

# Tobaksepidemin: epidemiologi, etiologi och behandling

TELLERVO KORHONEN, TARU KINNUNEN OCH JAAKKO KAPRIO

Den finländska tobakslagen från 2010 är en av de första i världen som har som mål att utrota tobaksbruket och inte bara att minska skadeverkningarna. För att uppnå ett nästan tobaksfritt samhälle fram till 2040 måste tobaksbruket minska drastiskt. Trots den uppmuntrande trenden med minskat tobaksbruk i höginkomstländer, röker fortfarande en fjärdedel av de finländska männen och nästa en femtedel av kvinnorna. Tobaksberoende definieras som en allvarlig kronisk sjukdom i de finländska rekommendationerna för god medicinsk praxis och de internationella sjukdomsklassificeringarna. Rökstopp är en effektiv metod för att förhindra tobaksrelaterade sjukdomar. Behandling av nikotin- och tobaksberoende ger de bästa resultaten om farmakologiska metoder och beteendearterad rådgivning kombineras. Men inte ens de mest effektiva rökstoppinterventionerna åstadkommer långvarig avhållsamhet hos mer än 25 procent. För att behandla tobaksberoende effektivt måste det ses som en kronisk, återkommande sjukdom, och man måste använda liknande behandlingskoncept som vid hypertoni eller diabetes.

## Inledning

Världshälsoorganisationen WHO framhåller att tobak är den dödsorsak i världen som bäst går att förebygga (1). Det uppskattas att tobak under detta århundrade medverkar till en miljard dödsfall i världen; tobak är en riskfaktor för sex

av de åtta ledande dödsorsakerna (2). Varannan rökare kommer att dö av en tobaksrelaterad sjukdom, och rökares förväntade livslängd är åtta till tio år kortare än icke-rökares (3).

Trots den uppmuntrande trenden med minskat tobaksbruk i de flesta höginkomst-

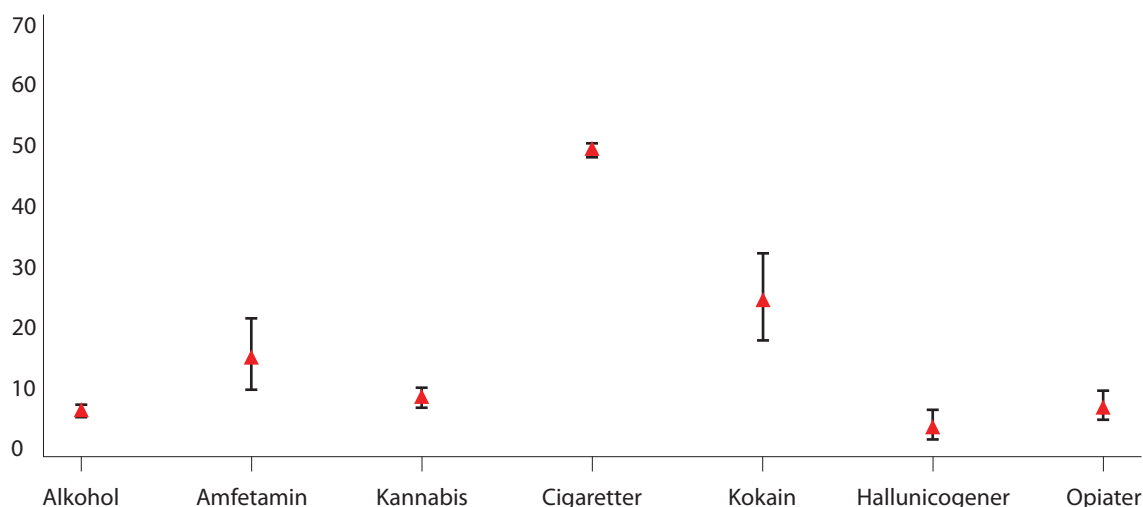
## FÖRFATTARNA

FD, docent **Tellervo Korhonen** verkar vid Institutet för hälsa och välfärd vid Helsingfors universitet sedan 2005 där hon tidigare varit seniorforskare. Före det var hon post doktorand vid Harvard University i gruppen för terapi mot tobaksberoende. Hon studerade vid Helsingfors universitet, doktorerade vid Kuopio universitet och fick sin docentur vid Helsingfors universitet 2009.

