

Fumo di tabacco e cure palliative nelle patologie polmonari

Tobacco Smoking and Palliative Care in Pulmonary Diseases

Antonella Serafini, Paola Martucci, Salvatore Cardellicchio, Rosastella Principe, Alessandro Zanforlin

Riassunto

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), il tumore polmonare, l'asma e la tubercolosi polmonare sono malattie comuni causate o peggiorate dal fumo di tabacco. L'integrazione tra cure palliative precoci e trattamento farmacologico e non, ovvero la *simultaneous care*, consiste nel prendersi cura contemporaneamente del paziente, inteso come persona con bisogno di salute, e della famiglia in collaborazione con gli specialisti di cure palliative e il Medico di Medicina Generale (MMG), dalla diagnosi e durante tutto il decorso della malattia. I pazienti affetti da malattie respiratorie hanno un bisogno maggiore e più forte di smettere di fumare, quindi i sanitari devono promuovere la disassuefazione tabagica motivandoli e fornendo un trattamento finalizzato e integrato nella gestione della patologia, con riferimento a precise linee guida. La motivazione è fondamentale poiché la cessazione tabagica è un intervento sotto la decisione diretta del paziente e deve essere iniziata e condotta con empatia, evitando scetticismi e dubbi perché il fumatore-paziente può assumere un atteggiamento nichilista. L'approccio alla dipendenza tabagica deve costituire parte integrante del processo di cure. In questa prospettiva, viene configurato un approccio palliativo precoce in cui è presente un'identificazione dei bisogni psicologici della persona a cui è stata diagnosticata una malattia cronica (neoplastica e non) e allo stesso tempo è promossa non solo la consapevolezza della malattia ma anche quella relativa al fumo di tabacco come fattore interferente nei processi di cura. È ora riconosciuto che la nicotina interferisce nelle chemioterapie inibendo l'apoptosi indotta da cisplatino, gemcitabina e taxolo, usati per trattare il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), dimezza l'emivita dell'erlotinib, può indurre proliferazione cellulare e angiogenesi. Farmaci quali pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab che mirano a bloccare il ligando PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1) mostrano una minore efficacia durante il trattamento se persiste l'abitudine al fumo di tabacco. Inoltre, la nicotina interferisce anche nella radioterapia. Gli idrocarburi aromatici prodotti dalla combustione del tabacco interagiscono con il citocromo P450 e sono quindi in grado di alterare l'azione di molti farmaci (teofillina, warfarin, propranololo, clopidogrel, clozapina e olanzapina). Un'adeguata formazione sulla interferenza del fumo di tabacco nei processi di cura deve pertanto essere parte integrante della presa in carico precoce del paziente in *simultaneous care*.

Parole chiave: Cure palliative precoci, farmaci, interferenza fumo di tabacco.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer, asthma and pulmonary tuberculosis are common diseases caused or worsened by tobacco smoke. The integration between early palliative care and pharmacological treatment and nonpharmacological, or Simultaneous Care, consists in taking care of the patient, looked at as a person in need of health, and of his/her family in collaboration with palliative care specialists and general practitioner (GP), from the diagnosis throughout the course of the disease. Patients with respiratory diseases have a greater and stronger need to stop smoking, so healthcare professionals must promote smoking cessation by motivating them and providing targeted and integrated treatment in the management of the pathology, referring to precise Guidelines. Motivation is fundamental because smoking cessation is an intervention that needs the commitment of the patient and must be started and conducted with empathy, avoiding skepticism and doubts because the smoker-patient can take a nihilistic attitude. The approach to smoking addiction must be an integral part of the treatment process. In this perspective an early

