

# Il fumo di sigaretta, un fattore di rischio maggiore per la popolazione HIV-positiva: strategie di intervento.

## Cigarette smoking, a major risk for HIV-positive population: intervention strategies.

Giuseppe Vittorio De Socio<sup>1</sup>, Marco dell'Omo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinica di Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; Italy.

<sup>2</sup> Medicina del Lavoro, Malattie Respiratorie e Tossicologia Professionali ed Ambientali di Perugia, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Perugia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia; Italy

### Riassunto

L'abitudine al fumo di sigaretta, un fattore di rischio maggiore sia per le patologie cardiovascolari che per neoplasie dell'apparato respiratorio, è molto diffusa tra i soggetti HIV-positivi, con una prevalenza compresa tra il 40% e il 75%. Le linee guida della società europea dell'AIDS (EACS) raccomandano fortemente di effettuare interventi per modificare gli stili di vita e per abolire l'uso del fumo di sigaretta.

Gli interventi proposti per la popolazione HIV-positiva non differiscono sostanzialmente da quelli per la popolazione generale. I trattamenti di provata efficacia sono sia di tipo farmacologico che non farmacologico; questi ultimi possono essere suddivisi in rapporto alla loro durata in "brevi" (della durata di 3-10 minuti), praticabili in qualunque ambulatorio, ed "intensivi", generalmente riservati a centri specialistici. L'efficacia del trattamento è maggiore se sono utilizzate congiuntamente terapie farmacologiche ed interventi non farmacologici - comportamentali e motivazionali.

I pazienti HIV-positivi rappresentano un target di intervento ideale per l'elevata prevalenza attesa di fumatori, per l'eccesso di mortalità cardiovascolare e di patologie broncopulmonari e per la frequenza di accesso alle strutture sanitarie. Gli interventi per la riduzione dell'abitudine tabagica tra gli HIV-positivi rappresentano una nuova importante sfida per gli infettivologi.

### Abstract

*Smoking habit, a major risk factor for both cardiovascular diseases and respiratory malignancies, is very common among HIV-positive subjects, with a prevalence ranging between 40% and 75%. The European AIDS Society (EACS) guidelines strongly advise interventions to change lifestyles and to stop cigarette smoking.*

*The interventions proposed for the HIV-positive population is not different from those for the general population. The proven treatments are both pharmacological and non pharmacological; the latter can be subdivided according to their duration in "short" (lasting 3-10 minutes), feasible at any clinic, and "intensive", usually performed in specialized centers. The effectiveness of these treatments are increased if combined: drug therapies and non-drug interventions - behavioral and motivational.*

*The HIV-positive patients are an ideal intervention target for the high prevalence of smoking habits, for the excess cardiovascular mortality and bronchopulmonary diseases and for the frequency of access to health facilities. Interventions addressed at the reduction of smoking habits among HIV-positive represent a new major challenge for the infectious disease specialist.*

### Autore per la corrispondenza:

**Giuseppe V. L. De Socio**  
Clinica di Malattie Infettive  
Azienda Ospedaliero  
Universitaria di Perugia  
Piazzale Menghini 1, 06129  
Perugia, Italy  
[giuseppedesocio@yahoo.it](mailto:giuseppedesocio@yahoo.it)

### Keywords:

smoking habits, HIV, cardiovascular diseases, tabacco

### Potenziati conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2016; 1(4): 67-72

DOI: 10.19198/JHA31417

### Introduzione

La terapia antiretrovirale (ART) ha modificato radicalmente la prognosi della malattia da HIV. Dati recenti in Italia mostrano che l'attesa di vita dei pazienti HIV infetti in trattamento efficace ha raggiunto quasi quella della popolazione generale (1). Le malattie cardiovascolari e quelle neoplastiche di-

ventano di conseguenza importanti anche nei soggetti HIV-positivi. L'eccesso di mortalità per le malattie cardiovascolari osservato nella popolazione HIV infetta è in parte attribuibile sia al virus HIV stesso (2,3) che ai farmaci antiretrovirali (4,5); tali fattori si aggiungono a quelli tradizionali, propri della popolazione generale, che purtroppo sono ben rappre-

sentati nella popolazione HIV (6). Tra le neoplasie non AIDS definenti, il cancro del polmone ha un'incidenza superiore nei pazienti HIV-positivi rispetto alla popolazione generale (7). Recenti osservazioni mostrano inoltre un'elevata diffusione di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) tra i soggetti con HIV (8).

