

Misurazione del monossido di carbonio: lo stetoscopio della smoking cessation

Vincenzo Zagà

L'osservazione e la misurazione, ovvero l'oggettivazione del dato, rappresentano sempre i primi passi in qualsiasi ambito scientifico. Lo stetoscopio, inventato in Francia nel 1816 da René Laennec, poi perfezionato nel 1960 da David Littmann, della *Harvard Medical School*, che mise a punto un modello più leggero con un'acustica migliorata, è lo strumento che ha permesso alla medicina di fare passi da gigante in fase diagnostica e di follow-up dei risultati. Lo stetoscopio pertanto è diventato, e lo sarà per tanti anni ancora, uno strumento indispensabile in medicina,

nonostante i tentativi della micro-miniatizzazione combinata all'informatica e alla tecnologia digitale di sostituirlo con dispositivi a ultrasuoni sempre più piccoli e potenti, pronti a diventare lo stetoscopio del ventunesimo secolo [1]. Anche la tabaccologia, come scienza per lo studio del tabacco, del tabagismo e patologie fumo-correlate, ha da tempo riconosciuto l'importanza delle valutazioni indipendenti e oggettivabili dello status di fumatore. Lo strumento più utilizzato per fare questo è la valutazione del monossido di carbonio (CO) in espirium attraverso un analizzatore [2].

L'analizzatore di CO, in modo semplice e non invasivo, misura in parti per milione (ppm) la quantità di CO presente nell'espirium ed è un marker non specifico del tabagismo ed indiretto della quantità di carbossemoglobina presente nel sangue (HbCO %) [3,4].

È un gas, incolore, inodore e insapore, prodotto durante la combustione di tutte le materie organiche (prodotti petroliferi, legna, plastiche, etc.) ed è anche una delle oltre 4.000 sostanze prodotte con la combustione del tabacco.

Il fumo di tabacco rappresenta una delle principali fonti di esposizione

Measuring exhaled carbon monoxide: the stethoscope of smoking cessation

Vincenzo Zagà

The observation and measurement, that is, data objectification, always represents the first steps to take in a scientific field. The stethoscope, invented in France in 1816 by René Laennec, and refined in 1960 by David Littmann, of *Harvard Medical School*, who developed a lighter model with better acoustics, is the instrument that permitted huge progress to medicine and important strides in diagnosis and in follow-up of the results. The stethoscope had become, and it will still be for many years to come, an indispensable tool in Medicine, in

the spite of attempts from micro-minaturing combined to informatics e digital technology to replace it with ultra-scan devices getting smaller and more powerful, ready to become the twenty-first century's stethoscope [1]. In Tobaccology, as the science that studies tobacco, tobacco consumption and smoking correlated pathologies, had long recognised the importance of independent and objective evaluation of the patient's smoking status. The instrument most frequently used for this is the evaluation of exhaled carbon monoxide (CO) by means

of an analyzer [2]. The CO-analyzer, in a simple and non invasive manner, measures in parts per million (ppm) the amount of CO in the exhaled breath and is a non-specific marker of regular cigarette consumption and indirectly indicates the blood level of carboxyhemoglobin (HbCO%) [3,4]. Carbon Monoxide is a gas, odorless, colourless and tasteless, produced by any kind of organic material combustion (petrol products, wood, plastics, etc.) and is one of the more than 4,000 chemicals produced by tobacco combustion. Tobacco smoke is one of the main

al CO per l'uomo, sicuramente la principale fra quelle facilmente prevenibili, ed è presente in tutte e tre le correnti del fumo di tabacco (principale, secondaria e terziaria). Il CO è un gas molto diffusibile, non viene trattenuto dal filtro di sigaretta, e si diffonde rapidamente dal sangue ai tessuti; attraverso la membrana alveolo-capillare, guadagna il circolo ematico dove si lega in maniera tenace agli eritrociti, con un'affinità, rispetto all'ossigeno, di circa 250 volte per l'emoglobina, formando appunto la carbossiemoglobina (HbCO%) [5]. La tossicità del CO inalato è legata alla sua forte affinità per l'emoglobina. Le conseguenze cliniche dipendono dall'entità delle intossicazioni che possono essere acute o croniche. Alte concentrazioni di HbCO sono fatali, mentre concentrazioni basse e persistenti, come si verificano nel fumatore, che

lo posizionano così in una condizione di intossicazione cronica con conseguente ipossiemia cronica, sono note per causare emocoagulazione compensativa, cioè eritrocitosi col rischio di ispessimento ematico, coagulazione e conseguente ridotta capacità di trasporto di ossigeno. Non viene trattenuto dal filtro placentare, per cui rappresenta un grave pericolo anche per il feto [6,7].