palliative approach targets an identification of the psychological needs of the person who has been diagnosed with a chronic disease (neoplastic and non-neoplastic). At the same time also the awareness that tobacco smoke is an interfering factor in the treatment processes is targeted. It is now recognized that nicotine interferes in chemotherapies because it inhibits cisplatin, gemcitabine and taxol-induced apoptosis, which are used to treat non-small cell lung cancer (NSCLC)]. Moreover, it halves the half-life of erlotinib and can induce cell proliferation and angiogenesis. Drugs such as pembrolizumab, nivolumab or atezolizumab that block the ligand PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1), show less effectiveness during the treatment if the habit of tobacco smoke persists. In addition, nicotine also interferes with radiotherapy. The aromatic hydrocarbons produced by tobacco combustion interact with cytochrome P450 and are therefore able to alter the pharmacological action of many drugs (theophylline, warfarin, propranolol, clopidogrel, clozapine and olanzapine). Adequate training on tobacco smoke interference in treatment processes must therefore be an integral part of the patient's early care in Simultaneous Care.

Keywords: Early palliative care, drugs, tobacco smoke interference.

Introduzione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), il tumore polmonare, l'asma bronchiale e la tubercolosi polmonare sono malattie comuni causate o peggiorate dal fumo di tabacco [1]. Il ruolo importante che riveste il consumo di tabacco in queste malattie comporta una doverosa attenzione al tabagismo nel radicale cambiamento culturale cui stiamo assistendo in merito al concetto di cure palliative nel contesto delle patologie croniche, ovvero la *simultaneous care*: prendersi cura contemporaneamente del paziente, inteso come persona con bisogno di salute, e della famiglia in collaborazione con gli specialisti di cure palliative e il Medico di Medicina Generale (MMG), dalla diagnosi e durante tutto il decorso della malattia. I pazienti affetti da malattie respiratorie hanno un bisogno maggiore e più forte di smettere di fumare, quindi i sanitari devono promuovere la disassuefazione tabagica in tutti i fumatori, motivandoli e fornendo un trattamento finalizzato e integrato nella gestione della patologia. Le terapie devono includere il trattamento farmacologico (cioè la terapia sostitutiva della nicotina, il bupropione o la vareniclina) combinato con il supporto comportamentale. I sanitari dovrebbero ricevere una formazione che permetta loro di avere la conoscenza, gli atteggiamenti e le competenze necessarie per eseguire questi interventi o per fare riferimento a uno specialista competente [2]. Se il futuro della medicina è sempre

più legato alla tecnologia, altrettanto è considerata essenziale una adeguata consapevolezza di malattia da parte del paziente e del suo nucleo familiare per meglio aderire al processo di cure. In questo percorso l'attenzione al tabagismo è fondamentale sia per un *input* positivo trasmesso al paziente sia per una reale efficacia delle cure stesse. Nonostante il numero crescente di studi controllati randomizzati che suggeriscono trattamenti intensivi di cessazione del fumo in persone con malattie polmonari, molti pazienti non ricevono consigli specifici sui benefici o sui trattamenti intensivi dedicati e pertanto continuano a fumare [3]. La presa in carico palliativa secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità deve costituire un approccio patrimonio di tutti i sanitari, dal MMG agli specialisti d'organo: tutti devono esprimere una *basic palliative care* [4]. La declinazione del *simultaneous care* pertanto comprende anche il trattamento del tabagismo, in considerazione dell'impatto sulla salute respiratoria da parte del fumo di tabacco e sulla sua interferenza nei processi di cura. L'integrazione delle cure palliative precoci nel processo gestionale delle malattie respiratorie croniche è oggetto di sempre maggiore attenzione ma non è ancora uniformata: la motivazione principale è data dal fatto che le malattie non neoplastiche (BPCO, fibrosi polmonare, asma bronchiale) non sono ancora considerate patologie serie, invalidanti e potenzialmente fatali [5].