FD **Taru Kinnunen** är biträdande professor vid Harvard University, Faculty of Medicine i Boston sedan 1999. Hon förestår avdelningen för klinisk och translationell forskning vid Department of Oral Health Policy och leder The Tobacco Dependence Treatment and Research Programmet i Harvard School of Medicine. Hon tog sin examen i psykologi vid Jyväskylä universitet och sin magister

examen och doktorerade i experimentell hälsopsykologi vid Northeastern University i Boston, USA.

MD och FD **Jaakko Kaprio** är Finlands första professor i genetisk epidemiologi vid Helsingfors universitet. Han verkar som deltids forskarprofessor vid Institutet för hälsa och välfärd (THL), under åren 2004–2009 ledde han institutionen för folkhälsovetenskap vid Helsingfors universitet. Åren 2007–2011 var han ledare för Finlands akademis toppenhet för folksjukdomarnas genetik och tilldelades Maud Kuistiala priset år 2008. Han är hedersdoktor vid medicinska fakulteten vid University of Southern Denmark och medlem i Finlands vetenskapsakademi sedan 2009. Åren 2011–2012 European Chapter President för Society for Research on Nicotine and Tobacco.



Figur 1: Andelen (med 95 procents konfidensintervall) personer med beroende bland vuxna (18 eller äldre) som under det senaste året har använt beroendeframkallande substanser. Beroendet definierades enligt kriterierna i DSM-IV (5).

länderna röker fortfarande en fjärdedel av de finländska männen och nästan en femtedel av kvinnorna. Medan trenden för män har gått stadigt nedåt, har man inte kunnat observera någon klar minskning av rökningprevalensen hos kvinnor. WHO har föreslagit sex evidensbaserade metoder för att få bukt med tobaksepidemin: 1) övervaka tobaksbruket och preventionstaktiken, 2) skydda människor från tobaksrök, 3) erbjuda hjälp med att sluta använda tobak, 4) varna för farorna med tobak, 5) genomdriva förbud mot tobaksreklam, marknadsföring och sponsring; 6) höja tobaksskatterna.

Det att rökningen inte avtar lika mycket som tidigare bland den finländska befolkningen innebär att det vid sidan av dessa etablerade kontrollmetoder skyndsamt behövs nya åtgärder för att minska tobakens hälsobörda. Effertz och Mann (4) uppskattar att tobak är det som mest bidrar till kostnaderna för hjärnsjukdomar i Europa. Användning av tobak och nikotin står för 23 procent av alla kostnader för dessa sjukdomar. De sociala och ekonomiska kostnaderna för samhället är alltså enorma. För att omedelbart och effektivt minska denna hälsobörda måste vi bättre kunna förstå tobaksberoendets komplexitet, och vi måste utveckla mer effektiva behandlingar och metoder för att nå ut på fältet med behandlingarna.

Hur viktig tobaksepidemin är globalt sett understryks av att den är föremål för det första juridiskt bindande internationella hälsoavtalet, Framework Convention on Tobacco Control. För att möta den tobaksrelaterade

hälsobördan och den världsomfattande tobaksepidemin godkände Finlands riksdag den nya tobakslagen 2010. Lagen är en av de första i världen som har som mål att utrota tobaksbruket och inte bara minska skadeverkingarna. För att uppnå ett nästan tobaksfritt samhälle fram till 2040 måste tobaksbruket minska drastiskt.