Il CO presente nel fumo di tabacco è particolarmente pericoloso per i bambini e per gli adulti, fumatori e non, con problemi respiratori o con storia di anemia o patologie cardiovascolari. Nei soggetti fuma-

tori sani, in generale, sul breve-medio periodo, il CO può contribuire a ridurre la capacità lavorativa e negli atleti la performance sportiva [8], mentre basse ma protratte esposizioni di CO sul lungo termine possono contribuire, assieme ad altre sostanze presenti nel fumo di tabacco, all'insorgenza di ipertrofia miocardica [9,10].

La misurazione del CO espirato correla bene con la percentuale di HbCO [4]. Il test di misurazione del CO in *espirium* è veloce e non invasivo, ed è un valido strumento di monitoraggio del grado di intossicazione da fumo di tabacco. Nella pratica clinica, il monitorag-

sources of exposition to CO for humans, surely the most important among the easily preventable expositions, and is present in all three forms of tobacco smoke (mainstream, second hand and third hand). CO is a very diffusible gas; it is not held by the cigarette filter, and it spreads quickly from the blood to the tissues; through the alveolar-capillary membrane, it gets to the bloodstream in which it firmly bonds with the erythrocytes, with an affinity, with respect to oxygen, 250 times greater for haemoglobin, forming carboxyhaemoglobin (HbCO%) [5]. Inhaled CO toxicity is due to its strong affinity for haemoglobin. The clinical consequences depend on the level of intoxication, which may be acute or chronic. High levels of HbCO are fatal, whereas lower and persistent concentrations, such as for smokers, give chronic intoxication with chronic hypoxemia, are known



to cause compensatory haemoconcentration, such as erythrocytosis with a risk of thickening blood and lower blood transportation capacity. It is not held by the placenta, so it may represent a serious danger for the foetus [6,7]. CO contained in tobacco smoke is particularly dangerous for children and adults, smokers and non-smokers, with respiratory problems, or precedent anaemia or cardiovascular issues. In healthy subjects, in general, in a short-medium period, CO may contribute

in impairing work capacity and, in athletes, sport performances [8], whereas lower but continuous exposition to CO may end up by contributing, together with other substances contained in tobacco smoke, to myocardial hypertrophy [9,10]. The measurement of exhaled CO correlates well with the HbCO percent [4]. The measurement of exhaled CO test is quick and not invasive, and is a good instrument to monitor the level of tobacco smoke intoxication. In clinical practice, CO monitoring rep-

gio del CO rappresenta per gli specialisti in *smoking cessation* uno strumento pratico ed accurato che fornisce misure precise, e utili ad identificare, valutare, trattare ed educare i soggetti dipendenti da fumo di tabacco.

La misurazione del CO espirato è utilizzata dai ricercatori e clinici tabaccologi da alcuni decenni essenzialmente con tre finalità:

- Per convalidare la dichiarata astinenza dal fumo di tabacco e per verificare l'esposizione al fumo passivo [3,4]. Il cutoff ottimale che permette di evitare i falsi-negativi è pari/inferiore a 4 ppm [11].
- In secondo luogo, la rilevazione del CO può e, a nostro avviso, dovrebbe essere utilizzato anche come strumento motivazionale in un *setting di smoking cessation*. È infatti uno strumento poco costoso e tangibile da parte del paziente, che ci fa capire in brevissimo tempo anche, con il rilievo della HbCO, il grado di possie-

mia cronica a cui il paziente è sottoposto. Confrontato prima e dopo astensione dal fumo fa capire al paziente come la differenza, nell'intossicazione cronica da CO, la faccia il fumo di tabacco rispetto allo smog/inquinamento ambientale e, paradossalmente, da quel momento, spesso, sarà il paziente stesso a richiedere la verifica del CO nei vari incontri.