L'abitudine al fumo di sigaretta, un fattore di rischio maggiore sia per le patologie cardiovascolari che per neoplasie polmonari e la BPCO, è molto diffusa tra i soggetti HIV-positivi, con una prevalenza compresa tra il 40% e il 75%, nettamente superiore rispetto a quella della popolazione generale (9). Gli interventi per la riduzione del fumo di sigaretta hanno importanti e ben documentate ricadute sulla salute pubblica (10). Nella gestione dei pazienti HIV-positivi, un'attenzione crescente è stata posta a questo problema anche in Italia (11). Le linee guida della società europea dell'AIDS (EACS) raccomandano di eseguire interventi per modificare gli stili di vita e per favorire la cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta (12). Non è ben noto però il ruolo e l'efficacia di specifici interventi destinati a questa popolazione per ridurre e/o interrompere l'abitudine al fumo di tabacco. Di seguito sono descritte alcune strategie d'intervento per contrastare l'abitudine al fumo nella popolazione HIV-positiva.

### **Gli interventi ambulatoriali per favorire l'interruzione dell'abitudine tabagica**

L'efficacia di interventi per il trattamento del tabagismo è stata valutata da migliaia di studi svolti su popolazioni di soggetti sani; i loro risultati sono stati oggetto di revisioni sistematiche della letteratura ed hanno consentito ad autorevoli istituzioni sanitarie di elaborare linee guida per il trattamento del tabagismo (13-16). I trattamenti di provata efficacia sono sia di tipo farmacologico sia di tipo non farmacologico; questi ultimi possono essere suddivisi in rapporto alla loro durata in "brevi" (3'-10') e "intensivi". L'efficacia del trattamento è stata maggiore se venivano utilizzate congiuntamente terapie farmacologiche ed interventi non farmacologici, comportamentali e motivazionali (interventi combinati) (13). L'elevata prevalenza di fumatori tra i soggetti affetti da infezione da HIV e le gravi conseguenze del fumo sulla loro salute evidenziano l'importanza di offrire estensivamente trattamenti di provata efficacia per aiutare quanti desiderano smettere di fumare. Peraltro, gli studi sull'efficacia dei trattamenti per la cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco in questa particolare popolazione sono poco numerosi e

presentano frequentemente dei limiti metodologici (17,18). Una recente revisione Cochrane, di 14 studi su soggetti HIV-positivi, non ha consentito di identificare interventi combinati in grado di aumentare con certezza l'astinenza dal fumo, sia a breve che a lungo termine. Ciò nonostante, gli Autori hanno concluso che è opportuno offrire trattamenti per favorire la cessazione del fumo a tali pazienti, in considerazione dei benefici per la salute che derivano da sospensioni anche temporanee (19).

In attesa di nuove e sostanziali evidenze scientifiche, di elevata qualità metodologica e che considerino adeguatamente le caratteristiche e gli specifici bisogni dei soggetti con infezione da HIV, è stato consigliato di proporre loro trattamenti combinati (17).

