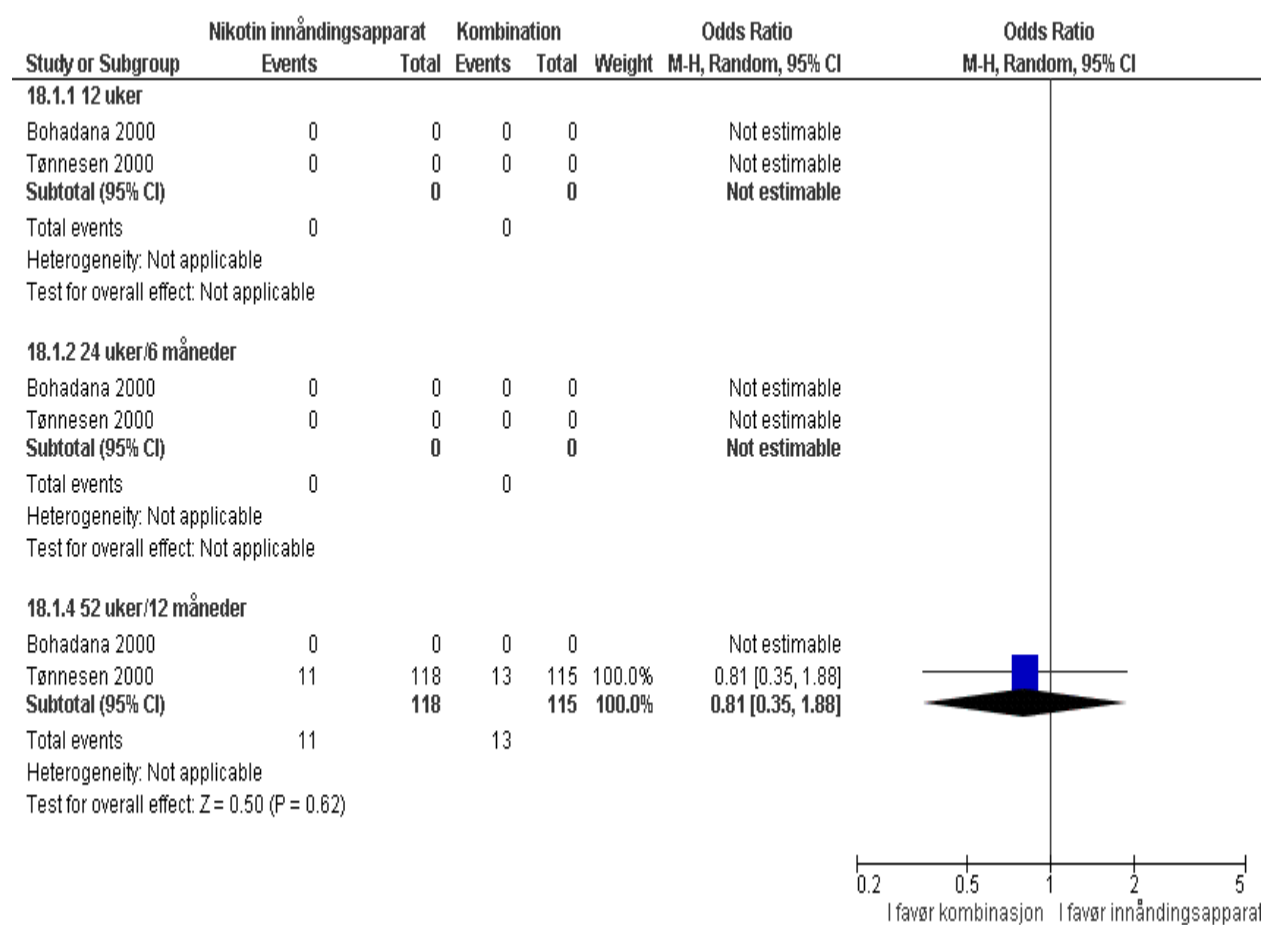
Figur 51 Vektøkning

Nikottnesespray sammenlignet med nikotinplaster og nikottnese-spray

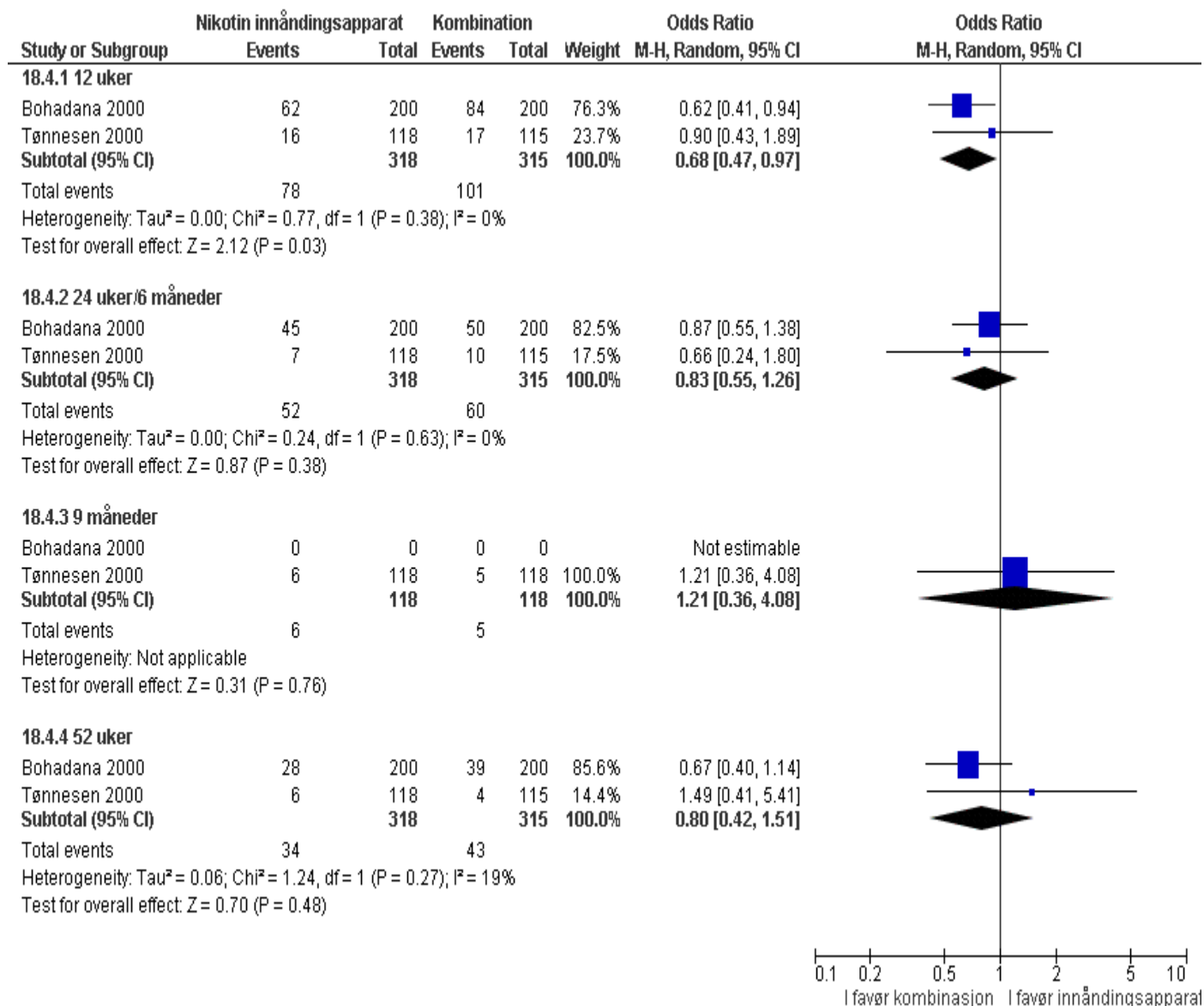


Figur 52 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)

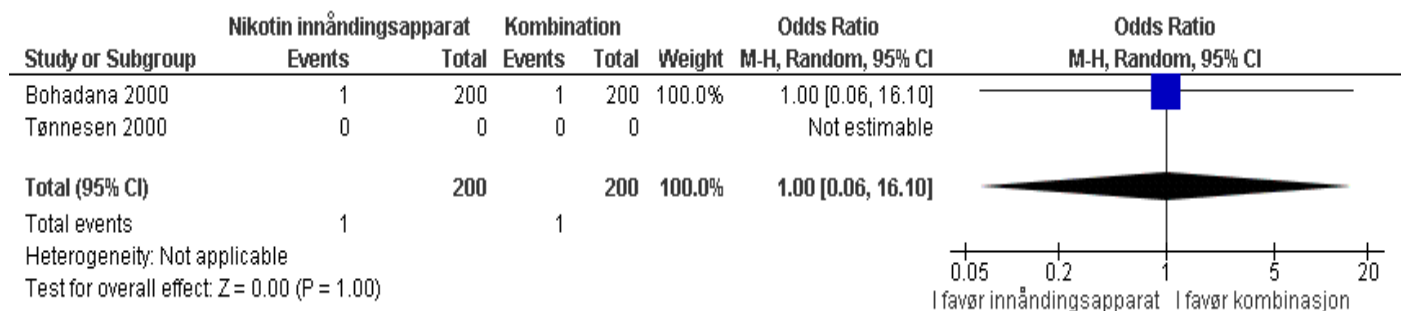
Nikotininhalator sammenlignet med nikotinplaster og nikotininhalator



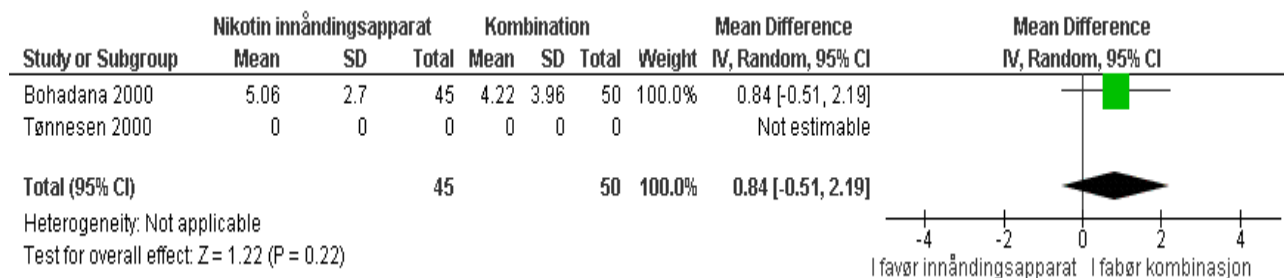
Figur 53 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



Figur 54 Røykfrihet (kontinuerlig)

