

Verso una terapia personalizzata nel trattamento del tabagismo

Gianfranco Puppo, Francesco Pistelli, Stefano Fogli, Romano Danesi, Laura Carrozzi

Il fumo di tabacco rappresenta la principale causa evitabile di morte. La maggior parte dei fumatori non riesce a smettere in modo autonomo e, anche con l'impiego di trattamenti integrati (counselling in associazione a farmaci di dimostrata efficacia, quali vareniclina, bupropione e sostituti nicotinici in varia combinazione), le percentuali di individui astinenti a 3, 6 o 12 mesi rimangono poco soddisfacenti (rispettivamente pari a 32%, 21% e 14%) [1]. Ad oggi non esistono chiare indicazioni né su quale farmaco debba essere considerato il gold standard, né quali tabagisti

possano beneficiare di uno specifico trattamento piuttosto che di un altro [2].

Nell'epoca della medicina di precisione, che prevede la conoscenza di dati genetici e clinici per personalizzare le terapie sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, l'efficacia della farmacoterapia nella disassuefazione tabagica potrebbe essere aumentata identificando a priori, per mezzo di biomarcatori affidabili e maneggevoli, quei soggetti con una maggiore probabilità di risposta ad uno specifico trattamento farmacologico. Tra i vari marcatori genetici, meta-

bolici e di imaging cerebrale proposti negli ultimi anni, per la cui trattazione si rimanda all'eccellente revisione di Micheal Mamoun e colleghi [3], la variabilità interindivi-



Towards a tailored therapy in smoking cessation

Gianfranco Puppo, Francesco Pistelli, Stefano Fogli, Romano Danesi, Laura Carrozzi

Tobacco smoking is the leading preventable cause of death. The majority of smokers are not able to stop smoking on their own, and even using integrated treatments (counselling in association with proven effective drugs, such as varenicline, bupropion and variously combined forms of nicotine replacement therapies) the percentage of abstinent smokers after 3, 6 or 12 months are not very satisfactory (respectively 32%, 21% and 14%) [1]. To date, there are no clear indications to which treatment should be considered as the golden standard, nor which kind of smokers may best take advantage of a specific treatment rather than an-

other one [2]. In the era of precision medicine, which requires the knowledge of genetic and clinical data in order to tailor treatments on the basis of patient characteristics, the efficacy of pharmacotherapy for tobacco cessation could be increased by *a priori* identification, by means of reliable and patient-friendly biomarkers, in smokers more likely to respond to a specific drug. Among various genetic, metabolic and brain-imaging markers proposed in the last few years, for which we refer to the excellent review of Michael Mamoun and colleagues [3], inter-individual variability in nicotine plasma levels seems to be a critical factor, being

involved in the development of tobacco addiction and in the subsequent determination of drug response. It is known that nicotine is metabolised to cotinine (COT) in the liver by the human cytochrome P450 isoform CYP2A6, which also convert COT into trans-3-hydroxycotinine (3HC). About 50% of metabolism variability of nicotine is heritable [4] and the genotype represents a fundamental feature for the individual differences. The *a priori* identification of individuals with different rates of nicotine metabolism may represent a useful strategy to predict the response to pharmacological treatment. Some studies, in fact, evidenced how

duale nei livelli plasmatici di nicotina sembra rappresentare un fattore critico, essendo coinvolta nello sviluppo della dipendenza tabagica e nella conseguente determinazione della risposta al trattamento farmacologico.

È noto che la nicotina è catabolizzata a cotinina (COT), nel fegato, dall'isoforma enzimatica CYP2A6, che ne catalizza anche la successiva conversione a trans-3-idrossicotinina (3HC). Circa il 50% della variabilità nel metabolismo della nicotina è ereditabile [4] e il genotipo rappresenta un fattore fondamentale alla base di differenze individuali. L'identificazione a priori di soggetti con diversa velocità di metabolizzazione della nicotina può rappresentare una strategia utile per predire la risposta al trattamento farmacologico. Alcuni studi, hanno evidenziato che i benefici correlati alla somministrazione di nicotina per via transdermica so-



no maggiori nei soggetti con metabolismo più lento [5]. Nei soggetti con metabolismo definito come normale/rapido potrebbe essere utile, invece, un cambiamento nella formulazione della nicotina somministrata (ad esempio, per via inalatoria in luogo di quella transdermica) o l'impiego di farmaci alternativi. In studi di farmacogenetica condot-

ti sul rapporto metabolico nicotino (*nicotine metabolite ratio*, NMR), un biomarcatore della clearance nicotinic basata sul rapporto 3HC/COT, che esprime sia il genotipo sia il fenotipo del metabolismo della nicotina, è stato dimostrato come i tassi di cessazione aumentino con l'utilizzo di vareniclina, rispetto alla terapia di sostituzione

benefits related to transdermal administration of nicotine are superior for patients with a slow nicotine metabolic rate [5]. In subjects with metabolism defined as "normal/rapid", a change in the formulation of nicotine replacement therapy (e.g. inhaled rather than transdermal) or in the use of other drug classes might be useful. In pharmacogenetic studies on the nicotine metabolite ratio (NMR), i.e., a biomarker of nicotine clearance based on the 3HC/COT ratio which expresses both the genotype and the phenotype of nicotine metabolism, it was shown that cessation rates raised using varenicline instead of nicotine replacement therapy, in normal/rapid nicotine metabolizers, while such a result was not obtained among slow nicotine metabolizers, in whom the use of transdermal nicotine patch elicit a better reduction of withdrawal symptoms with respect to varenicline [6].