- Per alcuni autori inoltre, la misurazione del CO espirato può essere un prezioso strumento clinico per valutare anche la gravità della dipendenza e probabilità di craving durante la fase di astensione [12]. Vi è qualche evidenza infatti che i livelli di CO siano correlabili con i livelli di nicotina nel plasma e con la gravità di dipendenza da tabacco [13].

I normali valori che troviamo nei non fumatori ed ex-fumatori differiscono notevolmente da quelli dei fumatori attivi [14]. Il livello del CO inalato e le concentrazioni di nico-



tina nel sangue sono fortemente condizionati dalla topografia del fumo (ad esempio numero di aspirate, profondità della inspirazione, tempo di apnea post-inspiratoria, volume delle aspirate, intervallo tra un'aspirazione e l'altra, velocità di aspirazione, e così via). I fumatori,

resents for specialists in smoking cessation an easy to use and accurate instrument which provides precise measurements, and may be useful to identify, assess, treat and educate people with cigarette smoke addiction.

Exhaled CO is used by searchers and tobaccologist clinicians since a few decades essentially with three purposes:

- To validate a declared abstinence from tobacco smoke and verify second hand exposition to cigarette smoke [3,4]. The best cut-off point to avoid false negatives is equal or lower than 4 ppm [11].
- Secondly, the assessment of CO may and, on our opinion must, be used also as a motivational instrument in a smoking cessation setting. It is in fact a inexpensive instrument and visible to the patient, which helps us understand quite quickly, by

means of HbCO evaluation, the patient's level of chronic hypoxemia. By comparing before and after smoking cessation, it makes patients understand, in a state of chronic CO intoxication, which is due to smoking and which is because of environment pollution and smog, and paradoxally, after that moment, often, it will be the patient him or herself that will demand CO assessment at each encounter.

FUMO & CO

- È un gas inodore, incolore, insapore
- Rappresenta 1,5-4,5% del fumo/sig (media di 3 sig)
- Affinità di 210-250 volte per Hb rispetto O₂ (Battiston et al 1999)

- For some authors, moreover, CO measurements may be a precious clinical instrument to evaluate also the level of addiction and probability of craving during withdrawal [12]. There are some evidence that CO levels are correlated with plasma nicotine levels and severity of tobacco addiction [13].

Normal levels found in non-smokers and ex-smokers are very different from those of active smokers [14]. The level of inhaled CO and concentrations of nicotine in the blood are strongly conditioned by the smoker's topography (for instance, number of inhalations, deepness of inhalation, time of after inspiration apnoea, volume of inhalations, gap between an inhalation and another, aspiration speed and so forth). Smokers are capable of personalising their smoking behaviour to self-supply and self weigh nicotine quantity for them necessary. Studies show also that

infatti, sono in grado di personalizzare il loro comportamento fumatorio per rifornirsi e auto-titolarsi la quantità di nicotina a loro necessaria.

Gli studi dimostrano anche che la topografia del fumo cambia ulteriormente con i differenti tipi di sigarette fumate e che la fumata compensatoria interviene quando si fumano quelle sigarette etichettate, in maniera non corretta, come "mild", "light", "ultraleggera" etc. [15,16]; scritte peraltro già bandite in Unione Europea dal settembre 2003. Nella realtà poi, la fumata compensatoria con le sigarette "light" può portare a livelli effettivi di CO superiori. In questo caso la misurazione del CO può essere un utile strumento educativo per disilludere i fumatori sulla falsa credenza che queste sigarette siano una opzione più sicura e più sana per loro.

Anche eventuali variazioni genetiche possono svolgere un ruolo nel-

la topografia del fumo. Strasser e collaboratori hanno recentemente dimostrato che i metabolizzatori lenti di nicotina hanno più bassi livelli di CO in maniera significativa. Questa implicazione è importante sia per la valutazione che per il trattamento del rischio fumo, così come per i metabolizzatori veloci, detti anche cercatori di picco, nel convertire le nitrosammine pro-carcinogeniche del tabacco in specifici agenti cancerogeni andando incontro a un maggior rischio di tumori [16].