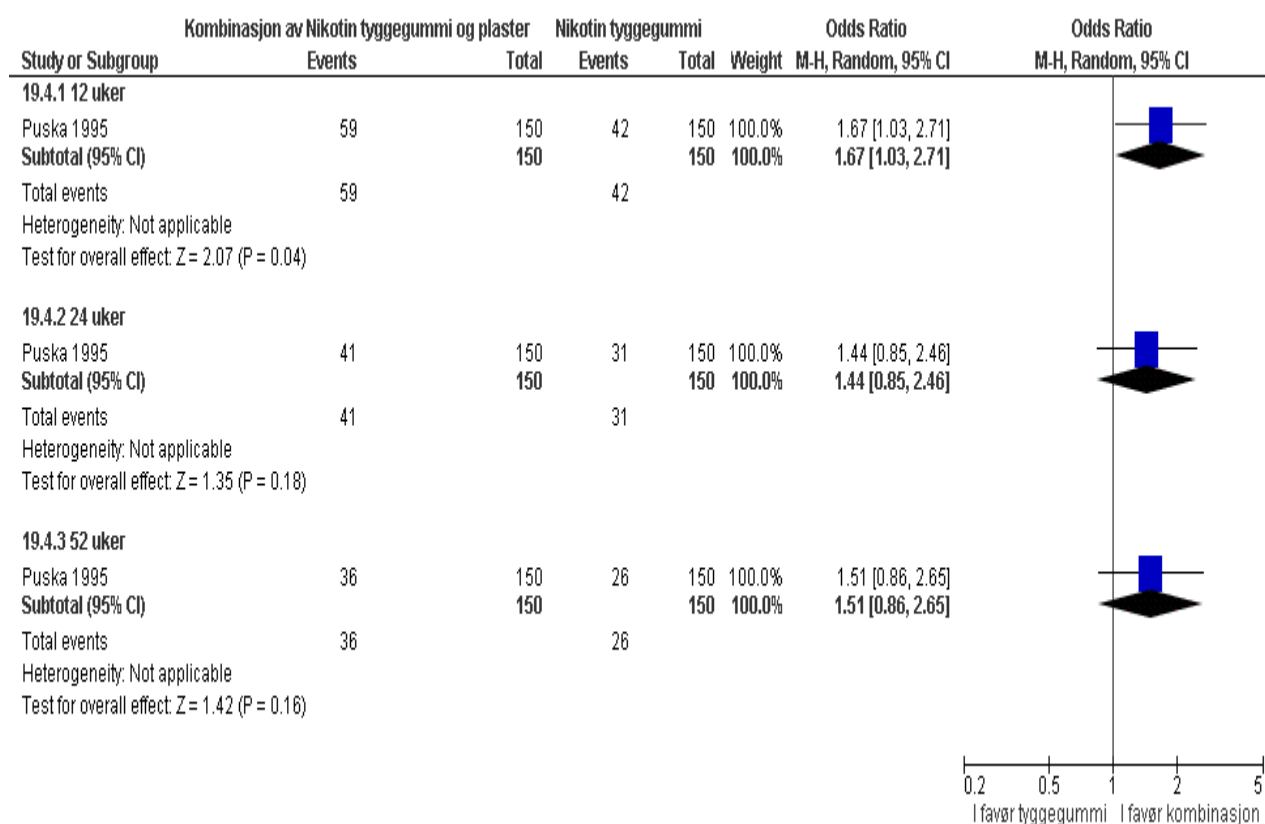


Figur 55 Alvorlige bivirkninger



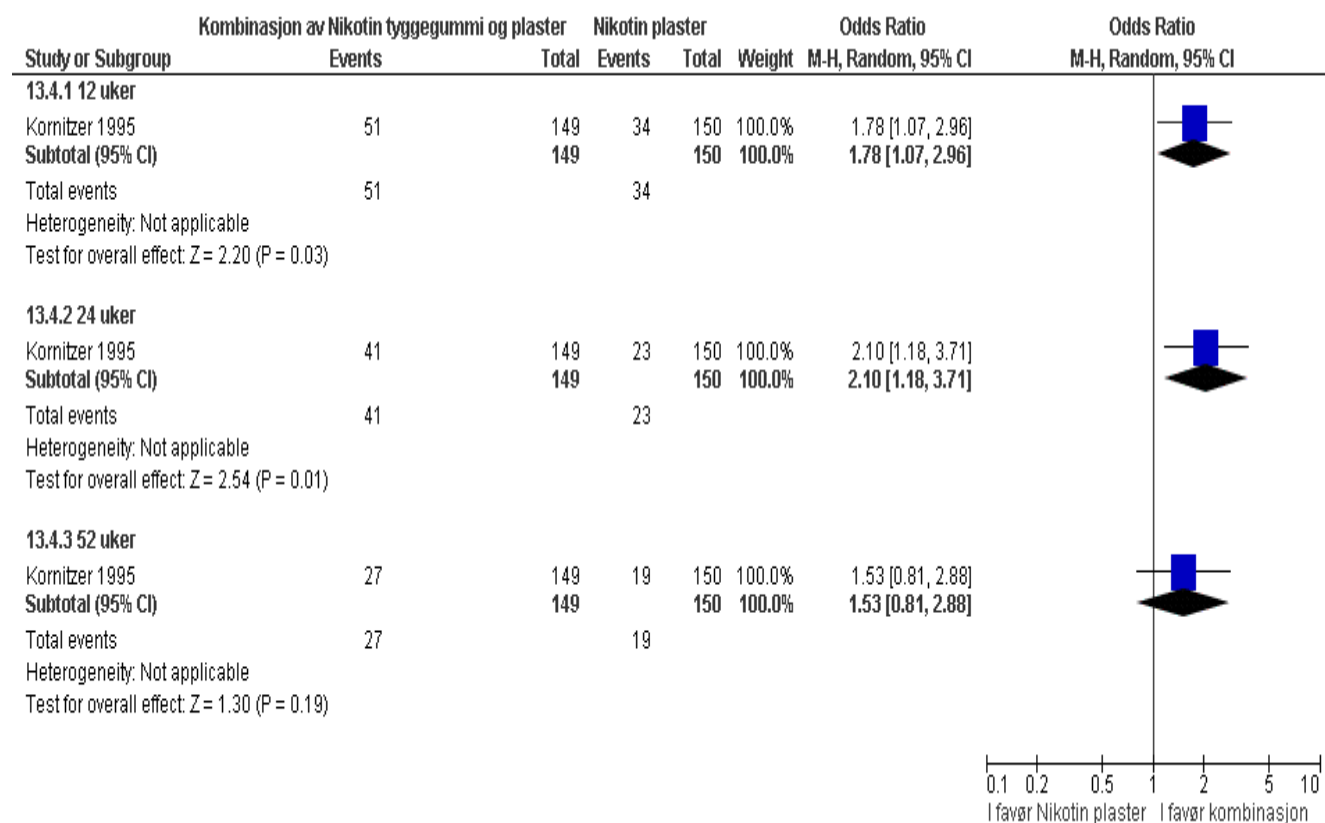
Figur 56 Vektøkning

Nikotintyggegummi og nikotinplaster sammenlignet med nikotintyggegummi



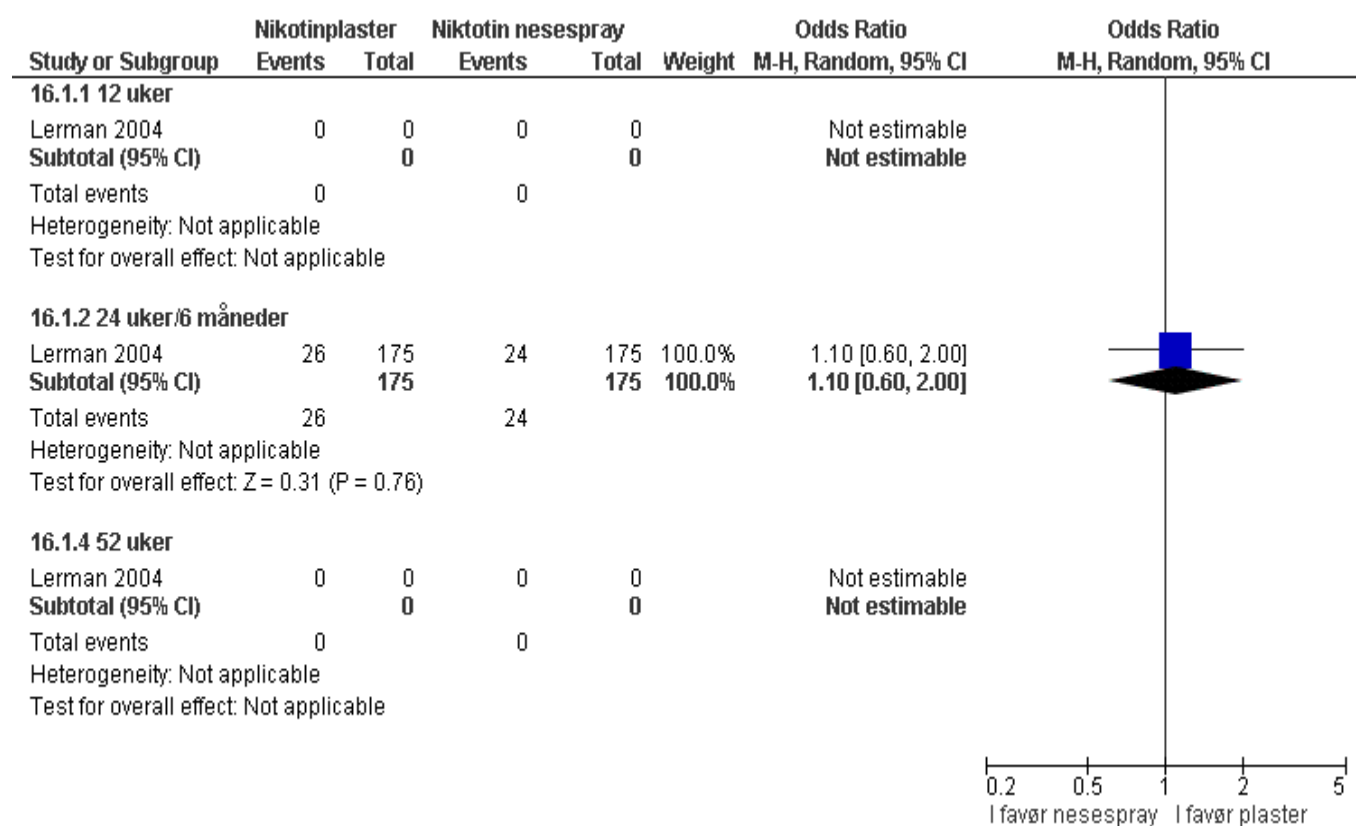
Figur 57 Røykfrihet (kontinuerlig)

Nikotintyggegummi og nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster

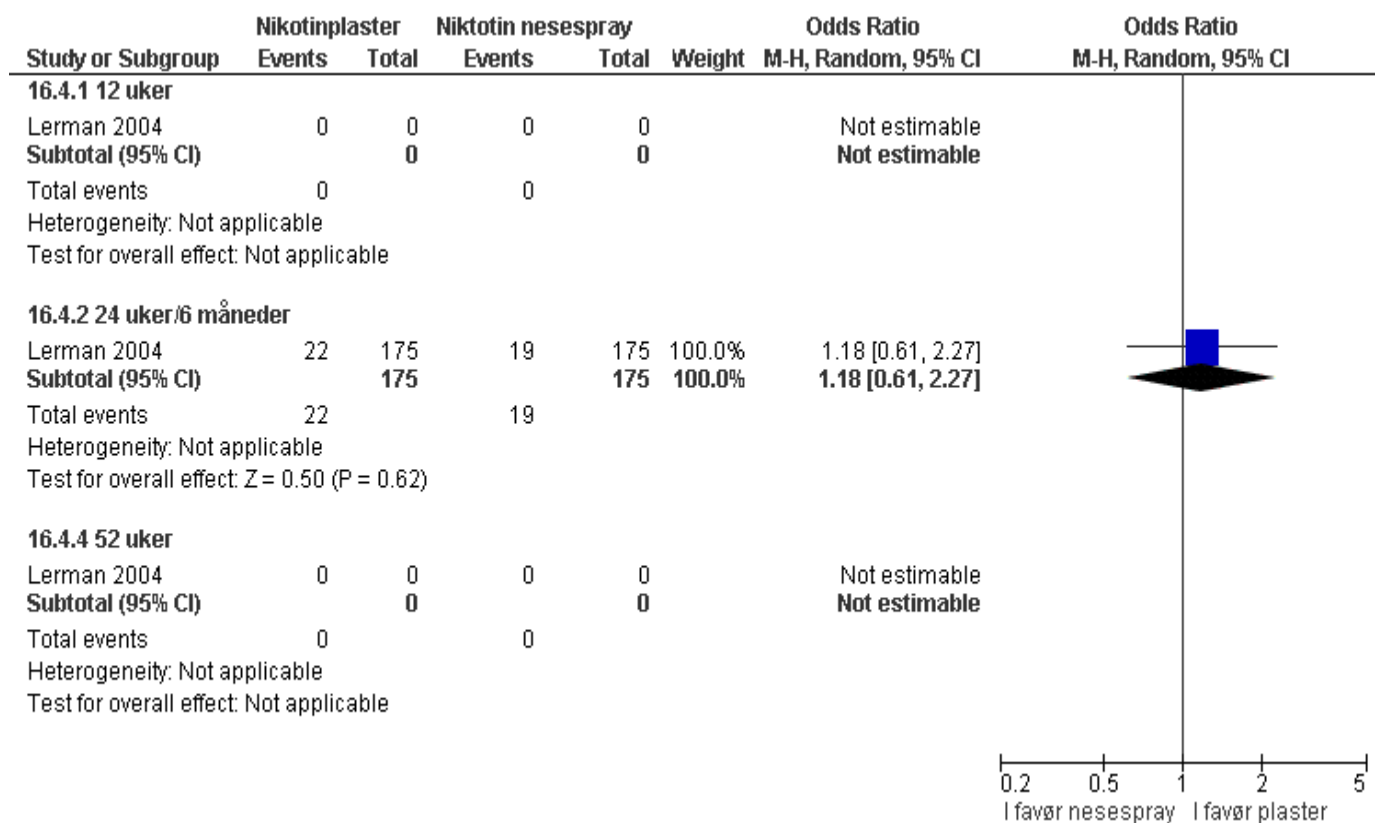


Figur 58 Røykfrihet (kontinuerlig)

Nikotinplaster og grupperådgivning sammenlignet med nikotinnese-spray og grupperådgivning



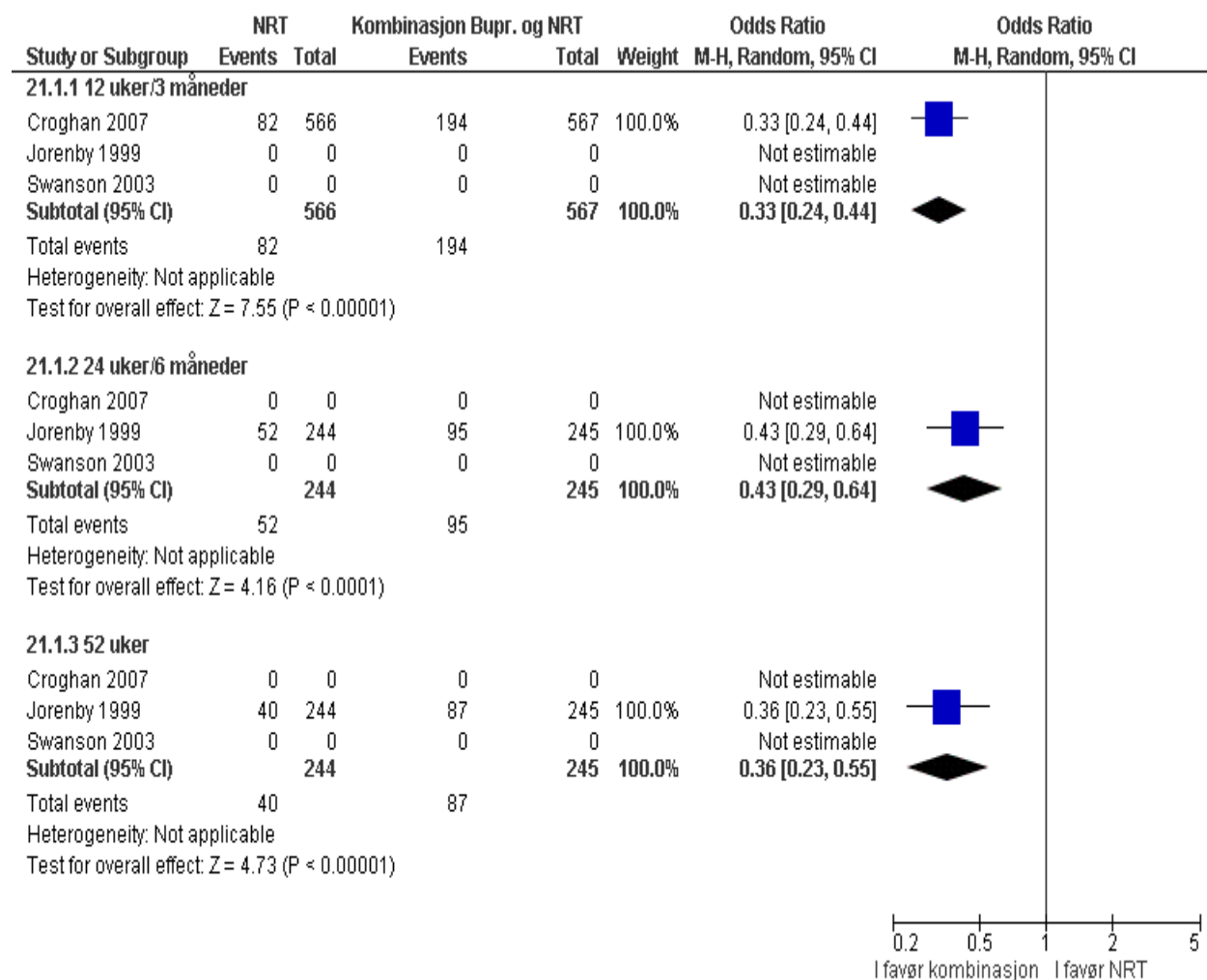
Figur 59 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



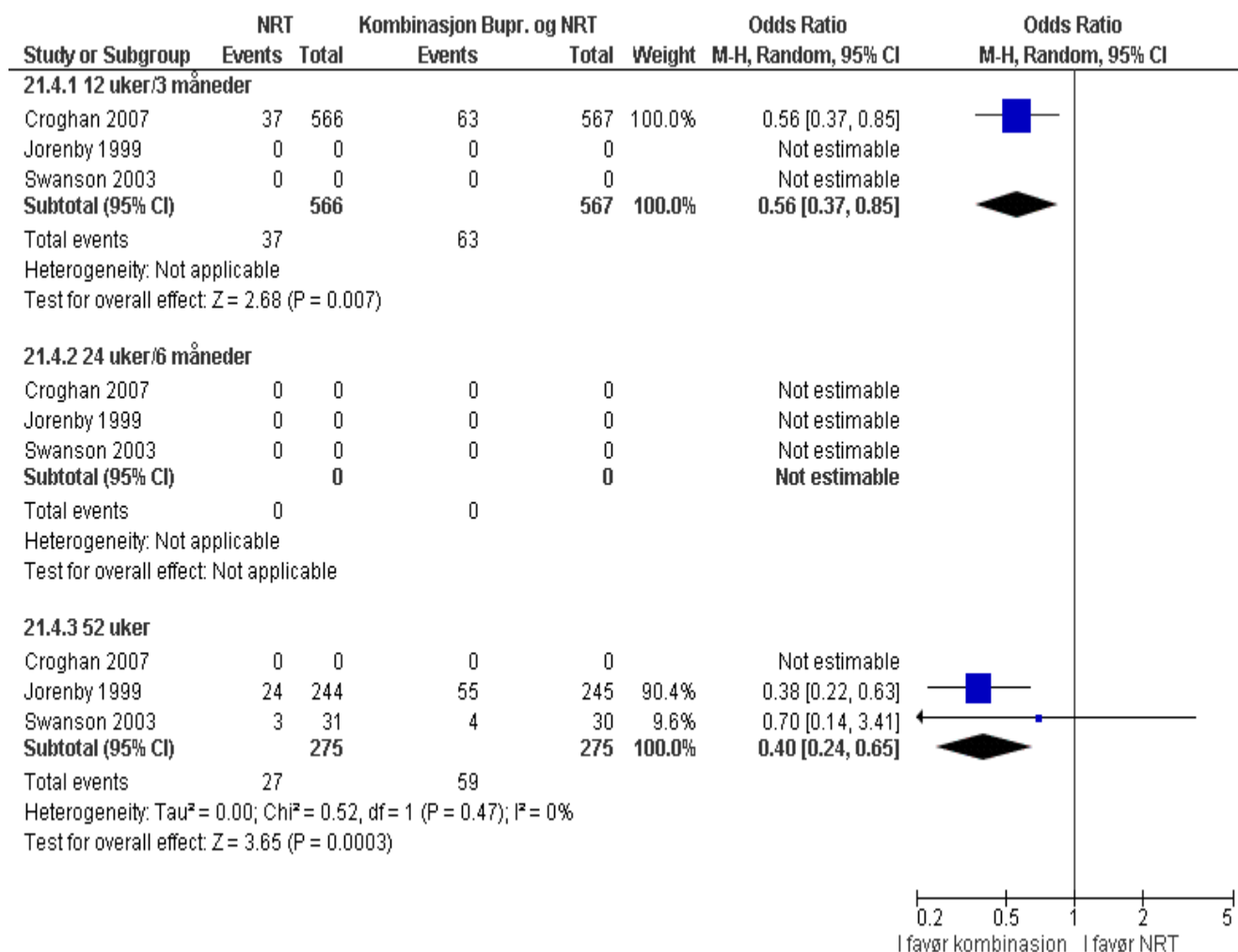
Figur 60 Røykfrihet (kontinuerlig)

NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER KOMBINERT MED BUPROPION

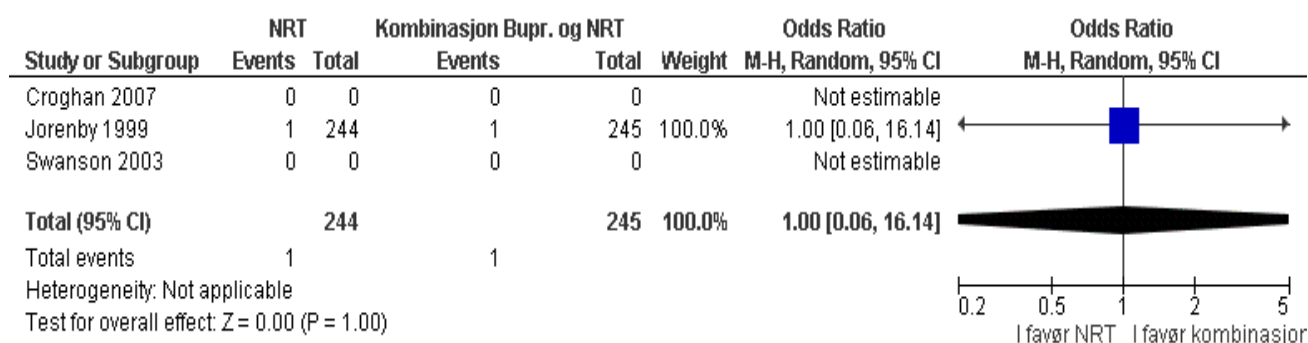
Nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster



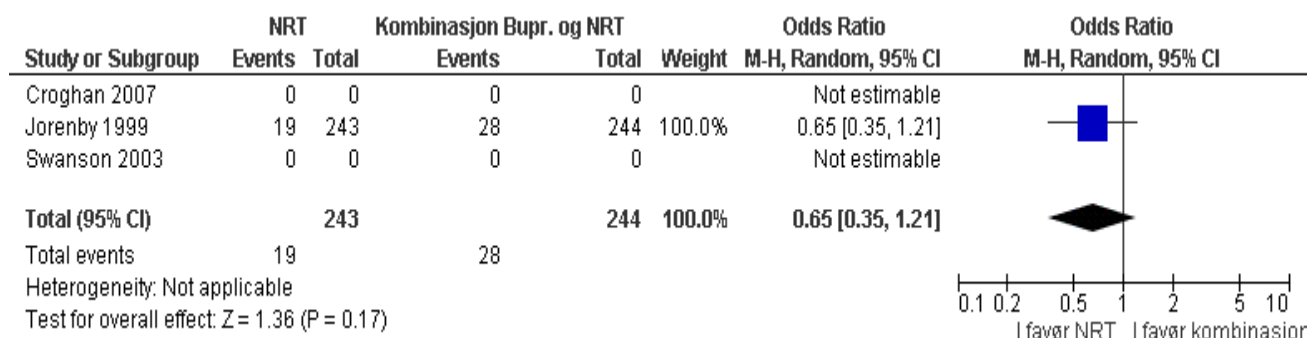
Figur 61 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



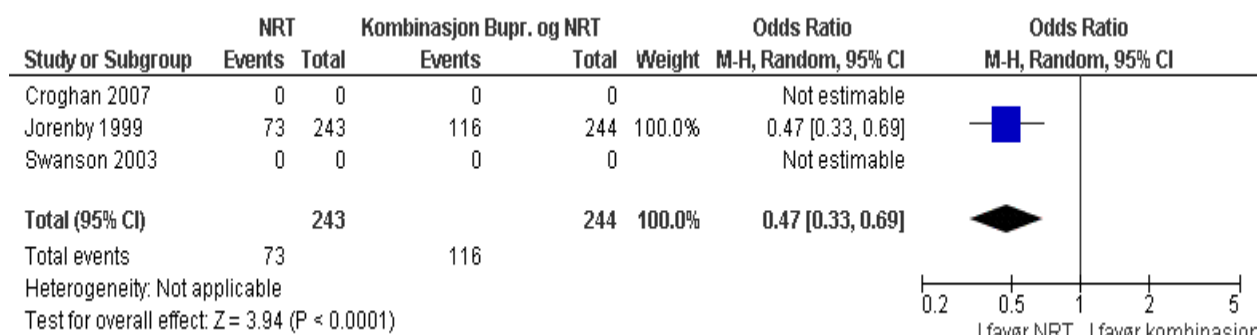
Figur 62 Røykfrihet (kontinuerlig)