Medan den totala prevalensen för tobaksbruk har minskat i höginkomstländer, inklusive Finland, är den fortfarande oproportionellt hög bland personer med komorbida tillstånd såsom alkoholberoende och psykiatriska sjukdomar, och också hos personer med lägre utbildning. Dessutom är andelen tobaksberoende bland dem som använder tobak mycket större än för alla andra vanliga beroendeframkallande substanser. Nyligen uppskattades andelen beroende bland dem som använde substanser av olika slag i ett stort material (43 000) i USA (5). Som man ser i figuren är minst hälften av cigarettroarna beroende när man använder ett enskilt beroendemått, med mycket lägre andelar för andra substanser. Om man mäter flera beroenden ökar andelen. Man blir alltså snabbt beroende av tobak – beroendet blir uppenbart hos ungdomar kort efter att de har börjat röka och innan de röker dagligen. Detta visar hur beroendeframkallande tobak är.

Slutmålet ett tobaksfritt Finland kräver politisk vilja, ändrad taktik och intensiv behandling av tobaksberoende, men det behövs också mer forskning för att vi ska förstå individuella egenskaper och faktorer som förutsäger rökdebut och rökstopp. Detta omfattar

---

grundforskning och tillämpad forskning om biologiska, genetiska och psykosociala faktorer. Dessutom måste man vidga synsättet på tobaksbruk som riskfaktor för kända tillstånd, bland annat de flesta cancersjukdomar, hjärt- och kärlsjukdomar och kronisk obstruktiv lungsjukdom, till andra områden, exempelvis psykiska sjukdomar. Hög rökingsprevalens och kraftigt beroende hos personer med psykiska sjukdomar har i första hand ansetts vara en följd av den psykiska sjukdomen. Färska rön tyder dock på att rökning också är en etiologisk faktor vid flera vanliga psykiska sjukdomar. Epidemiologin för detta samband och de underliggande mekanismerna är mindre kända än rökningens bevisade inverkan på somatiska tillstånd (6). Med tanke på den stora sjukdomsördan av komorbida psykiska sjukdomar och tobaksberoende bör det fästas större vikt vid detta komplexa fenomen.

Denna översikt diskuterar den genetiska grunden för tobaks- och nikotinberoende, diagnostik av tobaksberoende och avslutningsvis nya trender inom behandlingen av tobaksberoende.

### **Nikotinberoendets genetiska epidemiologi**

Forskningen har en viss uppfattning om biologin bakom nikotin- och alkoholberoende (7), men deras molekylärgenetik vet man fortfarande mycket litet om. Vi kan utgå från att det finns gener för en allmän benägenhet, i likhet med de som ligger bakom beteendestörningar och substansberoende, och gener som reglerar metabolismen för nikotin, alkohol och andra droger. Effekten av gener för substansspecifika receptorer och metabolism har karaktäriserats bäst, men sammantaget står dessa individuella gener bara för en liten del av den genetiska variation som kan antas existera utifrån familje-, tvilling- och adoptionsstudier, i typiska fall mellan 40 och 60 procent (8).

Många gener har implicerats i en rad studier, men studierna har oftast varit relativt små och de har inte upprepats. År 2008 rapporterade tre associationsstudier omfattande hela genomet (GWA) (9–11) variation i regioner av 15q24 och 15q25 som innehöll gener för nikotinacetylkolinreceptorer ( $\alpha 5/\alpha 3/\beta 4$ ), vilka bidrog till risken för lungcancer och var kraftigt kopplade till omfattningen av rökning och nikotinberoende. Denna variant kodar för en icke-synonym variant som ändrar funktionen hos nikotinreceptorn  $\alpha 5$  (12). Denna kromosomregion har eventuellt

också ett samband med alkoholberoende och besläktade fenotyper. I maj 2010 publicerade Nature Genetics tre artiklar (13–15) med metaanalyser av GWA-studier om rökrelaterade fenotyper. De tre konsortierna hade begränsad täckning av rökingsrelaterade fenotyper (rökdebut, debutålder, rökningens omfattning och rökstopp). Trots en sammanlagd sampelstorlek på mer än 140 000 personer uppnådde bara en handfull loci signifikans över hela genomet, med flera nikotinreceptorgener i främsta rummet, men också en region nära CYP2A6 som kodar för ett enzym som metaboliserar nikotin till kotinin. BDNF, en gen som har samband med många neuropsykiatriska sjukdomar, var också kopplad till rökdebut. Med beaktande av att GWA-eran fortfarande är ung och att sekvenseringsstudier ännu inte har tagit sig an området, kan vi förvänta oss fler genetiska upptäckter.

