

Organo Ufficiale della Società Italiana di Tabaccologia-SITAB

Official Journal of the Italian Society of Tobaccology

www.tabaccologia.it



## Tabaccologia

Poste italiane SPA Spedizione in Abbonamento Postale 70%-LO/BG

Contiene inserto redazionale

## Tobaccology

L'armata del cravattino rosso

World No Tobacco Day: fumo di tabacco e salute dei polmoni

Lettera aperta al Ministro della Salute sulla liceità della sponsorizzazione di Società medico-scientifiche da parte di Big Tobacco

Similitudini e differenze tra fumo di tabacco e di cannabis

Rischio intolleranza all'aspirina (AERD)

Studio farmacogenetico del recettore nicotinico dell'acetilcolina in smoking cessation

Possibile terapia nei co-user di tabacco e cannabis

Bando Premio SITAB-Fondazione U. Veronesi 2019: "La ricerca scientifica in tabaccologia"

Trimestrale a carattere scientifico per lo studio del tabacco, del tabagismo e delle patologie fumo-correlate







editoria@sintexservizi.it

La strada che porta alla conoscenza è una strada che passa per dei buoni incontri. Baruch Spinoza





Trimestrale per professionisti dell'area pneumologica, strumento di formazione e aggiornamento multidisciplinare



Trimestrale di informazione, prevenzione e benessere, rivolto prevalentemente al cittadino/ paziente, quale strumento di educazione a un corretto stile di vita



Rivista trimestrale di SITAB dedicata allo studio del tabagismo e delle patologie fumo-correlate



Rivista scientifica a elevato interesse clinico che pubblica in lingua italiana una selezione di articoli della prestigiosa rivista internazionale Chest

Una realtà dinamica e qualificata che crede nella sinergia delle competenze: collegare risorse diverse per dare il passo al cambiamento!

Visita la sezione Editoria del sito www.sintexservizi.it



Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano 





Tabaccologia 1-2019 Sommario

#### **Dalla Redazione**

#### **Notre-Dame**

Cari lettori,

il tragico rogo della Cattedrale di Notre-Dame de Paris mi ha costretto a rivedere in corsa il pezzo, già messo giù, per un doveroso saluto di solidarietà ai nostri cugini francesi per la distruzione della Cattedrale simbolo della Francia e patrimonio di tutti noi.

Il primo numero del 2019 si apre con il consueto editoriale del di-rettore **Mangiaracina** che ci informa che dal 14 marzo scorso i

non-fumatori si chiamano "Rudy"

La Redazione di Tabaccologia e l'Alleanza Tobacco Endgame ci illustrano il tema dell'OMS per il World No Tobacco Day 2019: fumo di tabacco e salute dei polmoni. Il tema è certamente importante non solo per lo pneumologo come il sottoscritto ma per tutti gli operatori sanitari in quanto, va da sé, l'apparato broncopolmonare è la porta "trionfale" attraverso cui il tabacco fa il suo ingresso nell'organismo, con tutte le conseguenze non solo all'apparato broncopolmonare ma anche a tutti gli organi e apparati. In Focus On, Michel Underner, della Université de Poitiers (France) fa il punto sulle differenze, non solo tossicologiche tra fumo di tabacco e fumo di cannabis; il contributo fa da spalla alla review di Cammarata et al. su quali possibili opzioni terapeutiche ha il tabaccologo per la cura della doppia dipendenza da tabacco e cannabis. Qual è la strada migliore da seguire in questa doppia dipendenza? A questo quesito cercherà di dare risposta, in base alle evidenze scientifiche, la review.

Con il prof. Gennaro D'Amato trattiamo uno curioso quanto raro effetto rebound dello smettere di fumare, che solitamente e notoriamente induce, fra i vari benefici, un miglioramento delle condizioni respiratorie. Di recente è stato però osservato da Hayashi e coll. che, in chi smette di fumare, può insorgere una patologia di intolleranza all'aspirina, l'AERD (aspirin-exacerbated respiratory diseases) e questa è una delle poche osservazioni di una possibile insorgenza di patologia che si può verificare con la cessazione del fumo.

Come articolo originale ospitiamo lo studio che ha vinto il primo premio SITAB - G. Invernizzi nell'ambito del XIV Congresso Nazionale SITAB (Firenze 8-9 novembre 2018), presentato da Francesca Colombo dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano. L'articolo, a prima firma di Giulia Pintarelli, tratta dello studio farmacogenetico di sette polimorfismi in tre subunità del recettore nicotinico dell'acetilcolina nella terapia di disassuefazione dal fumo di sigaretta con la prospettiva futura verso un approccio terapeutico sempre più personalizzato della smoking cessation.