The feasibility of the use of this approach in the everyday clinical

practice was recently assessed in a study conducted in Pisa by a task force of pneumologists of the U.O. Pneumologia Universitaria and pharmacologists of the U.O. Farmacologia Clinica e Farmacogenetica of the Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) [7]. In this pilot study, conducted on a cohort of 66 patients in care at the Centre of Studies and Treatment of Tobacco dependence (CeST) of the U.O. Pneumologia Universitaria dell'AOUP, the phenotype of nicotine metabolism was assessed in blood and salivary samples by liquid chromatography associated with mass spectrometry (LC/MS/MS), and the CYP2A6 genotype was analysed by real time PCR. The study results allowed us to validate this pharmacokinetic and pharmacogenetic approach in smoking and abstinent subjects. The analytic method showed a sensitivity level able to detect cotinine levels also in plasma from abstinent individuals exposed to second-hand tobacco smoke.

The main results of the study could be summarised as follows:

- the frequencies of CYP2A6 genetic variants were comparable with those of studies on Caucasian individuals;
- all the subjects carrying the CYP2A6 deficient allele also had a slow metabolizer phenotype;
- slow metabolizers had NMR values about 50% of those of normal/rapid metabolizers;
- women showed a higher NMR than men;
- measurements of the NMR levels in the saliva were comparable to those in plasma.

In conclusion, the study showed that the simultaneous evaluation of NMR/CYP2A6 genotype in blood and saliva samples of smokers is accurate and feasible in the everyday clinical practice of a smoking cessation centre, allowing to optimize the choice of the best pharmacological strategy in every single smoker. The future is now.

nicotinic, nel gruppo dei metabolizzatori normali/rapidi, mentre questo risultato non si ottenga nei metabolizzatori lenti, dove invece l'utilizzo del cerotto alla nicotina determina una maggiore riduzione dei sintomi di astinenza rispetto al trattamento con vareniclina [6].

La fattibilità dell'utilizzo di questo approccio in un contesto di pratica clinica quotidiana è stato oggetto di recente analisi nel lavoro svolto a Pisa da una task-force di pneumologi dell'U.O. Pneumologia Universitaria e di farmacologi dell'U.O. di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) [7].

In questo studio pilota, realizzato su una coorte di 66 soggetti afferenti al Centro per lo Studio ed il Trattamento del Tabagismo (CeST) dell'U.O. Pneumologia Universitaria dell'AOUP, sono stati analizzati in campioni di sangue e saliva il fenotipo metabolico nicotinic, mediante cromatografia liquida associata a spettrometria di massa (LC/MS/MS), e il genotipo CYP2A6, mediante analisi *real time* PCR.

I risultati ottenuti hanno permesso di validare questo approccio farmacocinetico-farmacogenetico in soggetti sia fumatori sia astinenti. Il metodo analitico ha dimostrato un livello di sensibilità capace di rilevare livelli di cotinina anche nel plasma di soggetti astinenti esposti a fumo passivo.

I principali risultati dello studio possono essere così riassunti:

- la frequenza delle varianti genetiche di CYP2A6 era comparabile a quella di studi condotti in popolazioni caucasiche;
- tutti i soggetti portatori di polimorfismi associati a deficit dell'enzima CYP2A6 presentavano anche un fenotipo metabolizzatore lento;
- i metabolizzatori lenti avevano un valore NMR pari a circa il 50% di quello dei soggetti metabolizzatori normali/rapidi;
- le donne avevano un NMR più alto rispetto agli uomini;
- la misura del parametro NMR nella saliva era paragonabile a quella nel plasma.

In conclusione, lo studio ha dimostrato che la valutazione simultanea

NMR/genotipo CYP2A6 su campioni ematici e salivari di fumatori è precisa e realizzabile nella pratica clinica di un Centro antifumo, permettendo di ottimizzare la scelta dei trattamenti farmacologici più appropriati nei singoli fumatori. Il futuro è adesso.

[*Tabaccologia 2016; 3:10-12*]

**Gianfranco Puppo,
Francesco Pistelli,
Laura Carrozzi**

UO Pneumologia Universitaria,
Dipartimento Cardiotoracico e Vascolare

Stefano Fogli, Romano Danesi

UO Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Bibliografia

1. Carrozzi L, Pistelli F, Viegi G. Pharmacotherapy for smoking cessation. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2(5):301-317.
2. Bader P, McDonald P, Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tob Control* 2009;18(1):34-42.
3. Mamoun M, Bergen AW, Shieh J et al. Biomarkers of Response to Smoking Cessation Pharmacotherapies: Progress to Date. *CNS Drugs* 2015;29(5):359-369.
4. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(192):29-60.
5. Lerman C, Jepsen C, Wileyto EP et al. Genetic variation in nicotine metabolism predicts the efficacy of extended-duration transdermal nicotine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):553-557.
6. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW Jr et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(2):131-138.
7. Fogli S, Saba A, Del Re M et al. Application of a pharmacokinetic/pharmacogenetic approach to assess the nicotine metabolic profile of smokers in the real-life setting. *J Pharm Biomed Anal* 2016;131:208-213.