### **Bedömning av tobaksberoende**

Nikotinberoende definieras som fysiskt beroende av nikotin, orsakat av neurobiologiska förändringar i hjärnan som följd av kronisk exponering. Beroendet leder till abstinenssymtom om nikotinbruket avbryts, som när man slutar röka (16). De finländska rekommendationerna för god medicinsk praxis (3) talar om tobaksberoende, ett mer invecklat fenomen som också omfattar betingning på tobaksrelaterade stimuli i omgivningen, som sociala situationer och stress (17). Tobaksberoende är dessutom resultatet av vanemässig inlärning som följd av dagliga rutiner som upprepas på samma sätt i årtal (18). Den största orsaken till tobaksberoende är trots allt nikotinet neurobiologiska effekter på hjärnan (19). Nikotinberoende utvecklas inom ett par månader av dagligt rökande, visserligen med stor individuell variation. När man röker en cigarett absorberas nikotinmolekylerna i lungorna och transporteras till hjärnan inom cirka tio sekunder (18). I hjärnan binds nikotinet till acetylkolinreceptorerna, varvid nikotinet stimulerar belöningsnervbanorna med dopamin som en viktig transmittor (7). Dessutom stimulerar nikotinet utsöndringen av acetylkolin och glutamat och modulerar andra transmittorsubstanser. Som ett resultat av nikotinexponering utlöses både kort- och långverkande neurobiologiska processer. Kortvariga förändringar kallas neuromodulation: aktivering av nervbanor och förändringar i transmittorsubstanserna, vilket upplevs som behagligt och belönande. Efter

---

långvarig nikotinxponering uppkommer det långvariga fysiologiska och strukturella förändringar. Detta kallas neuroadaption (20). Den grundläggande förändringen är att det utvecklas tolerans för större nikotindoser och abstinenssymtom om rökaren inte får sitt nikotin regelbundet (21).

Nikotinberoende utvecklas snabbt hos unga rökare, vars hjärnor fortfarande är känsliga för de skadliga effekterna av nikotin och andra toxiner i tobaksrök (22). Också sporadiskt rökande kan leda till beroende hos unga med särskild genetisk risk (23). Den unga hjärnan kan också vara känslig för andra toxiner i tobaksrök än nikotin. Djurstudier visar att acetaldehyd förstärker nikotinet beroendeframkallande potential hos unga men inte hos vuxna djur (19). När man jämför psykoaktiva substanser är det viktigt att inse att nikotin är lika beroendeframkallande som heroin (20). Det är därför föga överraskande att tobaksberoende betecknas som en kronisk sjukdom i den internationella sjukdomsklassificeringen ICD-10 med koderna F17.1, F17.2, F17.3, F17.8, F17.9 (24). Diagnosen nikotinberoende finns också i "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM), där kriterierna för nikotinberoende i DSM-IV är att det förekommer tre eller flera symptom av sju inom ett år (25). Bland personer i Finland som någon gång har rökt är den uppskattade prevalensen av nikotinberoende enligt DSM-IV ungefär 50 procent (26), det vill säga ungefär lika mycket som i den stora amerikanska studien som nämndes ovan.

I klinisk verksamhet kan nikotinberoende bedömas med enklare metoder. Den mest använda är "Fagerström Test for Nicotine Dependence" (FTND) (27) och den kortare versionen "Heaviness of Smoking Index" (HSI), som har två frågor (antal rökta cigaretter per dag och hur snart efter uppvaknandet på morgonen man röker den första cigaretten) (28). Diagnosen enligt DSM-IV mäter i första hand förlorad kontroll av rökbetendet, medan FTND mäter fysiskt beroende (29). Mätning av kolmonoxid i utandningsluften (30) plus kotinin och andra nikotinmetaboliter i blod, urin eller saliv är väl beprövade tester för tobaks- eller nikotinberoende (31). Om en läkare med tidsbrist bara hinner använda ett enda, mycket snabbt test för nikotinberoende, är det allra viktigast att fråga hur snart efter uppvaknandet patienten röker den första cigaretten: de som röker sin första cigarett inom femton minuter ska anses vara nikotinberoende.