Dipendenza tabagica all'atto della diagnosi di malattia respiratoria cronica

Molti pazienti all'atto della diagnosi di malattia respiratoria cronica (MCR) sono tabagisti e una certa percentuale lo rimane nonostante la malattia. Un report del 2011 negli U.S.A. sottolineava dati di prevalenza dell'abitudine tabagica pari al 19%: la frequenza di pazienti fumatori attivi al momento della diagnosi era riferita tra il 46 e il 75%, mentre la frequenza di fumatori attivi dopo la diagnosi era tra il 14 e il 58% [6]. Questi dati confermano che mentre la maggior parte dei fumatori è concorde sulla cessazione tabagica, pochissimi sono quelli che smetteranno senza alcun trattamento e soltanto il 14-49% raggiungerà l'astinenza a sei mesi di trattamento [7]. Pur non potendo avvalersi dei benefici a lungo termine che la disassuefazione tabagica comporta in tali patologie è mandatorio affrontare il tema del tabagismo in un paziente affetto da malattia respiratoria cronica evolutiva, in considerazione dell'interferenza del fumo di tabacco nel processo di cure. Il paziente fumatore affetto da neoplasia, per esempio, deve essere consapevole che l'uso di tabacco nei pazienti oncologici diminuisce l'efficacia del trattamento e la sopravvivenza perché la nicotina e i suoi metaboliti possono promuovere la crescita del tumore attraverso una maggiore proliferazione, angiogenesi, migrazione, invasione e

piteliale e stimolazione dei cicli autocrini associati alla crescita tumorale [8]. L'approccio alla dipendenza tabagica deve pertanto costituire parte integrante del processo di cure: in questa ottica si configura la presa in carico palliativa in cui vi è una identificazione precoce dei bisogni psicologici della persona che ha ricevuto la diagnosi di malattia cronica (neoplastica e non) e contemporaneamente è promossa la consapevolezza di malattia attraverso adeguata informazione sui sintomi, sul trattamento e sull'interferenza che il fumo di tabacco comporta sul processo di cure. L'informazione deve avvenire attraverso una comunicazione autorevole, senza perplessità sul processo di dissuefazione né da parte dei sanitari né da parte di famiglia e amici. La cessazione tabagica è un intervento sotto la diretta decisione del paziente e di fronte a scetticismo da parte di chi lo circonda, il paziente fumatore può assumere un atteggiamento nichilista [9].

Interferenze del fumo di tabacco nei processi di cura

Il fumo di tabacco contiene almeno 7.000 sostanze inalabili, tra cui idrocarburi aromatici policiclici, nicotina, monossido di carbonio e metalli pesanti, considerati potenti induttori enzimatici con una notevole influenza sull'efficacia e la tollerabilità di molti farmaci attraverso complesse interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche [10]. La nicotina può, inoltre, interferire nei processi di cura della malattia tumorale, sia diminuendo gli effetti antiproliferativi e pro-apoptotici esercitati dai chemioterapici su diverse linee cellulari neoplastiche sia aumentando la sopravvivenza delle cellule tumorali in corso di radioterapia [11]. La nicotina inibisce l'apoptosi indotta da cisplatino [12], gemcitabina e taxolo, usati per trattare il tumore polmonare non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC), riduce l'emivita mediana di erlotinib [13] e può indurre proliferazione cellulare e angiogenesi [14]. Le cellule tumorali

esprimono differenti siti recettoriali e negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi farmaci con la finalità di svolgere attività immunitaria bloccante tali siti. Tra questi anche pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab, rivolti a bloccare PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1) risultati particolarmente efficaci nel trattamento del NSCLC. Il fumo di tabacco durante l'immunoterapia può influenzare il risultato del trattamento: è stato documentato un miglior effetto di pembrolizumab tra gli ex fumatori rispetto ai fumatori. La cessazione dell'abitudine al fumo deve essere pertanto incoraggiata prima e durante l'immunoterapia [15]. A causa di una superiore affinità con il recettore, la nicotina può spostare l'acetilcolina dai recettori nicotinici acetilcolinici (nAChRs) espressi sulle cellule tumorali, stimolarli e portare all'attivazione di diversi segnali, come aumento di afflusso di Ca^{2+} e attivazione di calmodulina o varie chinasi (PI3K, Akt, MAPK, PKC); queste azioni si traducono in una diminuzione dell'apoptosi, e un aumento della proliferazione, dell'angiogenesi e della capacità di formare metastasi [12,14-15].