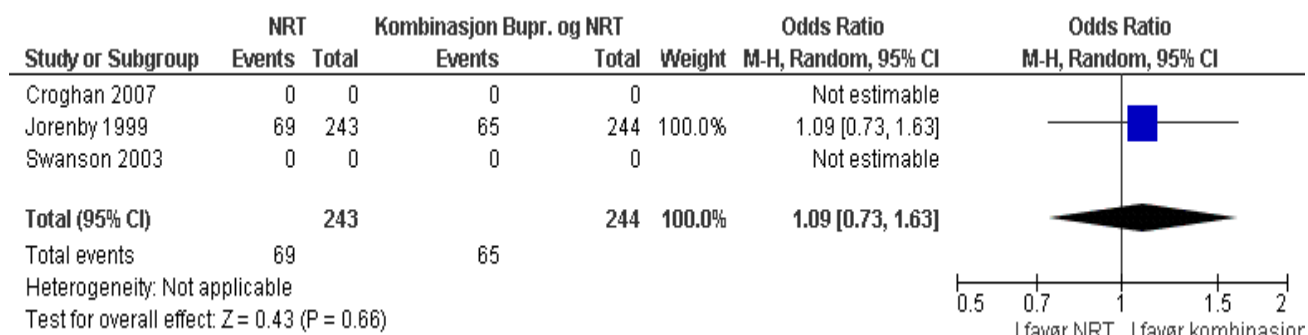
Figur 63 Alvorlige bivirkninger



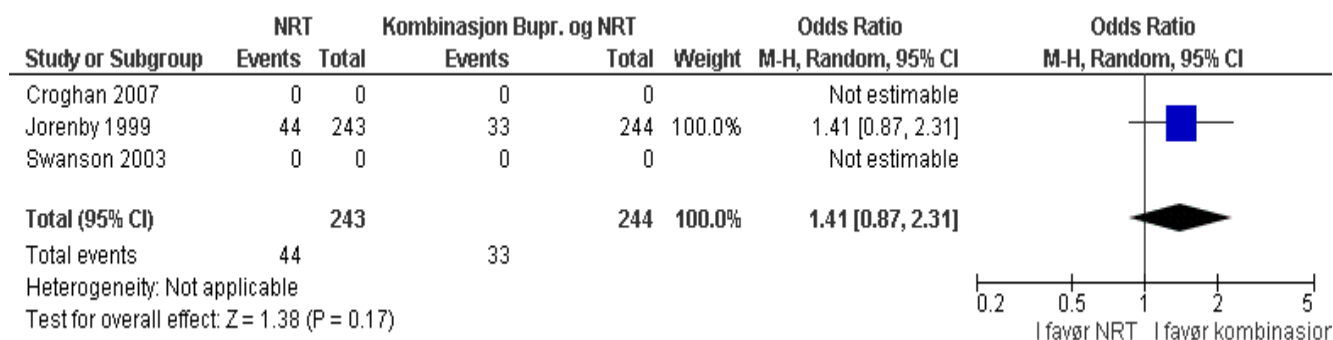
Figur 64 Kvalme



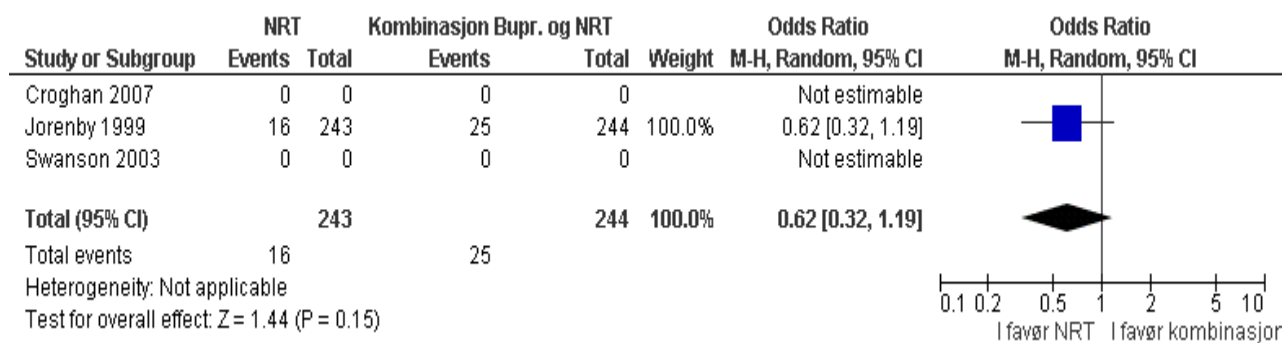
Figur 65 Søvnløshet



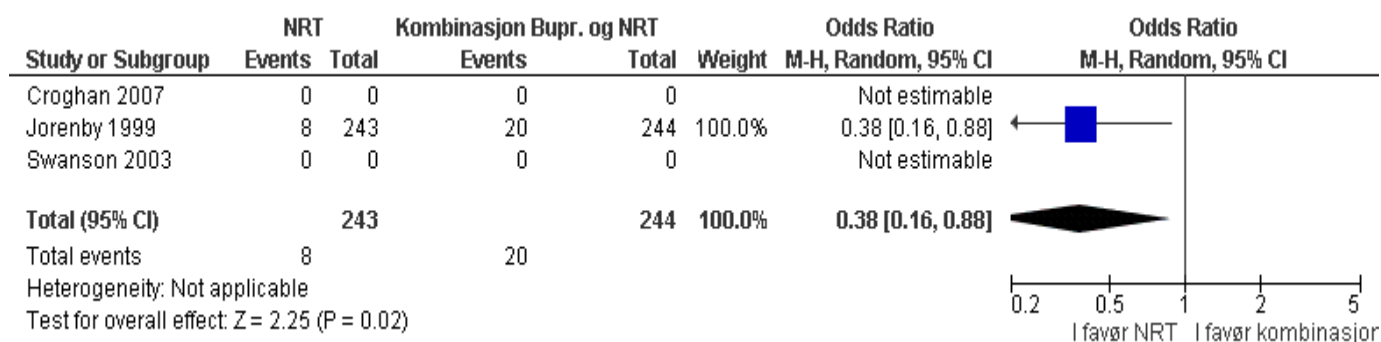
Figur 66 Hodepine



Figur 67 Unnormale drømmer

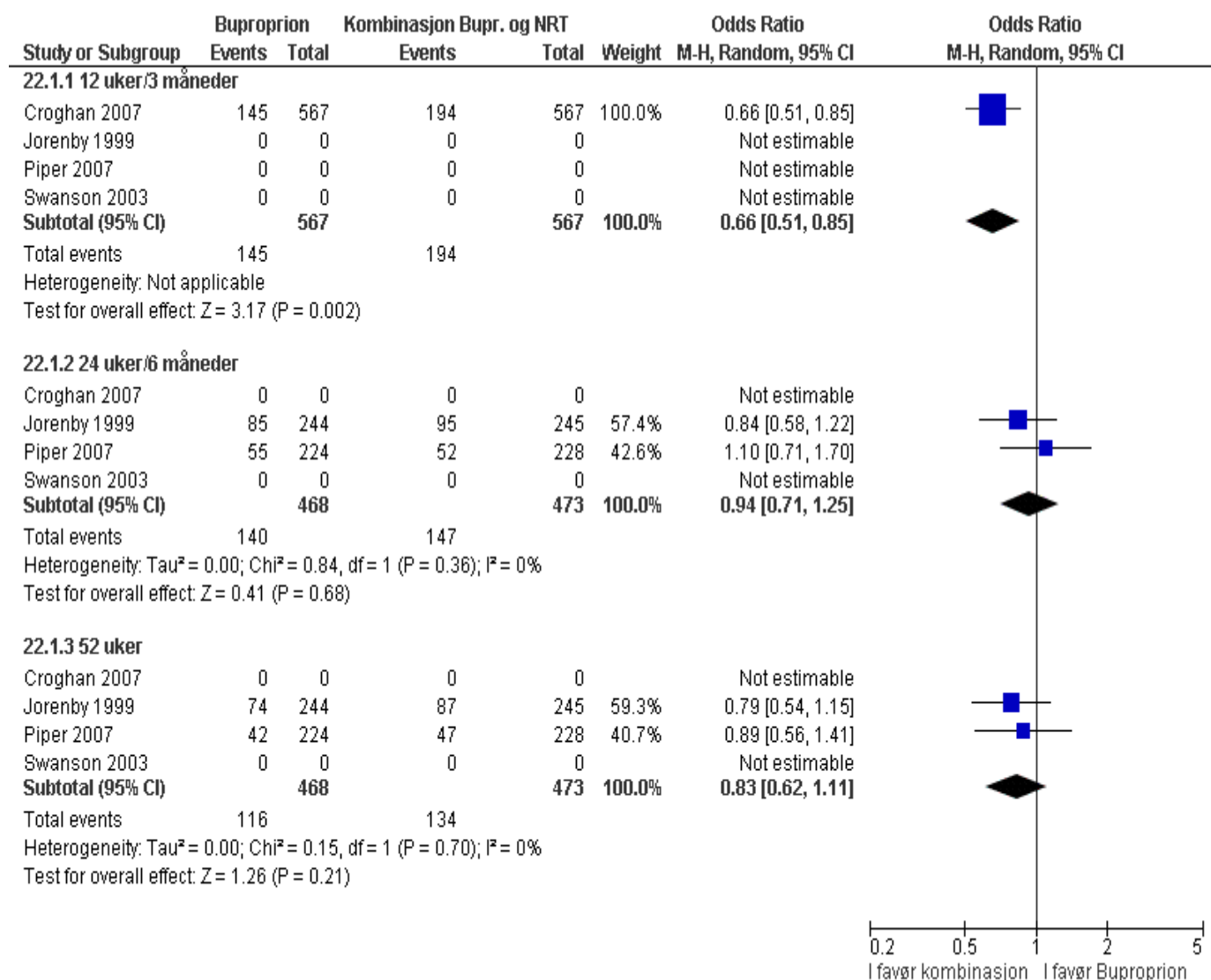


Figur 68 Angst

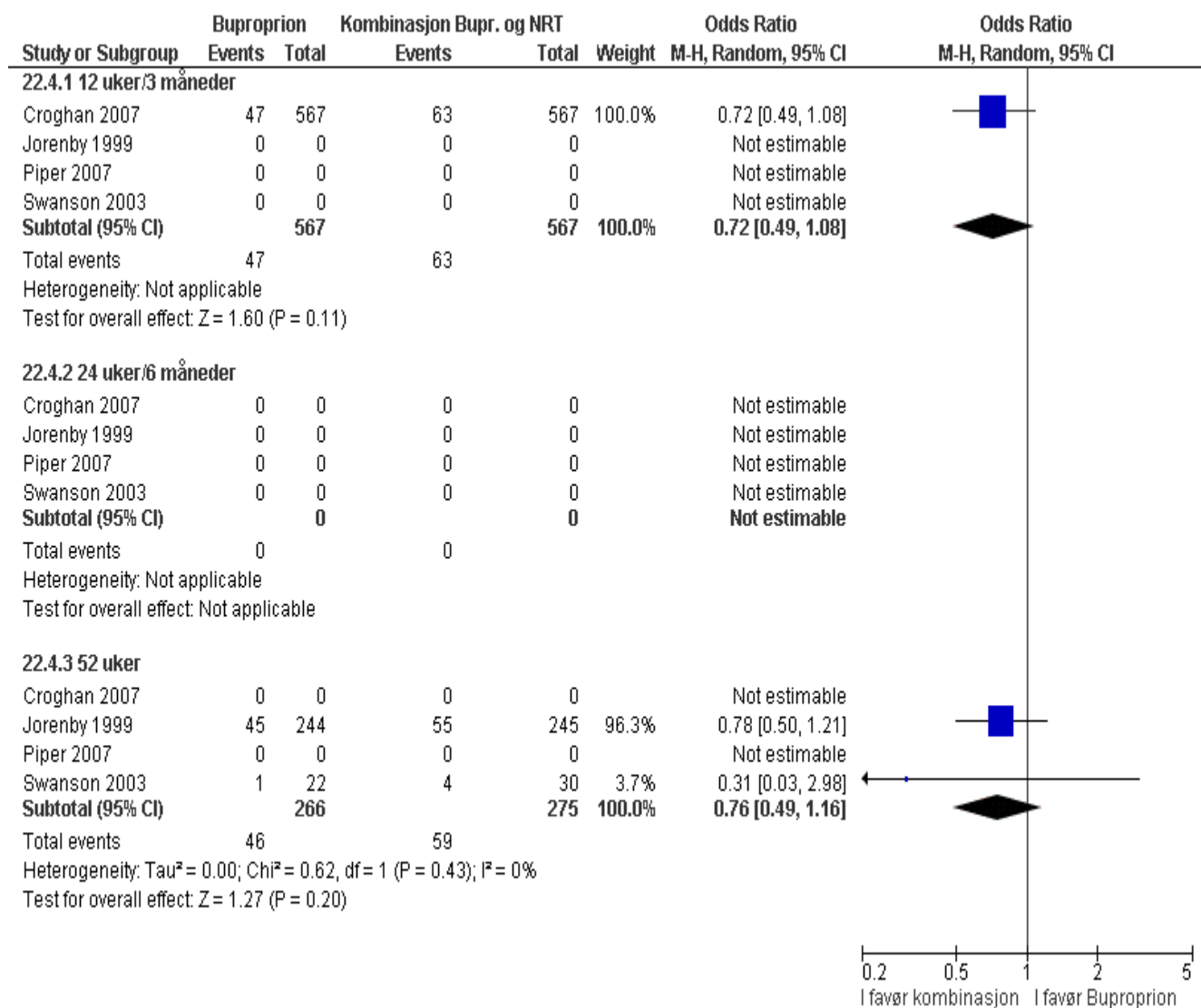


Figur 69 Svimmelhet

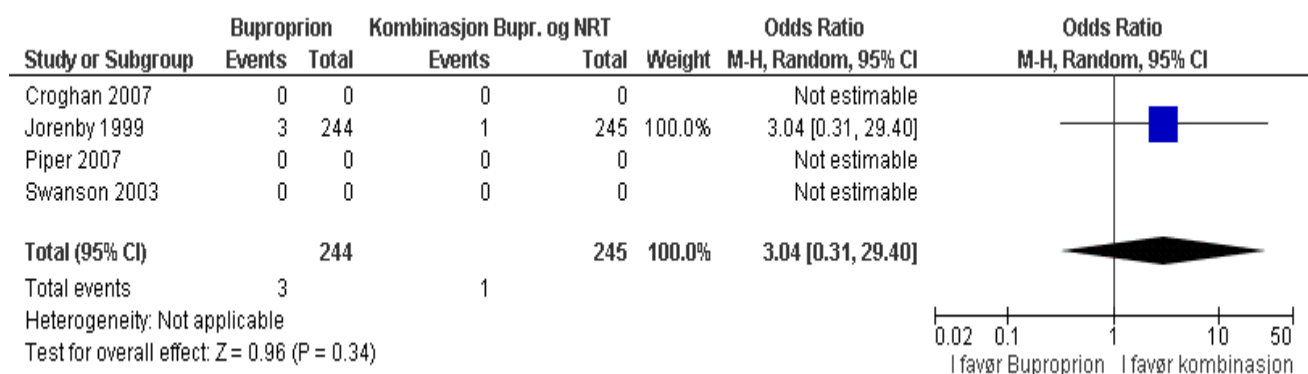
Bupropion sammenlignet med bupropion og nikotinerstatningspreparat



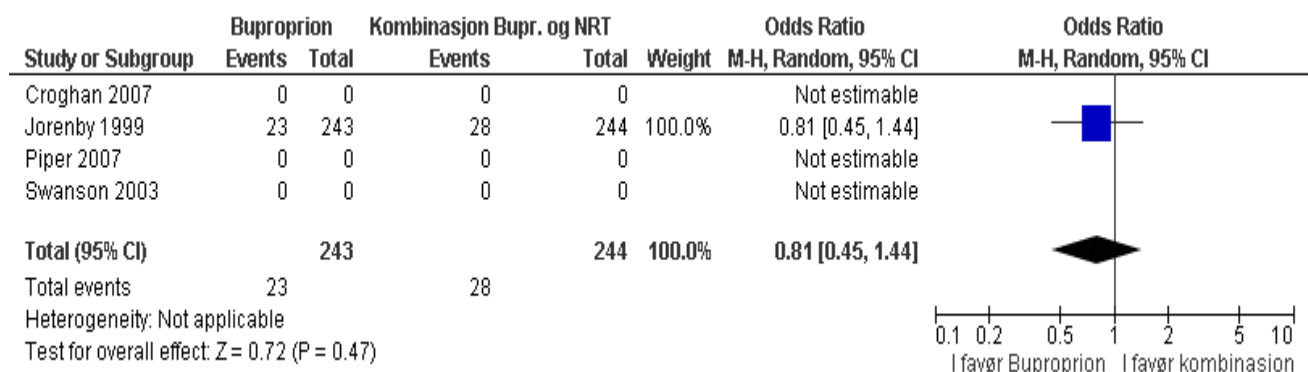
Figur 70 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



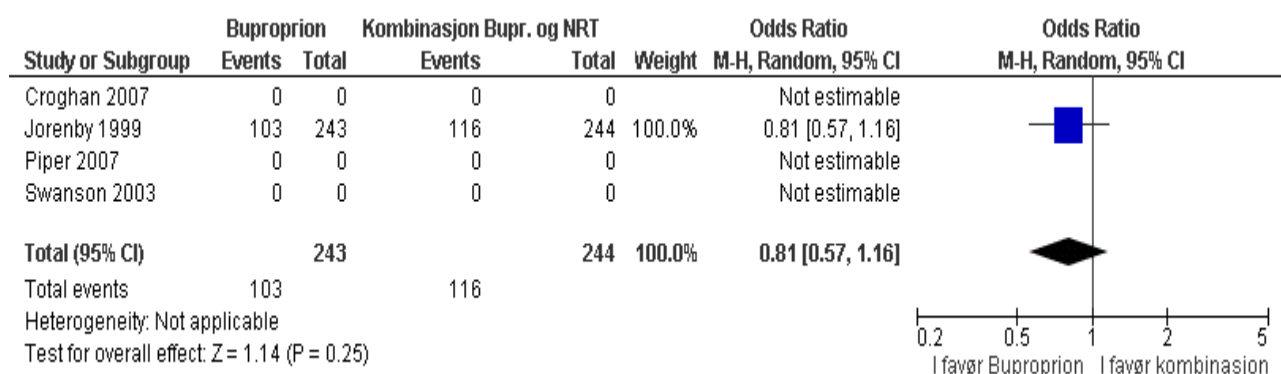
Figur 71 Røykfrihet (kontinuerlig)