## Behandling av tobaksberoende

Rökstopp är en effektiv metod för att förhindra tobaksrelaterade sjukdomar. Inte ens de mest effektiva rökstoppinterventionerna åstadkommer dock långvarig avhållsamhet hos mer än 25 procent. Dessutom nås många rökare inte av information om rökstopp. Medan rökingsprevalensen allt som allt håller på att minska, stiger andelen inbitna rökare – sådana som har flera misslyckade försök att sluta bakom sig. Tobaksbruk hänger också allt mer samman med psykiska sjukdomar och beroendesjukdomar samt med lägre utbildning. Inbitna rökare dricker ofta mycket eller så är de alkoholberoende.

För att behandla tobaksberoende effektivt måste det ses som en kronisk, återkommande sjukdom, och man måste använda liknande behandlingskoncept som vid hypertoni eller diabetes. Finland uppdaterade sina rekommendationer för god medicinsk praxis om tobaksberoende och anknytande behandling i januari 2012 (3). Riktlinjerna erbjuder en evidensbaserad ram för att uppmuntra hälsovårdspersonal att fråga varje patient om tobaksanvändning (också rökfri tobak) och erbjuda antingen förebyggande eller terapeutiska åtgärder. Läkaren gör ofta bara en bedömning och diskuterar indikationer för läkemedelsbehandling, men det är också mycket viktigt att tipsa patienten om webbaserade resurser och rökstoppgrupper eller att hänvisa till mer intensiv beteendearterad terapi.

Vägen till bestående tobaksfrihet kan byggas upp enligt följande tidsram: först måste rökaren vara motiverad att sluta röka och sedan förbereda sig för en utsedd rökstoppdag. Perioden före rökstoppet pågår några veckor. Den egentliga stopprocessen omfattar att behandla abstinenssymtom och fortsatt motivera till att avstå från tobaksvaror. Den sista och svåraste delen är att upprätthålla full eller partiell abstinens och att förhindra återfall. Dessa faser för att bli kvitt tobaksberoende kan behöva upprepas flera gånger tills man uppnår bestående avhållsamhet. Det kan därför vara till hjälp under processen att ställa upp minde delmål, som att röka mindre (3, 32).

Behandling av nikotin- och tobaksberoende ger bäst resultat om farmakologiska metoder och beteendearterad terapi kombineras. Läkemedelsbehandlingarna baserar sig på beroendets neurobiologi. Nikotinsubstitutionsbehandlingar – plåster, tuggummi, inhalator, tablettor och mikrotablettor – inriktar sig på nikotinet direkta effekter. Bupropion påver-

kar dopamin och noradrenalin, och har alltså en bredare effekt på beroendet. Det nyaste tillskottet, vareniklin, är en partiell nikotinagonist som binder direkt till nikotinreceptorn och på så sätt minskar nikotinets belönande effekt (18). Alla dessa förstahandsläkemedel är mer eller mindre effektiva om de används på ett optimalt sätt (3, 33), men vareniklin verkar genomgående vara effektivare under stopprocessens alla faser (34).

Läkemedlen används inte alltid optimalt, vilket minskar deras effektivitet. Nikotin-substitutionsbehandlingar, som är receptfria, används ofta i mindre doser än vad som rekommenderas (35, 36). Kliniker bör betona vikten av effektiv användning (dos och behandlingslängd) av alla läkemedlen och de måste också tillräckligt ofta följa upp rökare som håller på att sluta. Speciellt viktig är uppföljning under rökstoppets första dagar och veckor (37).