In Tribuna pubblichiamo una lettera aperta al Ministro della Salute, e per conoscenza inviata anche agli organi di stampa, per una richiesta di chiarimenti rispetto alla liceità della sponsorizzazione di Società medico-scientifiche da parte dell'industria del tabacco. E, sempre per rimanere in tema, in News & Views non potevamo non trattare il recente regalo elargito dal nostro Governo alle industrie del Tabacco (Philip Morris e British American Tobacco) con l'abbassamento delle accise e, per la legge del contrapasso, non poteva-mo non parlare della maxi multa a Philip Morris Italia per pubblicità occulta di IQOS

Si dà inoltre pubblicità alla messa on line del nuovo sito dell'Alleanza Tobacco Endgame, tutto in italiano, con tantissime informazioni sempre sul pezzo, e della II edizione del Premio SITAB-Fondazione U. Veronesi del valore di 2.500 € per la migliore ricerca in tabaccologia (deadline 24 settembre 2019).

Infine, recensiamo il nuovo libro del nostro amico Direttore Giacomo Mangiaracina, "Le ragioni del filo", in cui in uno dei dodici gradevoli episodi si parla anche della fondazione della SITAB, di cui pro-

prio quest'anno festeggiamo il ventennale. Prima di augurarvi buona lettura, del libro e di questo numero, mi preme ricordarvi due appuntamenti: 1) il save the date del XV Congresso Nazionale SITAB che si terrà a Napoli il 24-25 ottobre p.v.; un imperdibile appuntamento annuale per tutti i tabaccologi e in cui conto di incontrarvi numerosi. Il programma e altre informazioni sono reperibili su www.tabaccologia.it; 2) come Presidente vi ricordo, se non aveste già promesso ad altra organizzazione, di devolvere e far devolvere a SITAB il vs 5x1000: un piccolo gesto per una grande causa! C. F. 96403700584.

Un grazie di cuore per quello che potrete fare.

Vincenzo Zagà caporedattore@tabaccologia.it

#### Sommario

EDITORIAL L'armata del cravattino rosso [Giacomo Mangiaracina] The army of the red ties	5
PRIMO PIANO	
Giornata Mondiale senza Tabacco (31 maggio 2019). Tabacco e salute dei polmoni [Redazione di Tabaccologia & Tobacco Endgame]	8
FOCUS ON	
Cannabis e Tabacco: similitudini e differenze [Michel Underner] Cannabis and tobacco: similarities and differences	12
TRIBUNA OPEN LETTER  Sponsorizzazione di Società medico-scientifiche da parte dell'industria del tabacco	16
TRIBUNA ARTICLE	
Rischio di intolleranza all'aspirina (AERD)	19
in caso di sospensione del fumo di tabacco [Gennaro D'Amato, Vincenzo Zagà, Maria D'Amato]	
Development of aspirin-exacerbated respiratory	
diseases (AERD) in some cases of smoking cessation	
ORIGINAL ARTICLE	
Studio farmacogenetico nel trattamento del tabagismo: prospettive future verso un approccio terapeutico sempre più personalizzato	23
[Giulia Pintarelli, Antonella Galvan, Paolo Pozzi, Sara Noci, Giovanna Pasetti, Francesca Sala, Ugo Pastorino, Roberto Boffi	,
Francesca Colombo] Pharmacogenetic study in smoking-cessation therapies: futo perspectives toward a personalized therapeutic approach	ure
REVIEW ARTICLE	
Co-dipendenza da tabacco e cannabis: attualità sul trattamento possibile	34
[Liborio M. Cammarata, Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Giovanni Pistone]	
Co-dependence on tobacco and cannabis: current activity on the possible treatment	
NEWS & VIEWS	
Gran regalo d'inizio anno. Accise giù per Philip Morris e British American Tobacco	40
[Vincenzo Zagà]	40
Trenta giorni di tempo per saldare. Maxi multa a Philip Morris Italia per pubblicità occulta di IQOS [Eugenio Bianchi]	40
È online http://tobaccoendgame.it/ vivacizzato, rinnovato,	41
aggiornato. Il primo website che non colpevolizza fumatori, ma se la prende con l'industria del tabacco [Paolo D'Argenio]	
Recensione. Le ragioni del filo di fumo Vincenzo Zagà]	42
"La ricerca scientifica in tabaccologia". Premio SITAB "Fondazione Umberto Veronesi"	43

4 Tabaccologia 1-2019



#### **DIRETTIVO NAZIONALE SITAB 2017-2020**

#### **PRESIDENTE**

#### Dott. Vincenzo Zagà

Medico Pneumologo, Bologna Giornalista medico-scientifico Caporedattore di Tabaccologia presidenza@tabaccologia.it