### **La terapia farmacologica per il tabagismo**

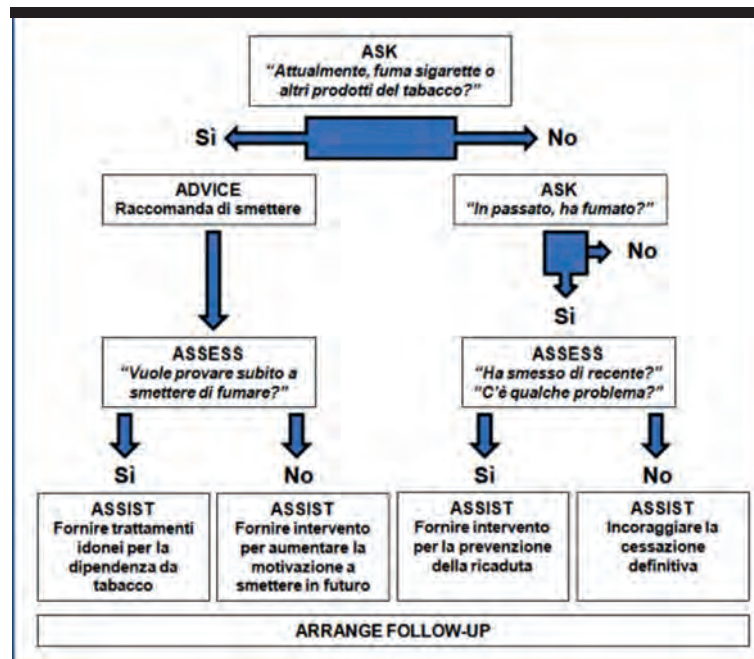
Tra le terapie farmacologiche di prima scelta per il trattamento del tabagismo figurano quelle sostitutive della nicotina (nicotine replacement therapy, NRT) e quelle con bupropione a lento rilascio e con vareniclina.

I farmaci contenenti nicotina (cerotti, "inalatore", gomme, compresse sublinguali) permettono al fumatore di assumere la nicotina di cui ha bisogno per non incorrere nella sindrome d'astinenza. La NRT ha aumentato del 50-70% rispetto al placebo la percentuale degli astinenti a lungo termine nella popolazione generale, indipendentemente dalla forma farmaceutica utilizzata; inoltre, l'impiego simultaneo di diversi preparati nicotinici (ad esempio, cerotto ed inalatore) si è rivelato più efficace rispetto all'uso di un singolo farmaco (16). La posologia della NRT deve essere personalizzata in base al numero delle sigarette fumate al dì, al grado di dipendenza dalla nicotina ad altri fattori individuali ed alla forma farmaceutica utilizzata per la terapia. La cessazione dell'abitudine al fumo avviene di solito contestualmente all'inizio della terapia sostitutiva. Per quanto riguarda l'uso dei cerotti contenenti nicotina, alcuni Autori hanno suggerito l'utilità di un pre-trattamento per 2-3 settimane prima della definitiva cessazione dell'abitudine o di trattamenti più prolungati (fino a 6 mesi) per ridurre il consumo di tabacco nei fumatori che non desiderano smettere (20,21). Gli effetti collaterali più comuni consistono in nausea e in reazioni irritative locali (cutanee in seguito all'uso di cerotti; al cavo orale ed alla faringe con gli altri prodotti).

Il bupropione (o anfebutamone) a lento rilascio è un farmaco in grado di inibire l'uptake neuronale

della dopamina e della noradrenalina e di bloccare i recettori colinergici nicotinici. Utilizzato dapprima come antidepressivo, si è poi rivelato in grado di attenuare gli effetti della nicotina ed è stato approvato per il trattamento del tabagismo. È tipicamente assunto per os alla dose di 150 mg al giorno per i primi 6 giorni e di 150 mg due volte al giorno nelle successive 6 settimane. Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono secchezza delle fauci, insonnia, reazioni allergiche, disturbi dell'umore e comportamentali. Il bupropione determina inoltre un abbassamento della soglia convulsivante e per tale motivo è controindicato in pazienti a rischio di convulsioni (il rischio di convulsioni in corso di terapia con bupropione è pari a circa lo 0,1%) (13). Alcuni farmaci antiretrovirali possono interferire con il metabolismo epatico e la farmacocinetica del bupropione. In uno studio su volontari sani, l'assunzione di ritonavir (4 dosi da 200 mg in 2 giorni) provocava una modesta riduzione della biodisponibilità del bupropione (assunto in singola dose); posologie più elevate di ritonavir (600 mg bid) o la contemporanea somministrazione di lopinavir e ritonavir (400 mg e 100 mg) hanno invece determinato un consistente riduzione delle concentrazioni del bupropione (18).