Circa le interferenze farmacologiche dei prodotti di combustione del tabacco merita menzione il notevole aumento di interesse nel mondo scientifico per gli isoenzimi del CYP450 per quanto riguarda il loro ruolo nelle interazioni farmacologiche, nella tossicità dei farmaci e nella formazione di metaboliti cancerogeni. Gli isoenzimi del CYP450 sono localizzati sulle membrane microsomiali del reticolo endoplasmatico liscio, principalmente a livello epatico e/o nei tessuti extraepatici, come il tratto gastrointestinale, reni, polmoni, pelle e sistema nervoso centrale (SNC). Negli ultimi anni sono stati identificati circa 30 CYP, sette dei quali svolgono un ruolo determinante nel metabolismo dei farmaci (CYP-1A2, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -3A4 e -2E1) [16]. Gli idrocarburi aromatici policiclici, prodotti di incompleta combustione del tabacco, sono alcuni dei principali carcinogeni polmonari presenti nel fumo di tabacco e sono an-

che potenti induttori degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), particolarmente del CYP1A1 e del CYP1A2. Il citocromo CYP1A2 o 1A2, uno dei membri della famiglia dei citocromi P-450, è un enzima del fegato altamente polimorfo ed è responsabile del metabolismo di circa il 5-10% dei farmaci attualmente in uso clinico. Proprio perché molti farmaci sono metabolizzati dal CYP1A2, il loro metabolismo può essere condizionato nei fumatori, con conseguente riduzione clinicamente significativa dell'effetto farmacologico: se un paziente inizia a fumare e sta assumendo un farmaco metabolizzato dal CYP1A2, potrebbe essere necessario aumentare la dose [17]. I composti nel fumo di tabacco inducono pertanto attivazione del citocromo P450 (CYP) responsabile del metabolismo di molti farmaci alterando il loro metabolismo [18]. Nel contesto del trattamento, la persistenza del tabagismo può influenzare la corretta determinazione della dose terapeutica iniziale di molti farmaci. Per i farmaci con un ristretto profilo terapeutico e con curva dose-risposta ripida si può verificare sia un sovradosaggio sia un'incapacità di mantenere l'efficacia terapeutica. L'effetto più significativo pare essere correlato con gli idrocarburi policiclici aromatici presenti nel fumo di tabacco, che sono responsabili dell'induzione accelerata di enzimi chiave come CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1 metabolizzanti i farmaci erlotinib, gemcitabina e taxani, con conseguente maggiore *clearance* del farmaco e minore tossicità. Il dosaggio dovrebbe essere diminuito immediatamente al momento in cui si smette di fumare. È stata proposta una riduzione giornaliera del dosaggio di circa il 10% fino al quarto giorno dopo aver smesso di fumare associata a un monitoraggio dell'effetto terapeutico del farmaco [19]. Tra i farmaci metabolizzati dal citocromo CYP1A2 ricordiamo la teofillina, il warfarin, il propranololo, il clopidogrel, la clozapina e la olanzapina [17]. In particolare, nei pazienti con BPCO o asma bronchiale il fumo di sigaretta riduce la risposta