Det bör noteras att läkemedelsbehandling och beteendeorienterad rådgivning förstärker varandras effekt. Rådgivningen gör läkemedelsbehandlingen mera framgångsrik, och ännu viktigare är det att läkemedelsbehandling ökar genomslagskraften för rådgivningsmetoder, till exempel stoppgrupper och telefonlinjer, med upp till 70 procent (33).

### Slutsatser

1. Tobaksberoende betraktas som en allvarlig kronisk sjukdom i de finländska rekommendationerna för god medicinsk praxis och i flera internationella sjukdomsklassificeringar.
2. Nikotinberoende är den främsta orsaken till regelbundet tobaksbruk, och oförmåga att sluta röka är det viktigaste symtomet på beroendet.

3. Genetiska faktorer spelar en framträdande roll vid tobaksberoende och rökstopp, och de förklarar en del av de individuella skillnaderna i hur svårt det är att sluta röka. Den underliggande genetiska arkitekturen är dåligt känd.
4. Tobaks- och nikotinberoende är allvarliga tillstånd, på samma sätt som alkohol- och opioidberoende. Nikotin är den mest potenta beroendeframkallande substansen; det finns bevis för att nikotin är mer beroendeframkallande än kokain.
5. Läkemedelsbehandling är viktig för framgångsrikt rökstopp hos rökare som är nikotin- eller tobaksberoende, och gör också terapeutiska behandlingar mer effektiva.

**Tellervo Korhonen**  
Hjelt-institutet  
Helsingfors universitet  
PB 41  
00014 Helsingfors  
tellervo.korhonen@helsinki.fi

**Taru Kinnunen**  
Harvard University  
Faculty of Medicine  
Research and Education Building  
188 Longwood Avenue  
Boston, MA 02115  
taru\_kinnunen@hms.harvard.edu

**Jaakko Kaprio**  
Hjelt-institutet  
Helsingfors universitet  
PB 41  
00014 Helsingfors  
jaakko.kaprio@helsinki.fi

## Summary

### ***The tobacco epidemic: epidemiology, etiology, and treatment***

*The new Finnish Tobacco Act launched in 2010 is among the first in the world to state the goal of eliminating tobacco use rather than only minimizing its harm. For achievement of a virtually tobacco-free society by 2040, the prevalence of smoking must drop dramatically. Despite the encouraging downward trend in tobacco use in high-income countries, more than a quarter of Finnish men and almost a fifth of women continue to smoke. Tobacco dependence is recognized as a serious chronic disease in the Finnish Current Care Guidelines and in the international disease classifications. Smoking cessation is an effective method for prevention of tobacco-related diseases. Treatment of nicotine and tobacco dependence is most successful if pharmacological and behavioral counseling are combined. However, even the most effective cessation interventions currently achieve long-term abstinence of only about 25%. In order for it to be effectively treated, tobacco dependence must be viewed as a chronic relapsing condition requiring treatment concepts similar to those applied to hypertension or diabetes.*