La vareniclina agisce sia come antagonista competitivo che come agonista parziale a livello dei recettori colinergici nicotinici cerebrali, riducendo il desiderio di fumare e i sintomi di astinenza da nicotina. Viene usualmente somministrata alla dose di 0,5 mg per i primi 3 giorni, di 0,5 mg 2 volte al giorno nei successivi 4 giorni e quindi di 1 mg 2 volte al giorno per le successive 11 settimane (13). Sia assumendo la vareniclina che il bupropione è opportuno scegliere il giorno in cui interrompere l'abitudine al fumo nel corso della seconda settimana di terapia. Nei soggetti sani, la vareniclina è risultata più efficace rispetto alla NRT ed al bupropione, oltre che al placebo, nel favorire la cessazione del fumo. La vareniclina si è rivelata efficace nel favorire l'astensione dal fumo anche in pazienti con infezione da HIV (22). Gli effetti collaterali più comunemente riportati tra i pazienti affetti da HIV sono simili a quelli noti in soggetti sani e consistono in nausea, disturbi intestinali (stipsi), insonnia e alterazioni dell'attività onirica (sogni vividi) e dell'umore (22). Alcuni Autori hanno segnalato casi di alterazioni dell'ideazione, anche a contenuto suicidario. Tuttavia, in un recente ampio trial clinico randomizzato in doppio cieco, effetti collaterali severi di tipo neuropsichiatrico non sono insorti più frequentemente tra i pazienti (con e senza malattie psichiatriche) trattati con vareniclina



**Figura 1.** Intervento clinico breve per la cessazione dell'abitudine al fumo di tabacco: il metodo delle 5 A (adattato da: Fiore et al., 2008 (13)).

o bupropione rispetto a quelli trattati con nicotina o con un placebo (23). E' stato consigliato di non somministrare la vareniclina ed il bupropione a soggetti HIV-positivi in terapia con Efavirenz, a causa della possibile insorgenza di effetti collaterali neuropsichiatrici (24). E' stata inoltre espressa preoccupazione per potenziali gravi effetti collaterali cardiovascolari della vareniclina (morte improvvisa, scompenso cardiaco congestizio, aritmie); ciò potrebbe essere particolarmente rilevante per i pazienti con infezione da HIV, il cui rischio cardiovascolare è risultato elevato rispetto a quello della popolazione generale (25). Peraltro, uno studio su oltre 17.900 fumatori che avevano iniziato ad assumere la vareniclina non ha rivelato un eccesso di seri eventi cardiovascolari rispetto a quelli insorti in un analogo numero di soggetti che assumevano bupropione (26). La citisina è una molecola di origine naturale, estratta dai semi del *Cytisus laborinum* (maggicciondolo). Possiede proprietà farmacologiche simili a quelle della vareniclina (agonista parziale a livello dei recettori colinergici nicotinici) e alcuni studi hanno dimostrato la sua efficacia nel trattamento dell'abitudine al fumo. Inoltre, il suo rapporto costo:efficacia è relativamente basso (27).

## Gli interventi non farmacologici per il tabagismo

Per quanto attiene gli interventi non farmacologici, quelli definiti “brevi” dovrebbero essere forniti dallo specialista infettivologo, nonché da infermieri ed altri operatori sanitari coinvolti nell’assistenza dei pazienti con infezione da HIV, ad ogni fumatore nel corso di ciascuna visita, a prescindere dalla possibilità di poter poi fornire un intervento di maggior durata (intensivo) (12). Tra i diversi tipi di interventi brevi valutati in adeguati trial clinici, quello maggiormente validato è definito delle “5A” (13). Esso consta infatti di 5 azioni, da attuare in una sequenza prestabilita, ciascuna delle quali è indicata da un verbo che, nella lingua inglese, inizia con la lettera A (vedi figura 1); sinteticamente, esse sono:

**1. Ask** – Chiedere: domandare a ciascun paziente se fuma, a che età ha iniziato ed il consumo giornaliero di sigarette; se il paziente è un ex-fumatore, chiedere a che età ha smesso. Le informazioni raccolte devono essere trascritte nella cartella sanitaria ben