Ancor prima della completa astensione, i clinici possono essere in grado di valutare l'efficacia dei farmaci per il trattamento del tabagismo non solo dalla diminuzione delle sigarette al giorno ma forse anche dal cambiamento della topografia della fumata che si verifica mentre il fumatore è ancora attivamente fumatore pur utilizzando presidi farmacologici. Spesso,

lo scalaggio delle sigarette fumate usualmente presente nei protocolli di farmacoterapia per la cessazione (NRT, Bupropione, Vareniclina) porterà a riduzioni delle sigarette fumate che sono misurabili attraverso il monitoraggio del CO. Le nostre osservazioni cliniche e di letteratura sono che durante l'utilizzo di Vareniclina per smettere di fumare, nello scalaggio delle sigarette effettuato durante la prima parte della confezione start (cpr bianche da 0,5 mg) il CO si riduce progressivamente. Ciò può essere predittivo di un risultato di successo [18]. Anche piccoli decrementi del CO nei controlli settimanali sono predittori significativi di futura astensione rispetto a nessun cambiamento nelle misurazioni periodiche di CO.

In sintesi, con il crescere dello status professionale degli specialisti nel trattamento del tabagismo [19,20] il monitoraggio del CO dovrebbe diventare lo stetoscopio della

smoking topography may further change in reason of different kinds of cigarettes smoked and that compensatory smoking may take place when cigarettes, incorrectly labelled as "mild" "light" "extra light", - labels already banned in the European Union since Sept. 2003 -, are smoked [15,16]. In reality, compensatory smoking with "light" cigarettes may yield to higher effective levels of CO. In this case, CO measurements may be a useful educational instrument to disenchant smokers on the wrong belief that these cigarettes are a safer option and more healthy for them. Also eventual genetic variations may have a role in the smoking topography. Strasser and colleagues recently showed that slow nicotine metabolizers have significant lower levels of CO. This implication is important for treatment of smoking risks, and so is for fast metabolizers, known as peak searchers, in converting tobacco

pro-carcinogenic nitrosamines in specific carcinogenic agents, entailing a higher risk of cancer [16]. Even before complete abstention, clinicians may be able to assess efficacy of treatment of tobacco smoking not only by the reduction of number of daily cigarettes smoked but maybe also by the change of the smoking topography which takes place when the patient is still an active smoker, even if he or she is under drug coverage. Often the scaling of the cigarettes smoked usually expected in smoking cessation pharmacological protocols (NRT, Bupropion, Varenicline, Cytisine) would entail a reduction of smoked cigarettes that is measurable by CO monitoring. Our clinical observations and those found in literature show how, during use of varenicline to stop smoking, while scaling cigarettes and taking the initial white tablets (0,5mg) CO lowers progressively. This may predict a

successful result [18]. Even small reductions of CO during weekly controls are significant predictors of future abstinence, with respect to no variation of CO during periodical measuring.

In summary, with the enhancement of the professional status of smoking cessation specialists [19,20] CO monitoring should become the stethoscope of our profession of tobaccologists, only if it is not used uniquely as a control of the patient but rather as an instrument, with an educational value, to assess CO intoxication of the organism before and after the smoking cessation process [21]. In this way, it can only bring to an increase of motivation and a consequent better compliance to the therapy. CO monitoring offers to the smoking cessation treatment specialist an independent clinical instrument that offers precious proofs to identify, assess, educate and treat the smoking patient.

nostra professione di tabaccologi a patto che non venga somministrato solo come mero controllo del paziente ma come strumento, con valenza educativa, per valutare l'intossicazione dell'organismo da CO prima durante e dopo il percorso di *smoking cessation* [21]. Tutto ciò non può non portare ad un aumento della motivazione e a una

conseguente maggiore aderenza al percorso terapeutico.

Il monitoraggio del monossido di carbonio offre quindi allo specialista del trattamento del tabagismo uno strumento clinico indipendente che fornisce preziose prove per identificare, valutare, educare, e trattare il paziente tabagista.