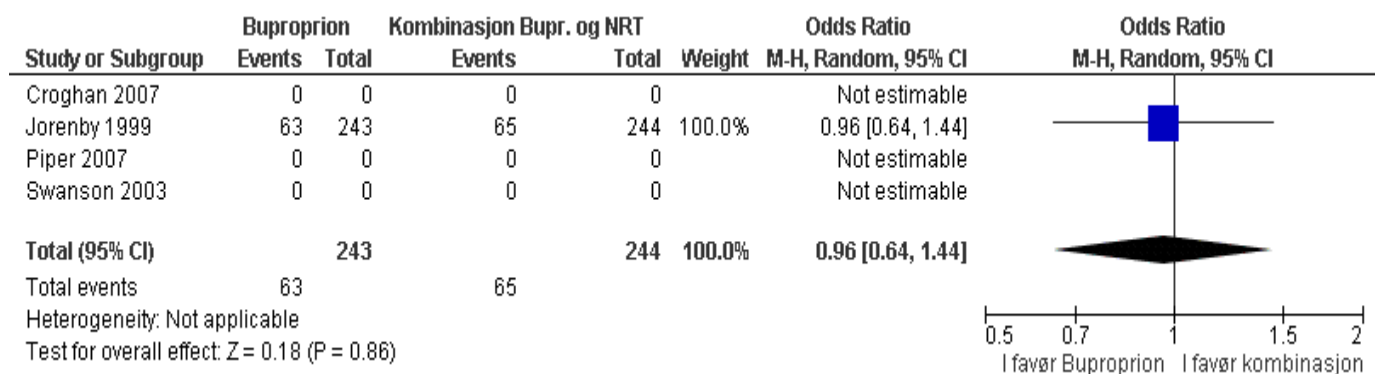
Figur 72 Alvorlige bivirkninger



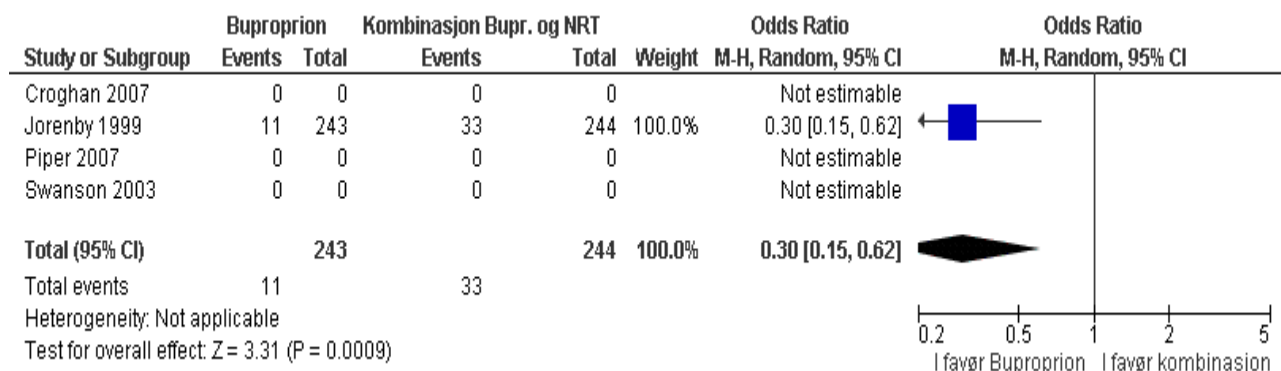
Figur 73 Kvalme



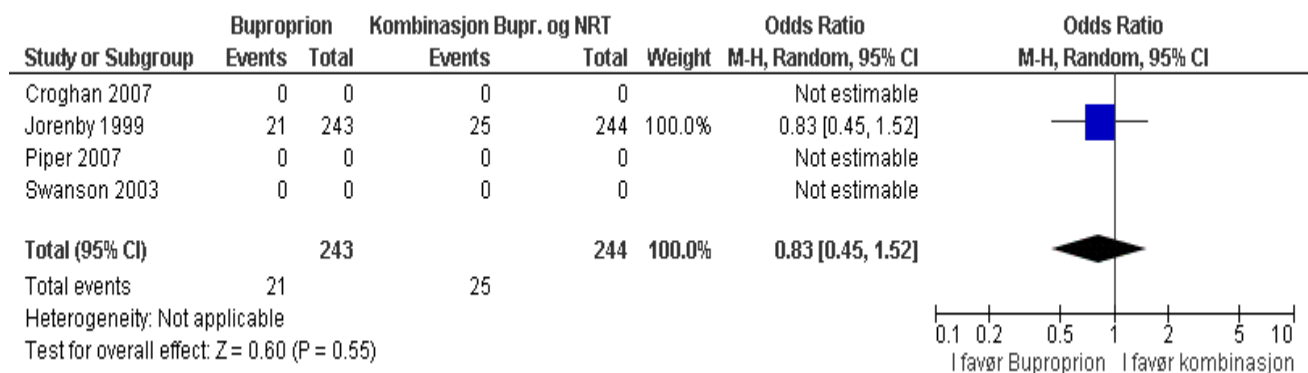
Figur 74 Søvnløshet



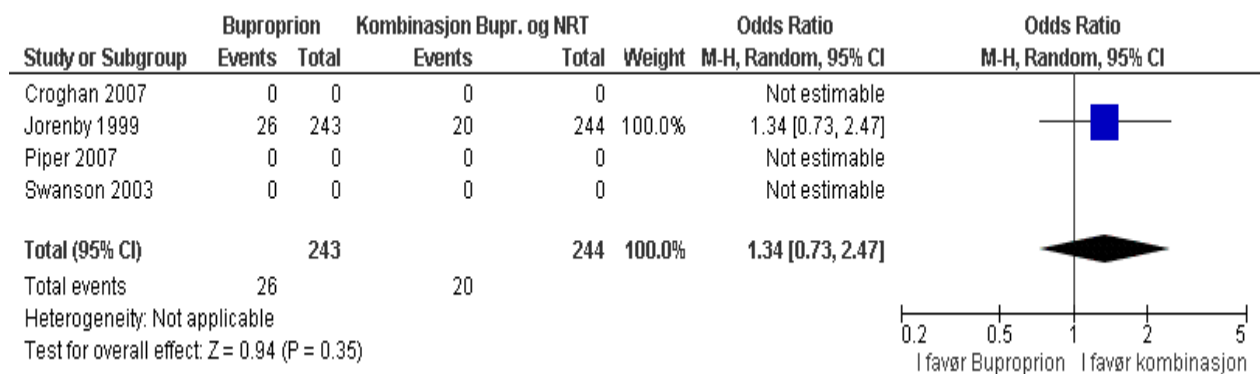
Figur 75 Hodepine



Figur 76 Unormale drømmer

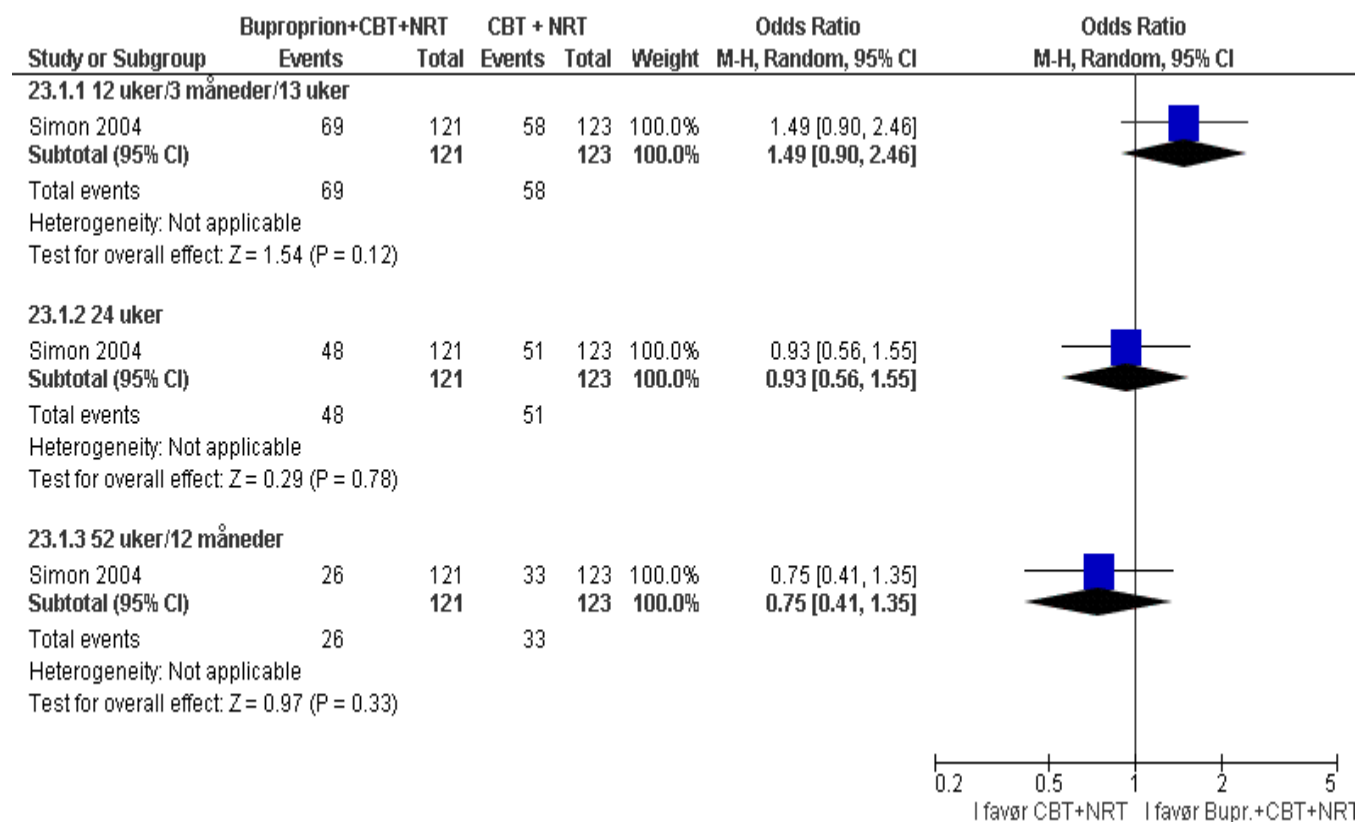


Figur 77 Angst

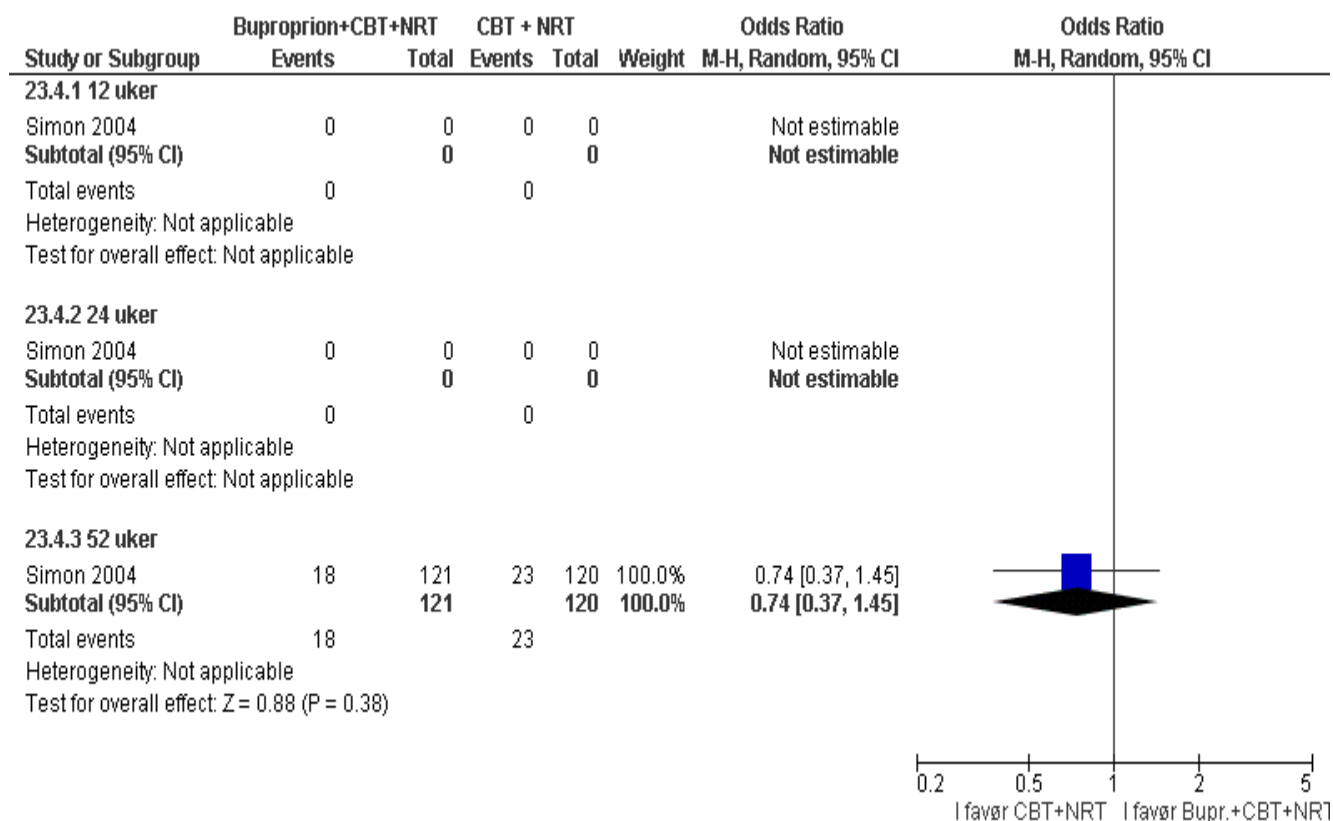


Figur 78 Svimmelhet

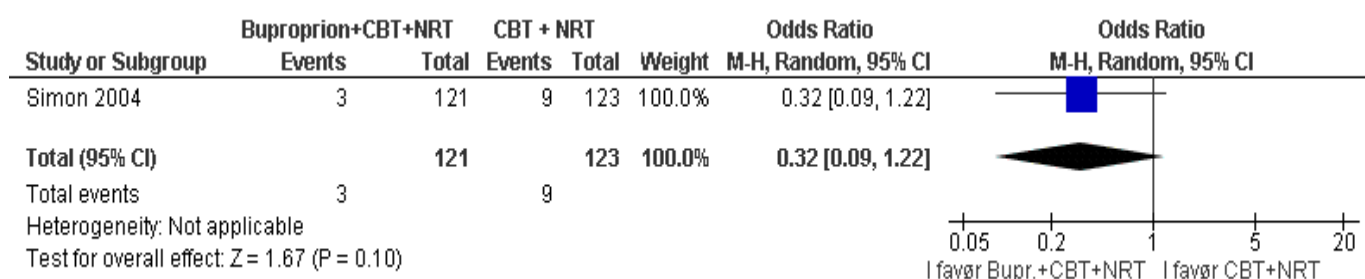
Bupropion i tillegg til kognitiv adferdsterapi og nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi



Figur 79 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



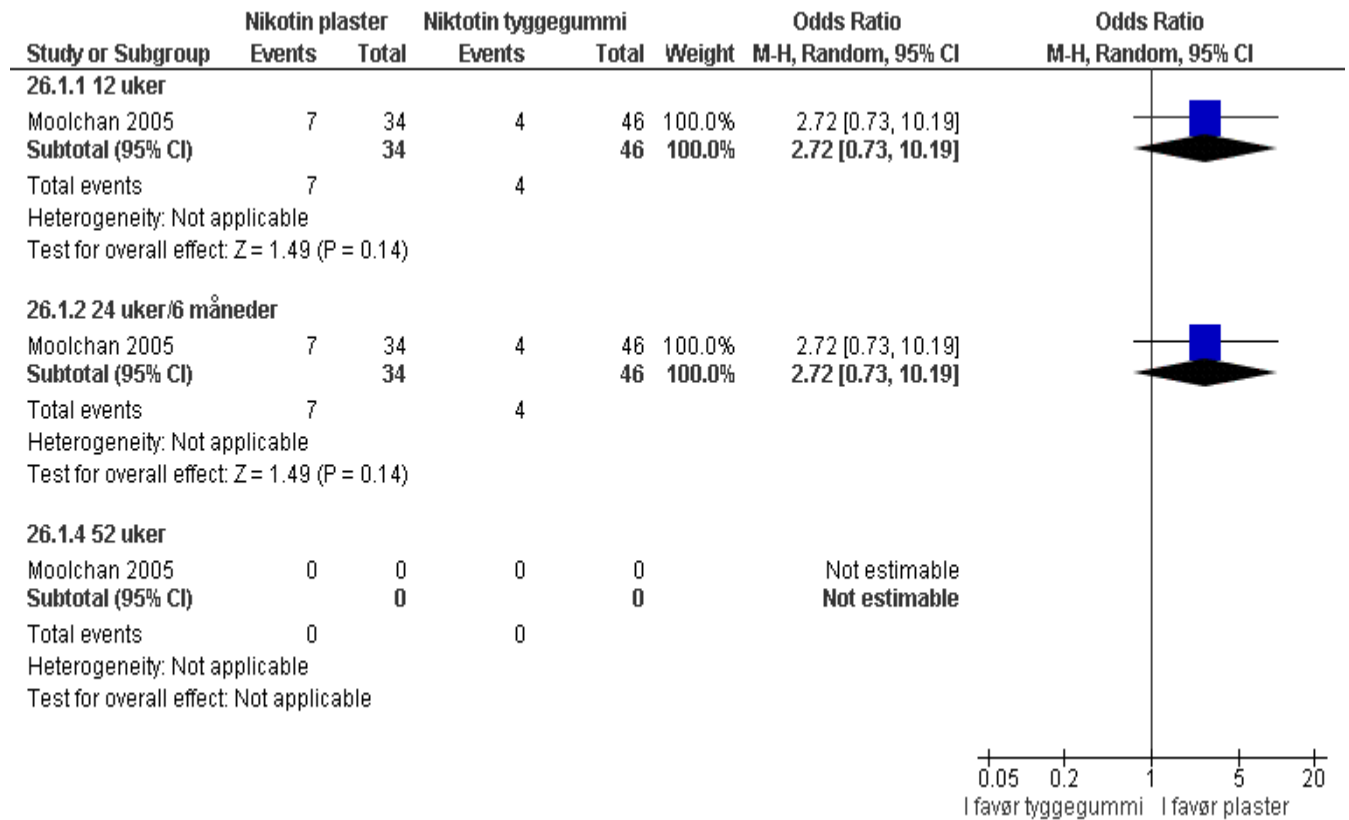
Figur 80 Røykfrihet (kontinuerlig)



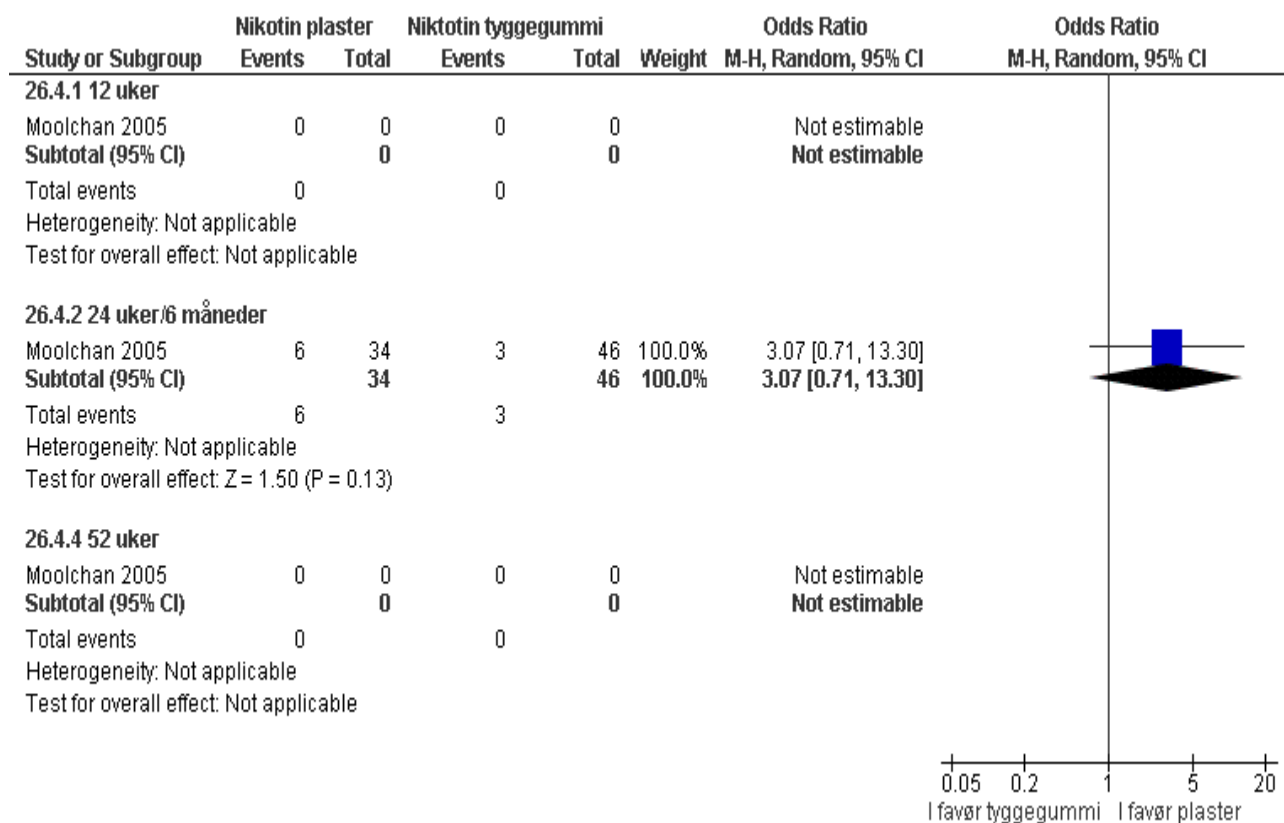
Figur 81 Hodepine

ULIKE KOMBINASJONER AV NIKOTINERSTATNINGSPREPARATER FOR ULIKE POPULASJONER

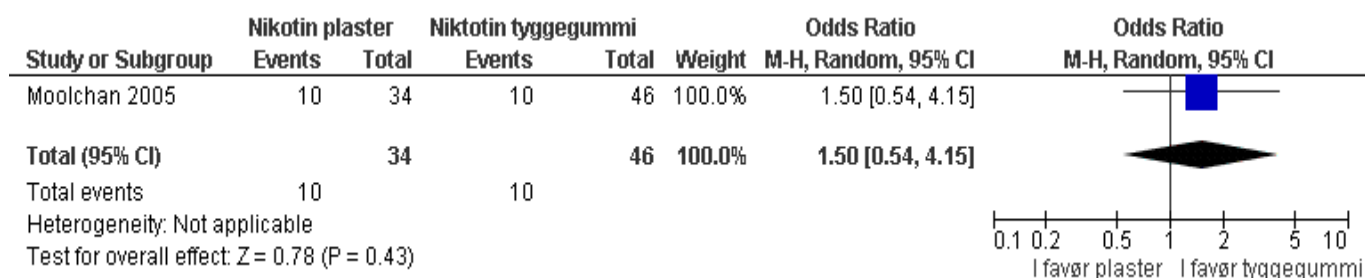
Nikotinplaster sammenlignet med nikotintyggegummi for ungdommer



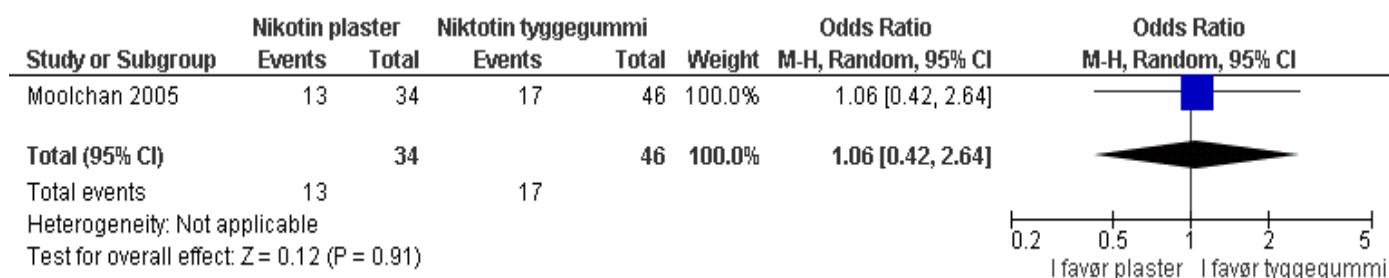
Figur 82 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