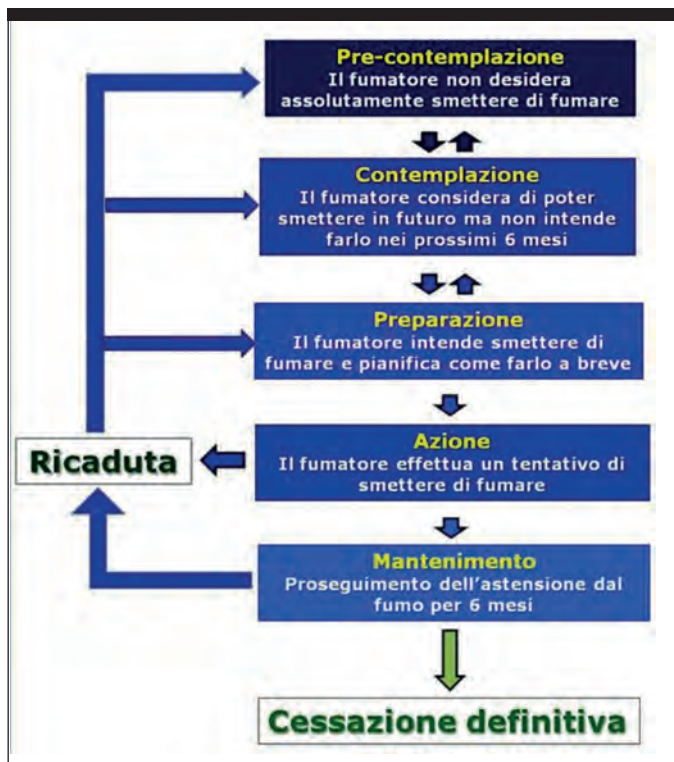


Figura 2. Gli stadi del cambiamento secondo il modello transteoretico (Prochaska e Velicer, 1997 (28))

in evidenza, al pari di altri importanti parametri clinici (ad esempio la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa ed il peso).

**2. Advice** – Consigliare: raccomandare ad ogni fumatore, in modo chiaro, deciso e personalizzato, di smettere di fumare. Il consiglio dovrebbe essere personalizzato, ad esempio fornendo informazioni sui rischi aggiuntivi per la salute, derivanti dalle interazioni tra fumo di tabacco e le terapie antiretrovirali e sui benefici conseguenti alla cessazione del fumo.

**3. Assess** – Valutare: valutare l’interesse a smettere di fumare con domande quali “Ha mai provato a smettere di fumare?” e successivamente “E’ interessato a fare un tentativo di smettere adesso?”. E’ importante, al contempo, dichiarare la propria capacità e disponibilità a fornire un’utile assistenza all’eventuale tentativo di cessazione.

**4. Assist** – Assistere: fornire assistenza ai pazienti che intendono provare subito a smettere, indicando loro, a seconda dei casi, strategie comportamentali ovvero di rivolgersi al proprio medico di medicina generale o a strutture specialistiche presenti sul territorio (“Centri anti-fumo”). Può essere utile anche fornire materiale di self-help, possibilmente personalizzato per i soggetti con infezione da HIV. Il medico competente, nel caso in cui abbia un’adeguata formazione sui trattamenti farmacologici per la disassuefazione dal tabagismo, potrebbe anche prescrivere un’idonea terapia di supporto (ad esempio, NRT). Infine, è opportuno effettuare un breve colloquio motivazionale con quei fumatori che non intendono smettere subito, in modo da aiutarli ad essere maggiormente consapevoli dei potenziali benefici della cessazione e di stimolarli a farlo in futuro. Il colloquio dovrà essere condotto dal sanitario tenendo in considerazione lo “stadio del cambiamento” (28) in cui si trova il paziente (vedi figura 2).

**5. Arrange** - Programmare il follow-up: concordare incontri o contatti telefonici circa una settimana dopo la data di cessazione del fumo e, più dilazionati, nel corso dei mesi successivi per essere informati sull’andamento del tentativo di disassuefazione, per esaminare eventuali problemi (ad esempio, effetti collaterali della terapia

farmacologica, desiderio di fumare, aumento ponderale) e per incoraggiare ulteriormente il paziente alla cessazione definitiva dell'abitudine al fumo.