terapeutica della teofillina, riducendone l'emivita del 58-100% e aumentandone la *clearance* totale del 63% a causa di un'alta metabolizzazione da parte del CYP1A2, e dei corticosteroidi inalati a causa di una ridotta sensibilizzazione dei recettori bronchiali. Inoltre, l'interazione tra le particelle micronizzate di beclometasone e le particelle del fumo di tabacco porterebbe alla formazione di particelle di dimensioni maggiori, in funzione della temperatura, carica elettrica e forma delle particelle, favorendo un'anomala distribuzione del farmaco, a discapito dell'efficacia della terapia stessa [20]. Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica le linee guida per la fornitura e l'uso in condizioni di sicurezza di apparecchiature per ossigenoterapia evidenziano come i possibili incidenti gravi causati dall'uso di ossigeno medicinale in ambiente domestico in pazienti in ossigenoterapia domiciliare siano causati dai pazienti fumatori [21]. Inoltre, l'aumento della carbossiemoglobina nel sangue dei tabagisti con conseguente ipossiemia [22] nei pazienti fumatori in ossigenoterapia domiciliare può comportare maggior consumo e maggiori costi. Non ultimo gli effetti sulla malattia tumorale sono aspetti importanti nella valutazione dei possibili effetti a lungo termine derivanti da altre modalità di somministrazione della nicotina, come le sigarette elettroniche e i prodotti per la terapia sostitutiva della nicotina, che hanno entrambi un potenziale uso per tutta la vita [11]. Il fumo di tabacco può essere inoltre responsabile di reazioni avverse in pazienti fumatori affetti da neoplasia e in terapia radiante: sono infatti segnalate gravi reazioni cutanee acute in donne sottoposte a radioterapia adiuvante (RT) per carcinoma mammario [23] per cui la cessazione tabagica è indicata come prioritaria (**Tabella 1**). Il confronto tra gli esiti clinici di un trattamento radiante per tumore testa e collo in un gruppo di pazienti tabagisti confrontato con gli esiti clinici in un gruppo di pazienti ex fumatori e che avevano interrotto la dipendenza tabagica prima della

Tabella 1 Interferenza del fumo di tabacco nei processi di cura.

Farmaco	Azione
Cisplatino, gemcitabina, etaxolo	Inibiscono l'apoptosi cellulare
Erlotinib	Dimezza l'emivita del farmaco per aumentata metabolizzazione nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP1A2
Pembrolizumab nivolumab atezolizumab	Interferiscono nel bloccare il ligando PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1)
Steroidi	Ridotta sensibilizzazione dei recettori bronchiali, formazione di particelle di dimensioni maggiori
Teofillina	Riduce l'emivita del farmaco per aumentata induzione dell'enzima CYP1A2
Warfarin, propanololo	Aumentano <i>clearance</i> del farmaco
Clopidogrel	Induce l'isoforma favorendo la conversione di clopidogrel nel metabolita attivo in particolare da CYP1A2 e CYP2B6
Clozapina, olanzapina	Aumentano il metabolismo per induzione dell'enzima CYP1A2
RADIOTERAPIA	Gravi reazioni cutanee acute in donne sottoposte a radioterapia adiuvante (RT) per carcinoma mammario
OSSIGENOTERAPIA	Possibilità di combustione, aumento COHb, aumentato consumo

radioterapia (in un *follow-up* medio di 49 mesi) ha dimostrato che i fumatori attivi hanno avuto una sopravvivenza globale a 5 anni significativamente inferiore (23% vs 55%), minor controllo locoregionale di malattia (58% vs 69%) e minor sopravvivenza libera da malattia (42% vs 65%) rispetto agli ex fumatori che avevano interrotto la terapia prima della radioterapia ($p < 0,05$ in tutti i casi). Sono in programma ulteriori studi che analizzino le ragioni biologiche e molecolari alla base di queste differenze [24].

Conclusioni

La diagnosi di tabagismo e il supporto per la cessazione e la prevenzione della recidiva devono basarsi su raccomandazioni e linee guida [25-27] e costituire parte integrante di un programma di cure delle cronicità respiratorie tutte, neoplastiche e non, in un'ottica sempre

più attuale di *simultaneous care*. In una relazione empatica operatore sanitario-paziente, quest'ultimo deve pertanto essere adeguatamente informato sulla possibilità che il fumo di tabacco modifichi l'attività e di conseguenza l'effetto curativo dei farmaci assunti o delle procedure terapeutiche non farmacologiche prospettate. Nella presa in carico palliativa la comunicazione e l'informazione costituiscono parte integrante del programma di cura. Il paziente deve essere consapevole che smettere di fumare, o anche astenersi dal farlo durante i trattamenti, può migliorare l'efficacia delle cure e, in caso di neoplasia, ridurre la probabilità di un secondo tumore primario e di recidiva della malattia. Gli sforzi mirati alla cessazione tabagica durante i trattamenti in corso di cronicità respiratorie, neoplastiche e non, costituiscono quindi parte integrante della presa in carico del paziente respiratorio

cronico, contribuendo al miglioramento della sua qualità di vita per riduzione delle riacutizzazioni acute e aumento dell'efficacia del trattamento [28].