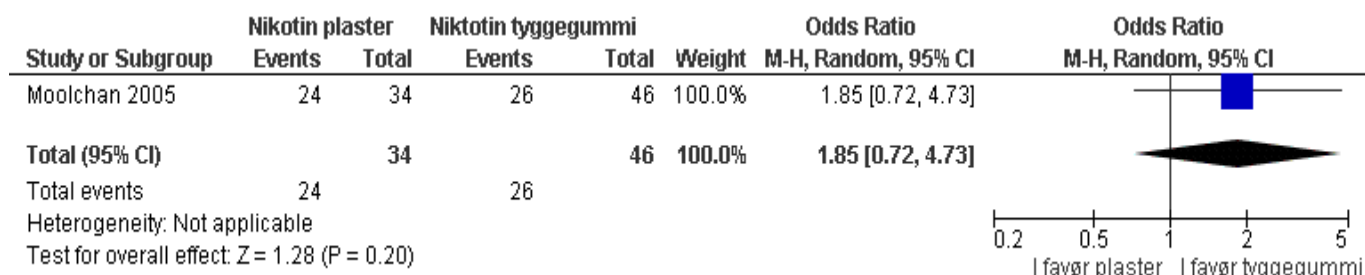
Figur 83 Røykfrihet (kontinuerlig)



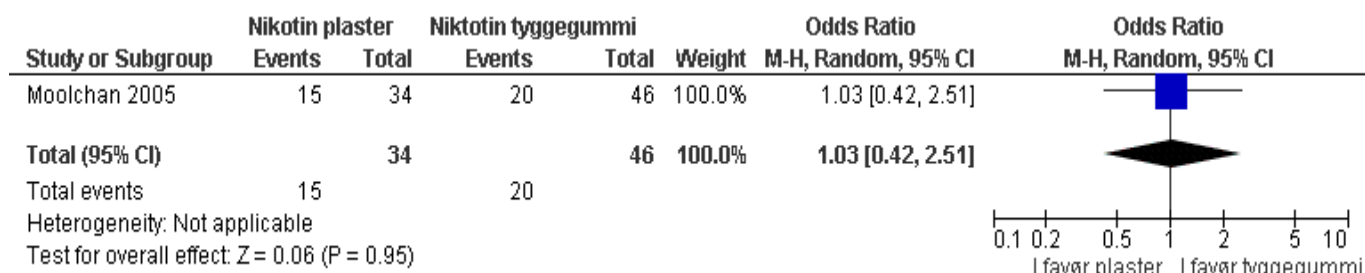
Figur 84 Kvalme



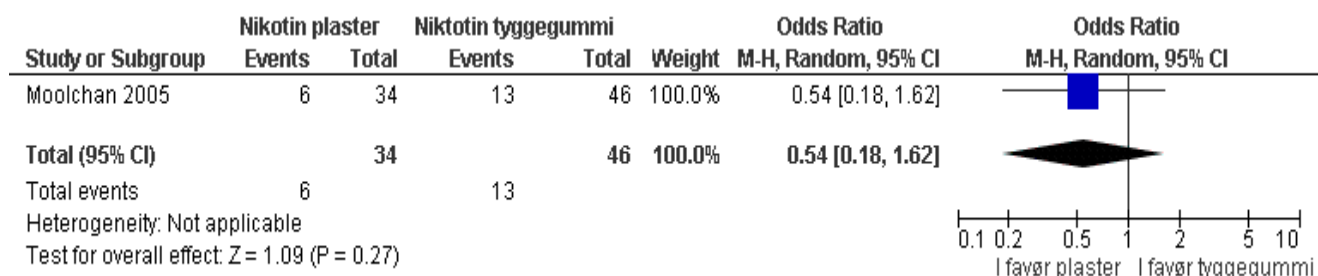
Figur 85 Søvnløshet



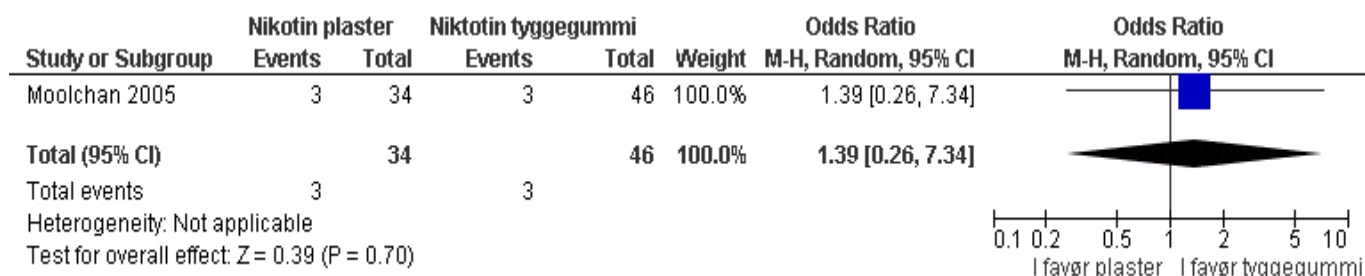
Figur 86 Hodepine



Figur 87 Tretthet

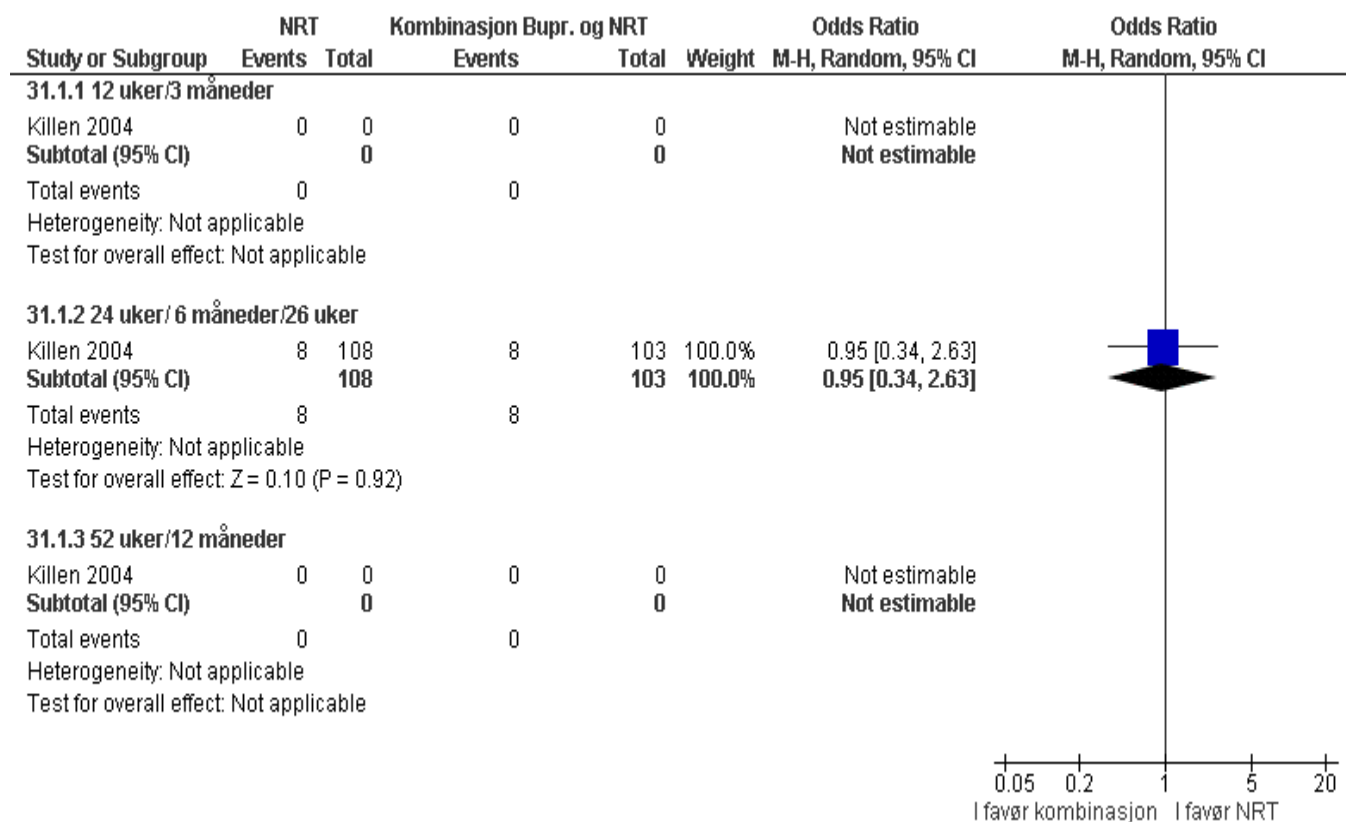


Figur 88 Angst

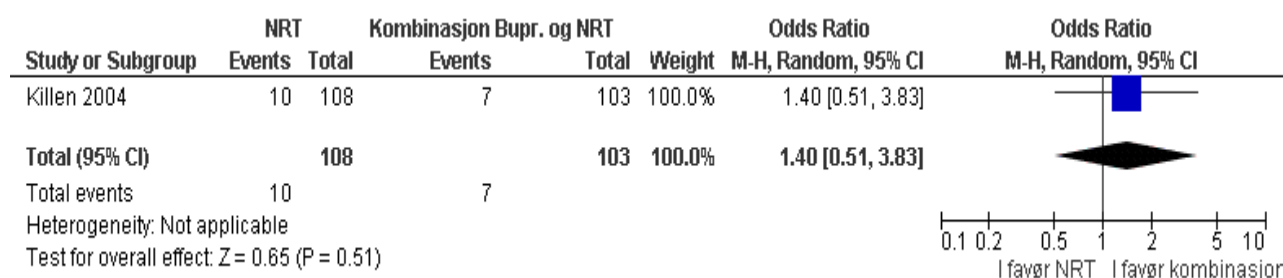


Figur 89 Svimmelhet

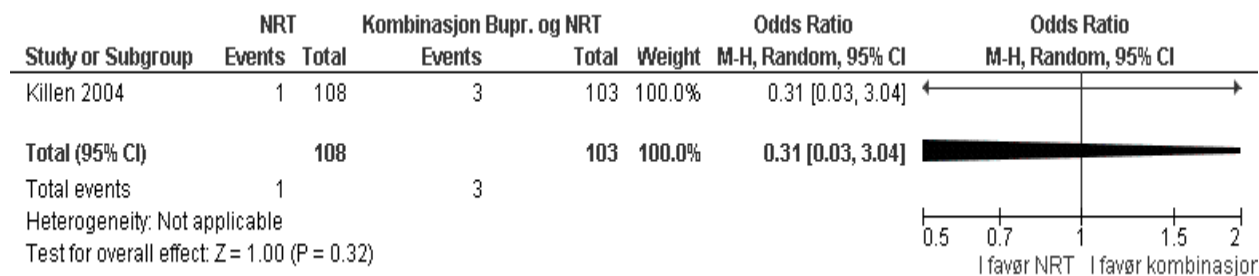
Nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster for ungdommer



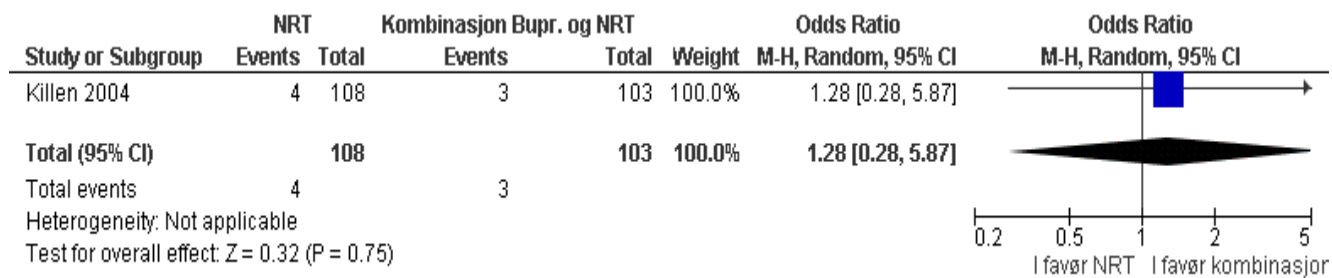
Figur 90 Røykefri (7 dagers punktprevalens)



Figur 91 Kvalme

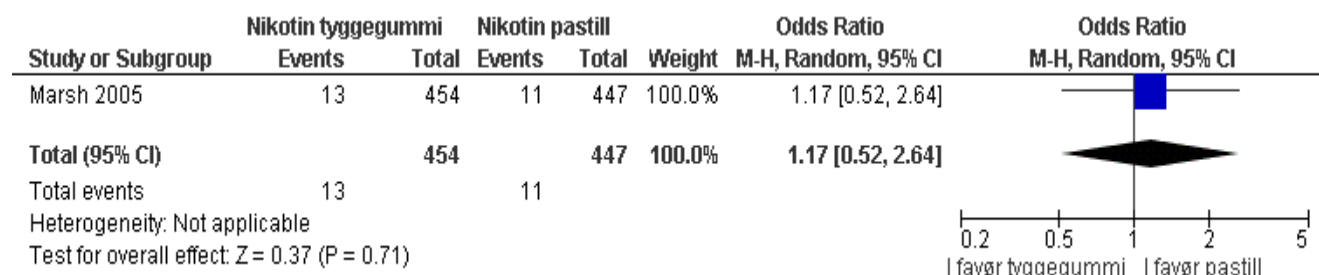


Figur 92 Hodepine

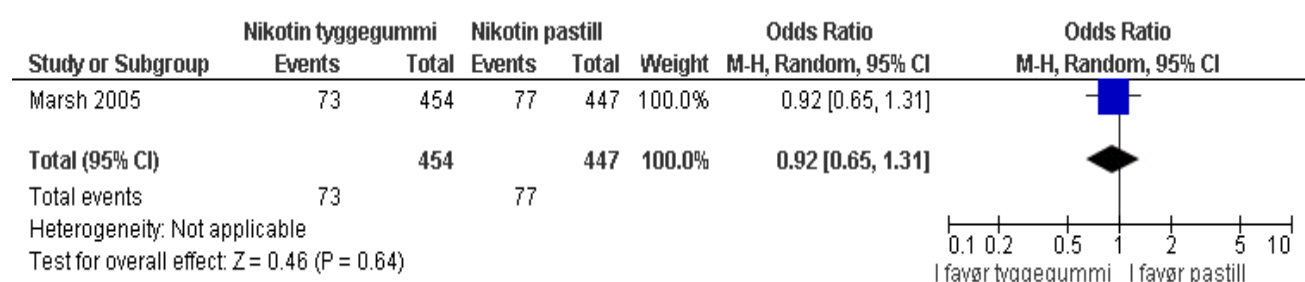


Figur 93 Svimmelhet

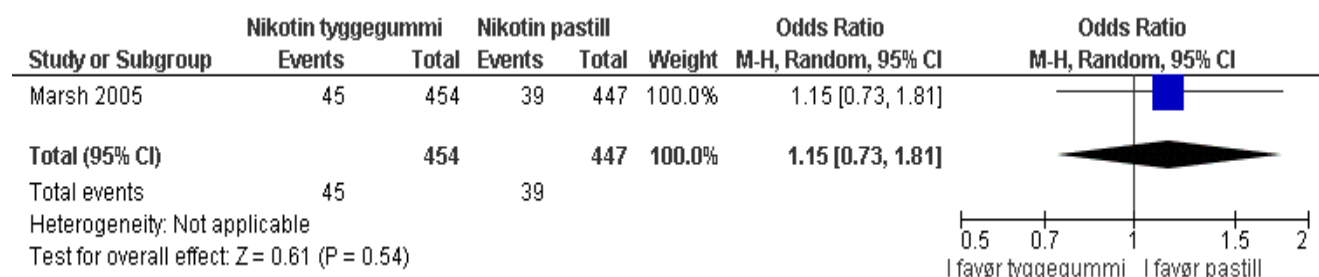
Nikotintyggegummi sammenlignet med nikotinsugetablett for syke personer