### Gli interventi di secondo livello presso centri specialistici

Gli interventi clinici intensivi, di durata superiore a 10', sono tipicamente articolati in una serie di incontri con i fumatori svolti presso Centri specialistici di secondo livello (cosiddetti "Centri anti-fumo"). Tali interventi possono essere riservati a quei fumatori che nel corso di un intervento breve manifestino l'interesse e la disponibilità a smettere di fumare, ma gradiscono essere supportati nel tentativo da uno specialista. La loro efficacia è risultata superiore rispetto a quella degli interventi brevi, in particolare, per i trattamenti individuali che siano articolati in almeno 4 sessioni e per gli interventi rivolti a gruppi di fumatori (13). Nel corso delle visite:

- si utilizzano tecniche cognitivo-comportamentali e di colloquio motivazionale per indurre una maggiore consapevolezza in merito alla scelta di cessare l'abitudine al fumo, per sostenere l'auto-efficacia, per concordare un programma per smettere di fumare e per imparare a superare le difficoltà (ad esempio, sintomi di astinenza);
- viene solitamente valutato il grado di dipendenza da nicotina utilizzando il test di Fagerström (29) (vedi tabella 1) e misurate le concentrazioni di monossido di carbonio nell'aria espirata;
- se ritenuto opportuno, può essere prescritta una terapia farmacologica di supporto;
- si valutano la riuscita del tentativo di cessazione, i problemi incontrati, i benefici percepiti.

Una recente revisione Cochrane ha esaminato 12 studi nei quali erano stati utilizzati mezzi tecnologici (in particolare, messaggistica mediante telefonia mobile) per indurre pazienti HIV-positivi a cessare l'abitudine al fumo. I risultati sembrano dimostrare l'efficacia di tali interventi nell'indurre l'astensione a

Domande	Risposte	Punti
Dopo quanto tempo dal risveglio accende la prima sigaretta?	entro 5 minuti	3
	entro 6-30 minuti	2
	entro 31-60 minuti	1
	dopo 60 minuti	0
Fa fatica a non fumare in luoghi in cui è proibito (cinema, chiesa, mezzi pubblici, etc.)?	Si	1
	No	0
A quale sigaretta le costa di più rinunciare?	la prima del mattino	1
	una qualsiasi delle altre	0
Quante sigarette fuma al giorno?	meno di 10	0
	11-20	1
	21-30	2
	più di 30	3
Fuma più frequentemente durante la prima ora dal risveglio che durante il resto del giorno?	Si	1
	No	0
Fuma anche quando è così malato da passare a letto la maggior parte del giorno?	Si	1
	No	0
<b>Punteggio totale</b>		

Punteggio totale	Livello di dipendenza da nicotina
0 - 2	Molto basso
3 - 4	Basso
5	Medio
6 - 7	Alto
8 - 10	Molto alto

**Tabella 1.** Test di Fagerström per la dipendenza da nicotina (Heatherton et al., 1991 (29)).

6 mesi, quanto meno nei Paesi industrializzati in cui sono attive politiche di controllo del tabacco (30).

### Conclusioni

Gli interventi volti a favorire l'interruzione dell'abitudine al fumo di sigaretta tra i pazienti HIV-positivi sono sicuramente prioritari. I pazienti HIV rappresentano un target di intervento ideale per diversi motivi: per l'elevata prevalenza attesa di fumatori, per l'eccesso di mortalità cardiovascolare e di patologie broncopolmonari legate alla coesistenza di molteplici fattori sfavorevoli e per la frequenza di accesso alle strutture sanitarie. E' una sfida nuova aperta ai centri di malattie infettive che negli anni hanno affrontato diverse problematiche emerse nella popolazione HIV-positiva. ■

#### BIBLIOGRAFIA

1. Guaraldi G, Cossarizza A, Franceschi C et al. *Life Expectancy in the Immune Recovery Era: The Evolving Scenario of the HIV Epidemic in Northern Italy.* J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 65: 175-81.
2. Schillaci G, De Socio GV, Pucci G, et al. *Aortic stiffness in untreated adult patients with human immunodeficiency virus infection.* Hypertension 2008; 52: 308-13.
3. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A et al. *Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis.* AIDS 2009; 23: 1059-67.
4. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction.* N Engl J Med 2003; 349: 1993-2003.