---

## Referenser

1. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2009. 2009.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
3. Duodecim. Tupakkariippuvuus ja tupakasta vieroitus. Duodecim 2012. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/hoi40020> (kontrollerad i september 2012).
4. Effertz T, Mann K. The burden and cost of disorders of the brain in Europe with the inclusion of harmful alcohol use and nicotine addiction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012 Aug 14.
5. Moss HB, Chen CM, Yi HY. Measures of substance consumption among substance users, DSM-IV abusers, and those with DSM-IV dependence disorders in a nationally representative sample. *J Stud Alcohol Drugs* 2012;73:820–828.
6. Munafò MR, Araya R. Cigarette smoking and depression: a question of causation. *Br J Psychiatry* 2010;196:425–426.
7. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295–2303.
8. Ho MK, Goldman D, Heinz A, Kaprio J, Kreek MJ, Li MD, et al. Breaking barriers in the genomics and pharmacogenetics of drug addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:779–791.
9. Berrettini W, Yuan X, Tozzi F, Song K, Francks C, Chilcoat H, et al. Alpha-5/alpha-3 nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking. *Mol Psychiatry* 2008;13:368–373.
10. Weiss RB, Baker TB, Cannon DS, von Niederhäusern A, Dunn DM, Matsunami N, et al. A candidate gene approach identifies the CHRNA5-A3-B4 region as a risk factor for age-dependent nicotine addiction. *PLoS Genet* 2008;4:e1000125.
11. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 2008;452:638–642.
12. Berrettini WH, Doyle GA. The CHRNA5-A3-B4 gene cluster in nicotine addiction. *Mol Psychiatry* 2012;17:856–866.
13. Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:441–447.
14. Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, Pillai SG, Muglia P, Middleton L, et al. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat Genet* 2010;42:436–440.
15. Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, Vink JM, Amin N, Geller F, et al. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet* 2010;42:448–453.
16. West R. *Theory of Addiction*. Oxford UK: Blackwell Publishing; 2006.
17. Hausteil KO. *Tobacco or health? Physiological and social damages caused by tobacco smoking*. 1st ed. Berlin, Germany: Springer; 2003.
18. Mustonen T. *The neurobiology of nicotine addiction*. Duodecim 2004;120:145–152.
19. National Institute on Drug Abuse. *Tobacco Addiction*. NIH Publication Number 09-4342 ed.: National Institute of Health; 2009.
20. Royal College of Physicians of London. *Nicotine Addiction in Britain*. London, UK: Royal College of Physicians of London; 2000.
21. World Health Organization. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence*. Geneva: World Health Organization; 2004.
22. National Institute on Drug Abuse. *Drugs, brain and behavior: The science of addiction*. : National Institute of Health; 2010.
23. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K, O'Loughlin J, Pbert L, Ockene JK, et al. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: the Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youth-2 study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:704–710.
24. Världshälsoorganisationen WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, online version*. 2007; tillgänglig på: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> Kontrollerad i juli 2007.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
26. Broms U, Wedenoja J, Largeau MR, Korhonen T, Pitkaniemi J, Keskitalo-Vuokko K, et al. Analysis of Detailed Phenotype Profiles Reveals CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 Gene Cluster Association With Several Nicotine Dependence Traits. *Nicotine Tob Res* 2012 Jan 12.
27. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119–27.
28. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict* 1989;84:791–799.
29. Haddock CK, Lando H, Klesges RC, Talcott GW, Renaud EA. A study of the psychometric and predictive properties of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence in a population of young smokers. *Nicotine Tob Res* 1999;59–66.
30. Berlin I, Radzins A, Henningfield JE, Moolchan ET. Correlates of expired air carbon monoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine. *Nicotine Tob Res* 2001;3:325–331.
31. Bernert JT, Jacob P, 3rd, Holiday DB, Benowitz NL, Sosnoff CS, Doig MV, et al. Interlaboratory comparability of serum cotinine measurements at smoker and nonsmoker concentration levels: a round-robin study. *Nicotine Tob Res* 2009;11:1458–66.
32. Joseph AM, Fu SS, Lindgren B, Rothman AJ, Kodl M, Lando H, et al. Chronic disease management for tobacco dependence: a randomized, controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1894–1900.
33. Fiore M.C., Jaén CR, Baker TB, et al. *Treating tobacco use and dependence: 2008 update*. Rockville.: Department of Health and Human Services. U.S. Public Health Services; 2008.
34. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: A systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med* 2012 Aug 6.
35. Fiore MC, Baker TB. *Clinical practice. Treating smokers in the health care setting*. *N Engl J Med* 2011;365:1222–31.
36. Shiffman S, Sweeney CT, Ferguson SG, Sembower MA, Gitchell JG. Relationship between adherence to daily nicotine patch use and treatment efficacy: secondary analysis of a 10-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial simulating over-the-counter use in adult smokers. *Clin Ther* 2008;30:1852–58.
37. Garvey AJ, Kalman D, Hoskinson RA, Jr, Kinnunen T, Wadler BM, Thomson CC, et al. Front-loaded versus weekly counseling for treatment of tobacco addiction. *Nicotine Tob Res* 2012;14:578–585.