[*Tabaccologia 2015; 4:30-34*]

Vincenzo Zagà

✉ caporedattore@tabaccologia.it

Pneumologo, Bologna

Vicepresidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)

Bibliografia

- Solomon SD, Saldana F. Point-of-Care Ultrasound in Medical Education-Stop Listening and Look. *N Engl J Med* 2014;370:1083-1085.
- Bittoun R. Carbon monoxide meter: The essential clinical tool- the 'stethoscope'- of smoking cessation. *Journal of Smoking Cessation*, 2008;3(2),69-70. DOI 10.1375/jsc.3.2.69.
- SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine and Tobacco Research*, 2002;4(2):149-159.
- Jarvis M, Russell MAH, & Saloojee A. Expired air carbon monoxide: A simple breath test of tobacco smoke intake. *British Medical Journal*, 1980;281:484-485.
- Crofton J, Douglas A. Malattie dell'apparato respiratorio. McGraw-Hill Libri Italia, IV ed, Milano, 1991.
- Zagà V, Enea D. Il fumo in gravidanza può avere anche effetto teratogeno. *Prevenzione Respiratoria* 2001;2:24-28.
- Roquer JM, Figueras J, Bonet F, Jimenez R. Influence on fetal growth of exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Acta Paediatr* 1995;84:118-121.
- McDonough P, Moffatt RJ. Smoking-induced elevation in blood carboxyhaemoglobin levels. Effect on maximal oxygen uptake. *Sports Med* 1999;27(5):275-283.
- Sorhaug S, Steinshamn S, Nilsen OG, Waldum HL. Chronic inhalation of carbon monoxide: Effects on the respiratory and cardiovascular system at doses corresponding to tobacco smoking. *Toxicology* 2006;228:280-290.
- Garrett, R. J. B. Collagen and non-collagen protein synthesis in developing lung exposed to tobacco smoke. *Environ Res*, 1978;17:205-215.
- Cropsey KI, Trent LR, Clark CB et al. How low should you go? Determining the optimal cutoff for expired carbon monoxide to confirm smoking abstinence when using cotinine as reference. *Nicotine and Tobacco Research* 2014;10:1348-1355.
- West RJ, & Russell MAH (1985). Pre-abstinence smoke intake and smoking motivation as predictors of severity of cigarette withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*, 87, 334-336.
- Lee, E.M., Malson, J.L., Waters, A.J., Moolchan, T.E., & Pickworth, W.B. (2003), Smoking topography: Reliability and validity in dependent smokers. *Nicotine and Tobacco Research*, 5(5) 673-679.
- SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine and Tobacco Research*, 2002;4(2):149-159.
- Russell MA. Nicotine intake and its control over smoking. In S. Wonnacott, M.A.H. Russell, I.P., Stolerman, I.P. (Eds.), *Nicotine psychopharmacology: Molecular, cellular, and behavioural aspects* (pp. 375-418). Oxford: Oxford University Press 1990.
- Benowitz NL, Zevin S, & Jacob P. 3rd. Suppression of nicotine intake during ad libitum cigarette smoking by high-dose transdermal nicotine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 1998;287(3):958-962.
- Strasser AA, Malaiyandi, V, Hoffmann, E, Tyndale, R, & Lerman, C. An association of CYP2A6 genotype and smoking topography. *Nicotine and Tobacco Research*, 2007;9(4):511-518.
- Bittoun, R., Harrison, D., Baker, J.J., & Boukarim, M.-L. (2008, October). Serial drop in expired carbon monoxide, not numbers of cigarettes per day, may be a predictor of future abstinence with Varenicline. Poster presentation at the SRNT, First Asian Regional Conference, Bangkok, Thailand.
- Hughes J. Tobacco treatment specialists: A new profession. *Journal of Smoking Cessation*, 2007;2(Suppl.), 2-7.
- Stevens SK, Burk MV. Formazione degli specialisti nel trattamento della dipendenza e del consumo di tabacco/ Training specialists to treat tobacco use and dependence. *Tabaccologia* 2010;1:5-7.
- Zagà V, Mura M, Invernizzi G. Monossido di Carbonio e fumo di tabacco/Carbon Monoxide and tobacco smoke. *Tabaccologia* 2007;4:27-33.