5. Schillaci G, De Socio GV, Pirro M, et al. *Impact of treatment with protease inhibitors on aortic stiffness in adult patients with human immunodeficiency virus infection.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2381-85.
6. De Socio GV, Martinelli L, Morosi S, *Is estimated cardiovascular risk higher in HIV-infected patients than in the general population?* *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 805-12.
7. Hou W, Fu J, Ge Y, Du J, Hua S. *Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients.* *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1781-94.
8. Drummond MB, Kirk GD. *HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician.* *Lancet Respir Med* 2014; 2: 583-92.
9. Moscou-Jackson G, Commodore-Mensah Y, Farley J, Di Giacomo M. *Smoking-cessation interventions in people living with HIV infection: a systematic review.* *J Assoc Nurses AIDS Care* 2014; 25: 32-45.
10. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, Richiardi L. *Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction.* *Eur Heart J* 2006; 27: 2468-72.
11. De Socio GV, Parruti G, Ricci E, et al; CISAI study group. *Decreasing cardiovascular risk in HIV infection between 2005 and 2011.* *AIDS* 2014; 28: 609-12.
12. EACS Guidelines. Version 8.1 October 2016. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf).
13. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB et al. *Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guidelines.* Rockville, MD: U.S Department of Health and Human Services. Public Health Services, May 2008.
14. Lancaster T, Stead LF. *Individual behavioral counseling for smoking cessation.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001292.
15. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. *Physician advice for smoking cessation.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD000165.
16. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. *Nicotine replacement therapy for smoking cessation.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14; 11: CD000146.
17. Kariuki W, Manuel JI, Kariuki N, Tuchman E, O'Neal J, Lalanne GA. *HIV and smoking: associated risks and prevention strategies.* *HIV AIDS (Auckl)* 2016; 8: 17-36.
18. Ledgerwood DM, Yskes R. *Smoking Cessation for People Living With HIV/AIDS: A Literature Review and Synthesis.* *Nicotine Tob Res.* 2016 May 31. pii: ntw126. (Epub ahead of print)
19. Pool ER, Dogar O, Lindsay RP, Weatherburn P, Siddiqi K. *Interventions for tobacco use cessation in people living with HIV and AIDS.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 13: CD011120.
20. Schnoll RA, Patterson F, Wileyto EP, et al. *Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial.* *Ann Intern Med* 2010; 152: 144-51.
21. Bullen C, Howe C, Lin RB, et al. *Pre-cessation nicotine replacement therapy: pragmatic randomized trial.* *Addiction* 2010; 105: 1474-83.
22. Cui Q, Robinson L, Elston D, et al. *Safety and tolerability of varenicline tartrate (Champix®)/Chantix®) for smoking cessation in HIV-infected subjects: a pilot open-label study.* *AIDS Patient Care STDs* 2012; 26: 12-9.
23. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. *Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial.* *Lancet* 2016; 387: 2507-20.
24. Kwong J, Bouchard-Miller K. *Smoking cessation for persons living with HIV: A review of currently available interventions.* *J Assoc Nurses AIDS Care* 2010; 21: 3-10.
25. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. *Cardiovascular disease risk factors in HIV patients—association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study.* *AIDS* 2003; 17: 1179-93.
26. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. *Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study.* *BMJ* 2012; 345: e7176.
27. Leaviss J, Sullivan W, Ren S, et al. *What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation.* *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-120.
28. Prochaska JO, Velicer WF. *The transtheoretical model of health behavior change.* *Am J Health Promot* 1997; 12: 38-48.
29. Heatherington TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. *The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire.* *Br J Addict* 1991; 86: 1119-27.
30. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y. *Mobile phone-based interventions for smoking cessation.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD006611. doi: 10.1002/14651858.CD006611.pub4