[*Tabaccologia 2020; 4:24-29*]

Antonella Serafini

S.C. Pneumologia,
Ospedale Civile, Imperia,
✉ serafini.antonella@vodafone.it

Paola Martucci

U.O.C. di Pneumologia Interventistica,
A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

Salvatore Cardellicchio

Centro Antifumo, A.O.U. Careggi,
Firenze

Rosastella Principe

Centro per la prevenzione e terapia
del tabagismo, Azienda Ospedaliera
San Camillo Forlanini, Roma

Alessandro Zanforlin

Servizio Pneumologico Aziendale,
Azienda Sanitaria dell'Alto Adige,
Bolzano

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

- Jimenez-Ruif CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015; 46:61-79.
- Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratiou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390-417.
- Sobus SL, Warren GW. The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells. *Cancer* 2014;120:3617-26
- Gaertner J, Siemens W, Antes G, Meerpohl JJ, Xander C, Schwarzer G, et al. Specialist care palliative services for adults with advanced, incurable illness in hospital, hospice or community settings – protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2015;4:123.
- Iyer AS, Benzo RP, Bakitas MA. Easing the tension between palliative care and intensive care in chronic obstructive pulmonary disease. *J Palliat Care* 2018;33:123-4.
- Kim YJ, Dev R, Reddy A, Hui D, Tanco K, Park M, et al. Association between tobacco use, symptom expression, and alcohol and illicit drug use in advanced cancer patients. *JPSM* 2016;51:762-8.
- Sharma A, Brody AL. In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 192:145-71.
- Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013;12:1.
- Danson SJ, Rowland C, Rowe R, Ellis S, Crabtree C, Horsman JM, et al. The relationship between smoking and quality of life in advanced lung cancer patients: a prospective longitudinal study. *Support Care Cancer* 2016;24:1507-16.
- Condoluci A, Mazzara C, Zoccoli A, Pezzuto A, Tonini G. Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review. *Future Oncol* 2016;12:2149-61.
- Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review *Front Oncol* 2015;5:196.
- Zeng F, Cheng LY, Chen G, Zhang YK, Wang YK, Zhou SQ, et al. Nicotine inhibits cisplatin-induced apoptosis in NCI-H446 cells. *Medical Oncology* 2012;29:364-73.
- Jian-Feng L, Eppler SM, Wolf J, Hamilton M, Rakhit A, Bruno R, et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:136-45.
- Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, Decook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6332-7.
- Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open* 2018;3:e000406.
- Zagà V, Charilaos L. Influence of smoking on medication efficacy. *Future Medicine* 2013. <https://doi.org/10.2217/ebo.12.211>.
- Hodgson G. What are the clinically significant drug interactions with cigarette smoking? 23 March 2020. <https://www.sps.nhs.uk/articles/about-ukmi-medicines-qas/>.
- Kroon LA. Drug interactions and smoking: raising awareness for acute and critical care providers. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2006;18:53-62.
- Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:178-84.
- Zagà V, Charilaos L, Pozzi P, Boffi R. Influence of tobacco smoking on pharmacological medication. *Tabaccologia* 2013; 1:35-47.
- Federchimica, Assogastecnici Gruppo Gas Medicinali. Linee guida per la fornitura e l'uso in condizioni di sicurezza di apparecchiature per ossigenoterapia. Marzo 2006.
- Zagà V, Mura M, Invernizzi G. Monossido di Carbonio e fumo di tabacco. *Tabaccologia* 2007;4:27-33.
- Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast* 2013;22: 634-8.
- Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:414-9.
- European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP). 2018-Guidelines for treating tobacco dependence.
- Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76.
- US Department of Health and Human Services; 2008.
- Hochholzer W, Trenk D, Mega JL, Morath T, Stratz C, Valina CM, et al. Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. *Am Heart J* 2011;162: 518-26.