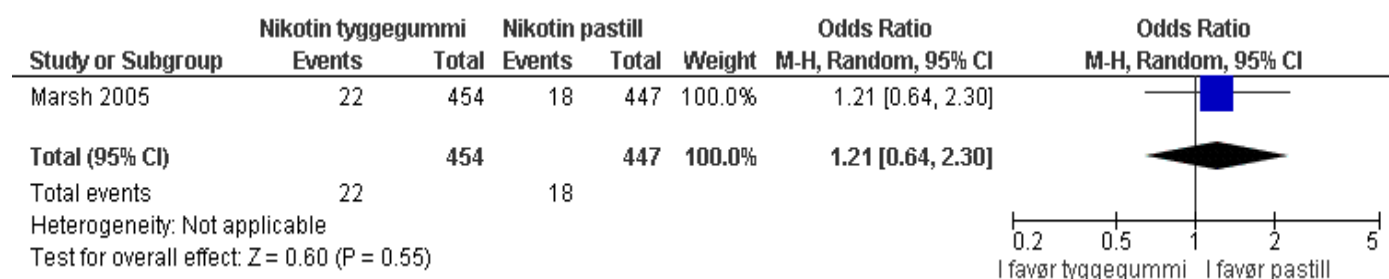
Figur 94 Alvorlige bivirkninger



Figur 95 Kvalme

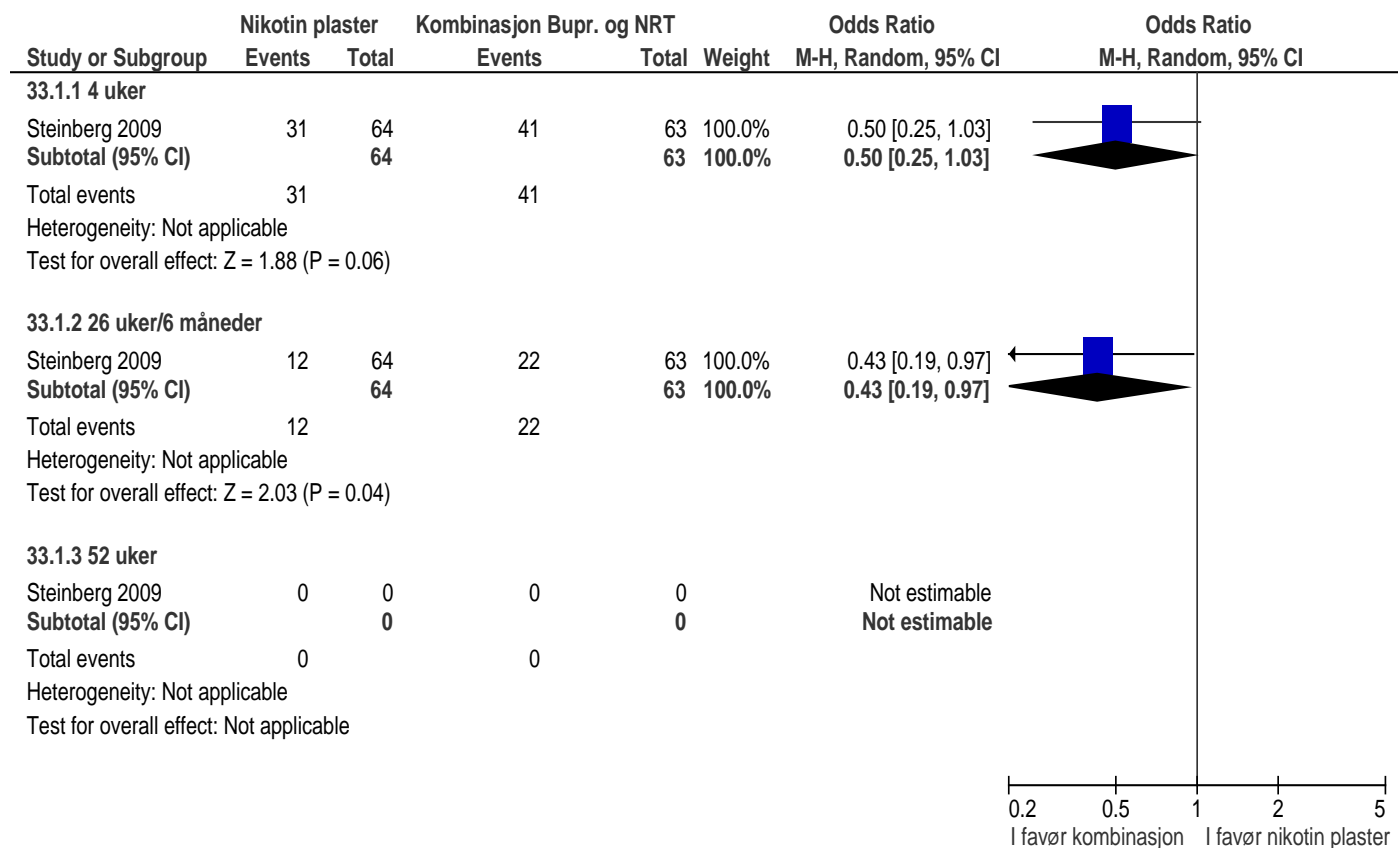


Figur 96 Hodepine

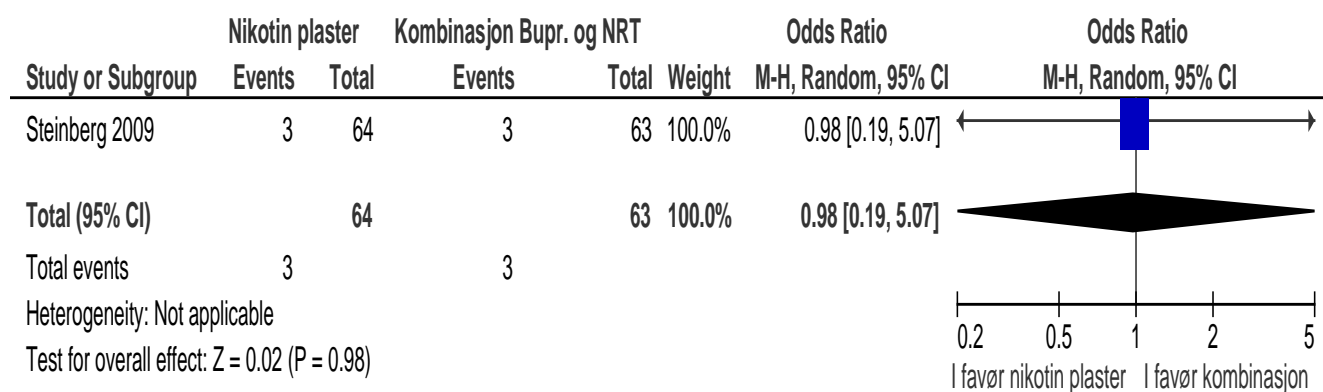


Figur 97 Svimmelhet

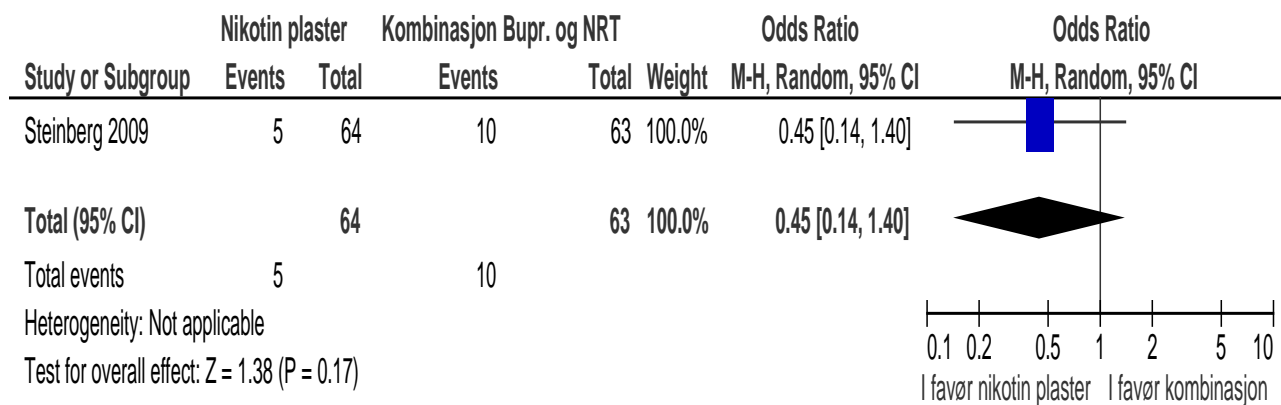
Nikotinplaster sammenlignet med nikotinplaster, bupropion og nikotin-inhalator for syke personer



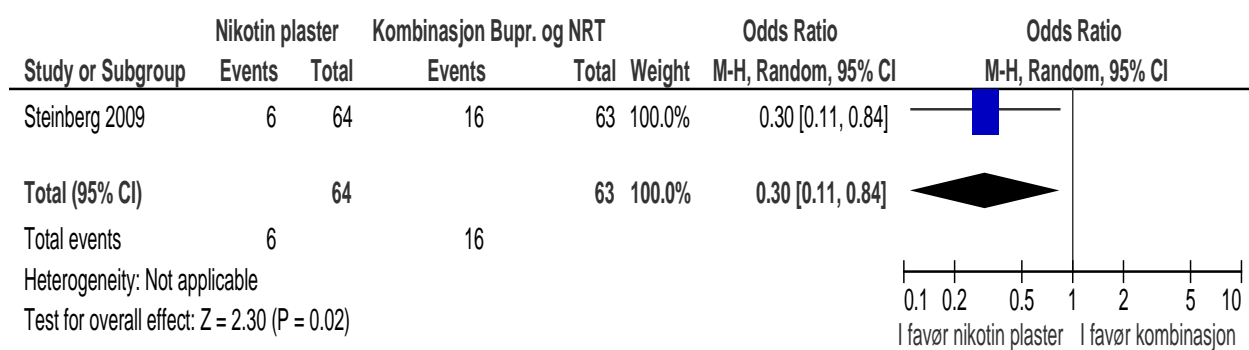
Figur 98 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



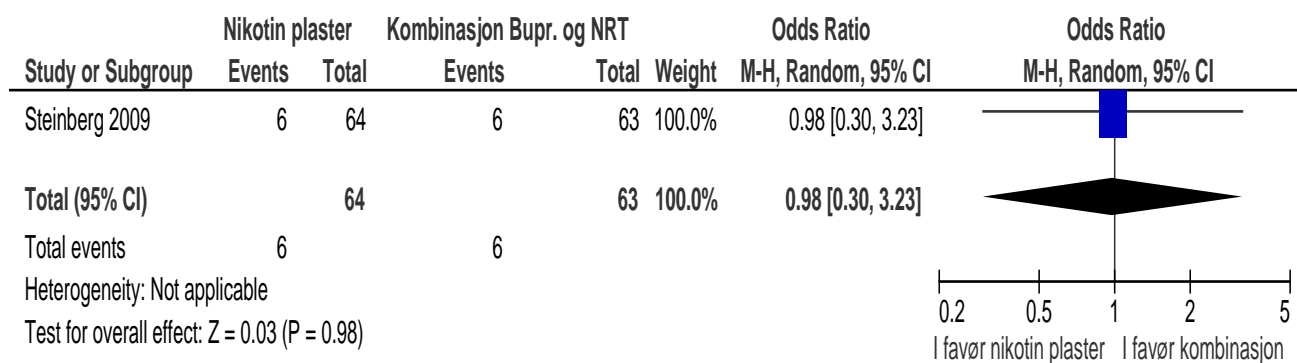
Figur 99 Alvorlige bivirkninger



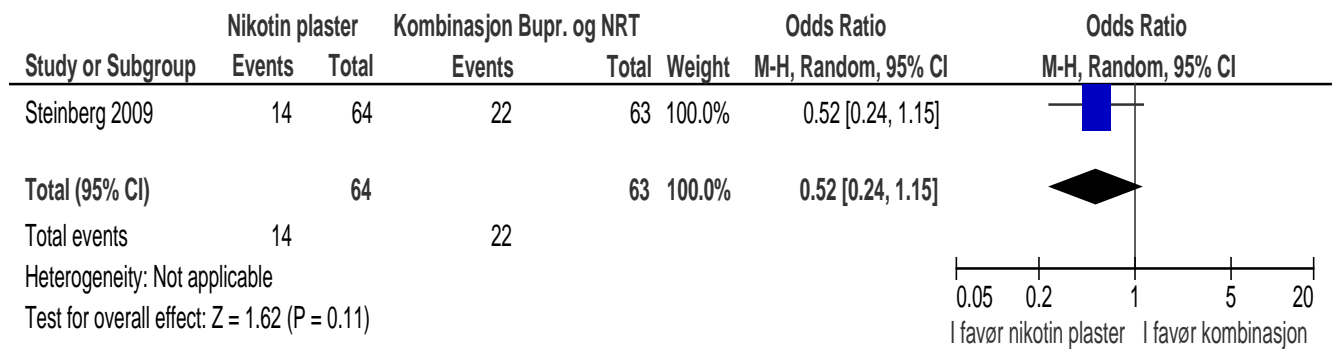
Figur 100 kvalme



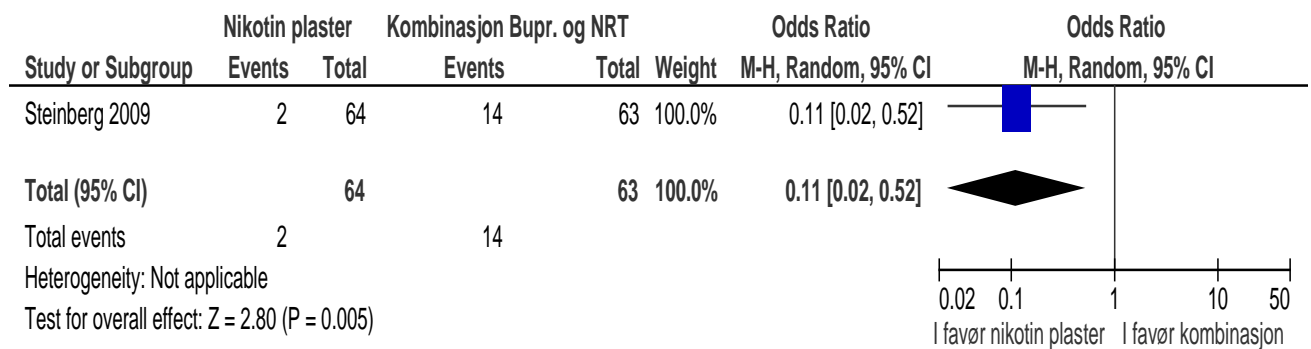
Figur 101 Søvnløshet



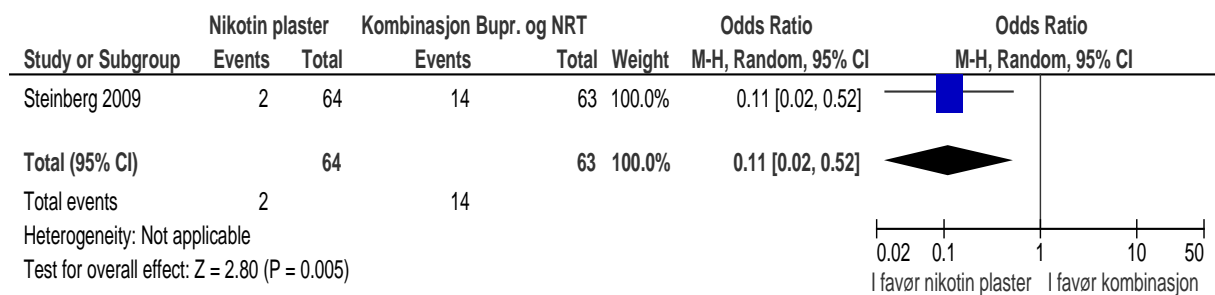
Figur 102 Hodepine



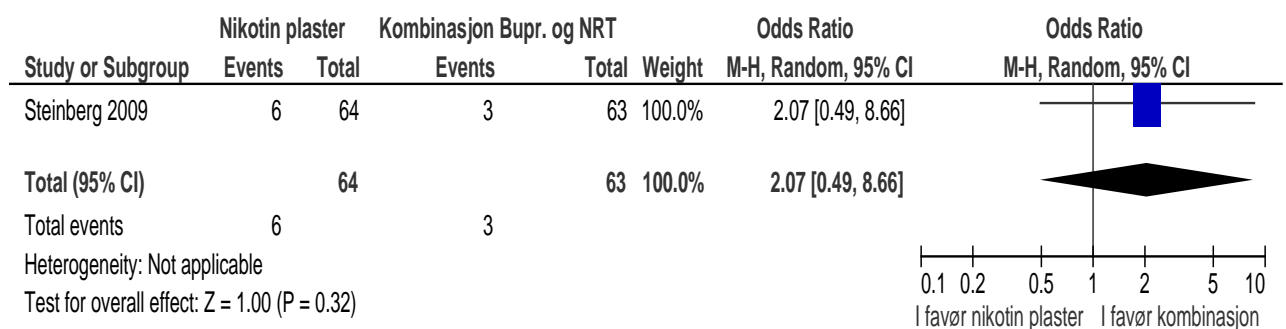
Figur 103 Unnormale drømmer



Figur 104 Tretthet

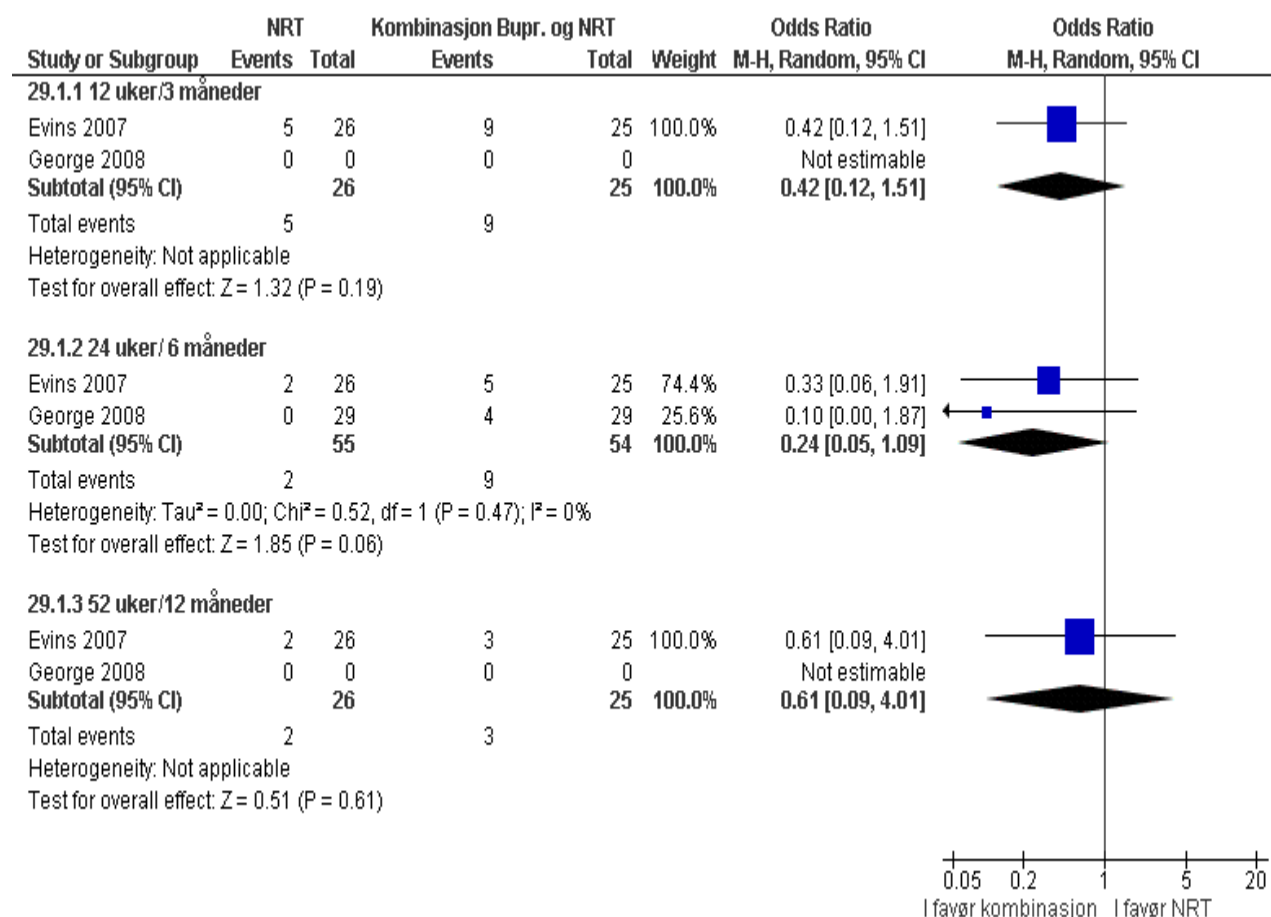


Figur 105 Angst

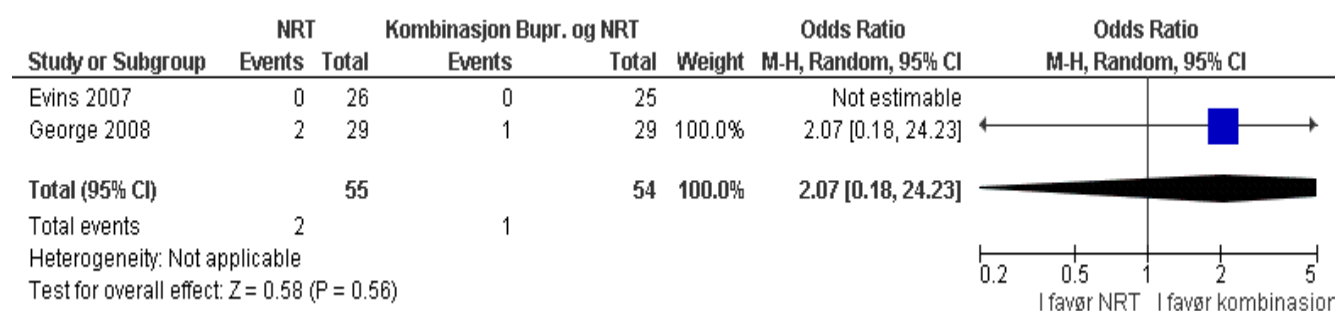


Figur 106 Svimmelhet

Nikotinplaster sammenlignet med bupropion og nikotinplaster for personer med schizofreni

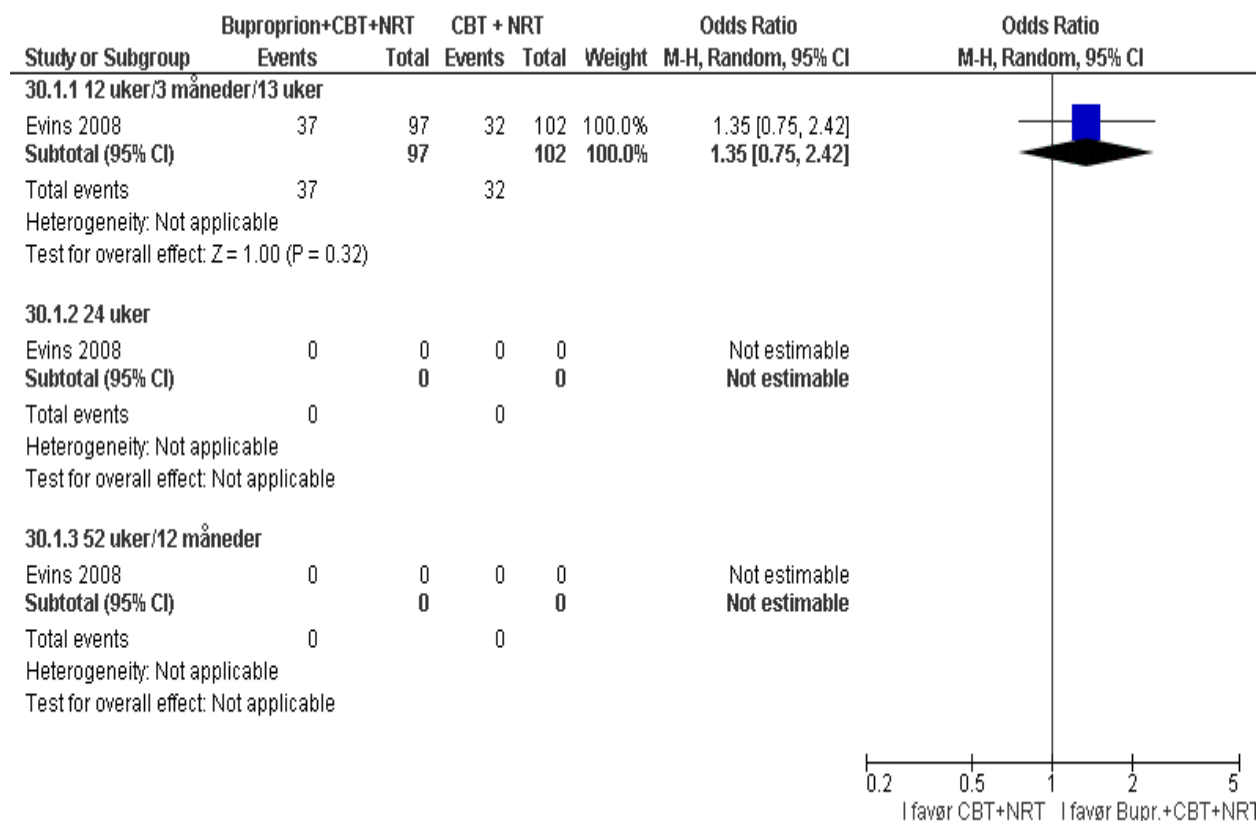


Figur 107 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)



Figur 108 Alvorlige bivirkninger

Bupropion i tillegg til nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi og sammenlignet med nikotinplaster og kognitiv adferdsterapi for voksne med unipolar depressiv lidelse



Figur 109 Røykfrihet (7 dagers punktprevalens)

Key Messages (in English)

Smoking is a risk factor for several diseases, including cancer, respiratory diseases and cardiovascular diseases. In Norway, about 21 % of the population smoke. There are two main types of smoking cessation programmes; counselling and drug assisted treatment. The two approaches can also be combined. This project is focused drug assisted treatment only. There are two drugs on the Norwegian market for use in smoking cessation; varenicline (Champix® or Chantix®) and bupropion (Zyban®). In addition there are several options for nicotine replacement therapy.

We have summarized the available research on the efficacy and safety of drugs for smoking cessation. We have considered comparisons between different drugs and between drugs and placebo. The review is intended to be used as part of the documentation basis for new national practice guidelines for smoking cessation in primary care.

We have summarized results from three high quality systematic reviews and 26 randomized controlled trials. Our endpoint was smoking cessation (measured as 7-day point prevalence or continuous abstinence) after 12, 24 and 52 weeks and side effects (serious adverse events, nausea, weight gain, insomnia, headache, abnormal dreams, fatigue, psychiatric symptoms, anxiety and dizziness).

Conclusion:

- Drugs for smoking cessation probably improve smoking cessation after 52 weeks compared with placebo.
- Varenicline will improve smoking cessation after 52 weeks compared to bupropion.
- We are uncertain whether there is any difference between different nicotine replacement therapies in terms of achieved smoking cessation.
- Combined use of two nicotine replacement products may improve smoking cessation than use of one product.
- Drugs seem to lead to more side effects than placebo.
- The documentation is too insufficient for us to determine if the drugs cause serious side effects.

What kind of report is this?

Review

This report includes:

- Three high quality systematic reviews
- 26 RCTs

Not included:

- Systematic reviews and RCTs that did not fulfill the inclusion criteria

Who produced it?

- The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services on assignment from the Norwegian Directorate of Health

When was it written?

Latest search for studies:
May 2009.

Executive summary (in English)

Drugs for smoking cessation

BACKGROUND

Smoking is a risk factor for several diseases, including cancer, respiratory diseases and cardiovascular diseases. In Norway, about 21 % of the population smoke. There are two main types of smoking cessation programmes; counselling and drug assisted treatment. The two approaches can also be combined. There are two drugs on the Norwegian market for use in smoking cessation; varenicline (Champix® or Chantix®) and bupropion (Zyban®). In addition there are several options for nicotine replacement therapy.

On assignment from the Norwegian Directorate of Health, we have summarized the available research on the efficacy and safety of drugs for smoking cessation. We have considered comparisons between different drugs and between drugs and placebo. This systematic review is intended to be used as part of the documentation for new national guidelines for smoking cessation in primary care.

METHOD

We searched for systematic reviews in relevant bibliographic databases in May 2009. The search was limited to the period from January 01, 2007 to May 14, 2009. In addition we systematically searched for randomized controlled trials (RCT) in the period from January 01, 1995 to April 28, 2009. Pharmaceutical companies, who market the relevant drugs in Norway, were asked to submit literature relevant to our objective. Two people went through all the titles and abstracts and selected articles independent of each other. We ordered the relevant systematic reviews and primary articles in full text, quality assessed them by the checklists, compiled the results and graded the overall documentation.

We summarized the results for efficacy and safety of the drugs for the following outcomes:

- Smoking cessation at 12, 24 and 52 weeks (measured as 7 days point-prevalence and/or continuous abstinence)
- Serious side effects (such as death, hospitalisation, disability, cancer, emotional liability, chest pain)
- Side effects (nausea, weight gain, insomnia, headache, abnormal dreams, fatigue, psychiatric symptoms (such as fear, anxiety, depression), dizziness)

The analysis of the drugs compared with placebo, were taken from the included systematic overviews. We performed separate analysis for drugs compared with each other based on results from the randomized controlled studies.

The population was people who smoke, and we also conducted separate analyses for adolescents and for people with various diseases.

RESULTS

The literature search for systematic reviews identified 62 references. Three of the references fulfilled the inclusion criteria and are included in the report. The literature search for randomized controlled trials identified 1932 references. Twenty-two of the references fulfilled the inclusion criteria and are included in the report. We included two studies from the documentation that we received from the pharmaceutical companies. Furthermore, we found two studies when reviewing the systematic reviews so that the total number of included randomized controlled trials was 26.

Drugs for smoking cessation versus placebo:

Smoking cessation after 24 to 52 weeks:

- Nicotine replacement therapy probably will improve smoking cessation after 24 to 52 weeks compared with placebo.
- Bupropion probably will improve smoking cessation after 24 til 52 weeks compared with placebo.
- Varenicline will improve smoking cessation after 24 to 52 weeks compared with placebo.

Side effects:

- The systematic reviews suggest that there are more side effects associated with drugs than with placebo. It is not clarified whether drugs cause serious adverse events.

Drugs for smoking cessation directly compared with each other:

Smoking cessation after 52 weeks:

- The documentation is too insufficient for us to determine if whether there are differences between bupropion and nicotine replacement therapies.
- Varenicline probably will improve smoking cessation compared with nicotine patch.
- Varenicline will improve smoking cessation compared with bupropion.

Side effects:

- Bupropion may give lower weight gain than nicotine replacement therapy, it is perhaps fewer who experience abnormal dreams, but there might be more people who experience insomnia.
- Varenicline may lead to more nausea, fatigue and dizziness than nicotine patch.
- Varenicline causes less insomnia and probably more weight gain than bupropion, and probably to more nausea. It is perhaps little or no difference when it comes to headaches, fatigue, anxiety and dizziness

Nicotine replacement therapy compared with each other

Smoking cessation after 52 weeks:

- Only for nicotine patch compared to nicotine patch combined with nicotine spray did we find statistical significant results in favour of the combination after one year. Other comparisons show no statistically significant differences after one year, or it lacks documentation for our endpoint in the studies. For some comparisons, we did not find studies.

Side effects:

- The documentation of side effects is insufficient. Weight gain was the side effect that the majority of studies have reported, but the results show that there might be little or no difference between the different nicotine replacement therapies.

DISCUSSION

Although the effect estimates for smoking cessation shows that all drugs are effective it is important to note that approximately 10% of the participants have stopped smoking after 1 year using placebo, while approximately 16%, 18% and 26% have stopped smoking by using nicotine replacement therapy, bupropion and varenicline. This means that about 80% still smoke even after using drugs for smoking cessation.

Drugs seem to give more side effects than placebo. However, the documentation for the side effects is of consistently low or very low quality, which makes the effect estimates uncertain. It can also be difficult to determine whether side effects are a consequence of the drugs or a consequence of loss of nicotine (physical dependence). There is a need for registration of side effects to intercept rare adverse events. If the drugs give a similar effect and side effect profile, will the choice of drug depend on the price, the smokers' preferences for prescription versus non-prescription drugs and what drugs they might have tried earlier. It should also be examined if drugs for smoking cessation are more effective than e.g. exercise and therapy.

CONCLUSION

Drugs for smoking cessation probably improve smoking cessation after 52 weeks compared with placebo.

- Varenicline will improve smoking cessation after 52 weeks compared to bupropion.
- We are uncertain whether there is any difference between different nicotine replacement therapies in terms of achieved smoking cessation.
- Combined use of two nicotine replacement products may improve smoking cessation than use of one product.
- Drugs seem to lead to more side effects than placebo.
- The documentation is too insufficient for us to determine if the drugs cause serious side effects.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no