#### VICE PRESIDENTE / PRESIDENTE ELETTO / SEGRETERIA

#### Prof.ssa Maria Sofia Cattaruzza

Professore associato di Epidemiologia e Demografia, Sapienza Università di Roma, Direttore Scientifico di Tabaccologia vicepresidenza@tabaccologia.it - direttorescientifico@tabaccologia.it

#### **PAST PRESIDENT**

#### Dott. Biagio Tinghino

Dirigente Responsabile UOS Alcologia e Nuove Dipendenze, Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze ASST di Vimercate (MB) b.tinghino@tabaccologia.it

#### **TESORERIA**

#### Dott. Giuseppe Gorini

Medico Epidemiologo, Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) - Firenze g.gorini@tabaccologia.it - segreteria@tabaccologia.it

#### **CONSIGLIERI**

#### Prof. Giacomo Mangiaracina

Professore a contratto, facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Direttore Responsabile di Tabaccologia direttore@tabaccologia.it

#### Dott. Fabio Lugoboni

Servizio di Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera di Verona, Scuola di Specialità di Medicina Interna e Psichiatria, Università di Verona f.lugoboni@tabaccologia.it

#### Prof. Massimo Baraldo

Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche, Cattedra di Farmacologia, Università degli Studi di Udine, Centro Antifumo, Azienda Policlinico di Udine m.baraldo@tabaccologia.it

#### Dott. Roberto Boffi

Medico Pneumologo, Istituto Nazionale Tumori (INT), Milano r.boffi@tabaccologia.it

#### Dott. Alessandro Vegliach

Psicologo-psicoterapeuta, Struttura Complessa Dipendenze dell'Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 Bassa Friulana-Isontina a.vegliach@tabaccologia.it

La SITAB è l'unica Società Scientifica in Italia che dà maggiore significato e forza all'impegno di chi a vario titolo lavora nella ricerca, nella prevenzione, nel trattamento e nelle strategie di controllo del tabacco. Per aderire alla SITAB compila il modulo di adesione nel sito: www.tabaccologia.it

#### SITAB, Società Italiana di Tabaccologia

CF: 96403700584

via G. Scalia 39, 00136 Roma Tel. 06 39722649 - Fax 06 233297645, 178 2215662

presidenza@tabaccologia.it

segreteria@tabaccologia.it ☑ ufficioprogetti.sitab@gmail.com

#### Come diventare membro della SITAB

L'iscrizione alla SITAB per il 2019 è di € 50,00 (€ 30,00 per infermieri, laureandi, specializzandi, dottorandi, personale del comparto).

Il pagamento può essere fatto con bonifico alle seguenti coordinate bancarie:
Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 010000001062; CAB: 02401;
ABI 03032; IBAN: IT02U0303202401010000001062

Il modulo d'iscrizione può essere scaricato dal sito web www.tabaccologia.it e inviato per e-mail all'indirizzo: segreteria@tabaccologia.it

L'iscrizione a SITAB dà diritto a ricevere la rivista gratuitamente.

#### Relazioni esterne e pubblicità

Sintex Editoria

Sintex Servizi S.r.l. - via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano Tel. 02 667 036 40 - direzione@sintexservizi.it - www.sintexservizi.it



## Tabaccologia

www.tabaccologia.it

#### ORGANO UFFICIALE SITAB

SOCIETÀ ITALIANA DI TABACCOLOGIA

Direttore Responsabile: Giacomo Mangiaracina (Roma) direttore@tabaccologia.it

Direttore Scientifico: Maria Sofia Cattaruzza (Roma) direttorescientifico@tabaccologia.it

Caporedattore: Vincenzo Zagà (Bologna)

caporedattore@tabaccologia.it

COMITATO SCIENTIFICO-REDAZIONALE: Daniel L. Amram (ASL-Pisa), Eugenio Bianchi (Giornalista-Bologna), Christian Chiamulera (UNI-Verona), Fiammetta Cosci (UNI-Firenze), Silvano Gallus (Istituto "Mario Negri". MI), Charilaos Lygidakis (UNI-Lussemburgo), Stefano Picciolo (UNI-ME), Giovanni Pistone (ASL-Novara), Gherardo Siscaro (Fondazione Maugeri, Agrigento), Biagio Tinghino (ASL-Monza), Alessandro Vegliach (ASL-Trieste).

COMITATO SCIENTIFICO ITALIANO: Massimo Baraldo (Farmacologia, UniUD), Fabio Beatrice (ORL-Torino), Roberto Boffi (Pneumo-oncologia, INT-Milano), **Lucio Casali** (Pneumologia-Università di Perugia), **Enrico Clini** (Università di Modena e Reggio Emilia), **Gennaro D'Amato** (Allergologo, Napoli), **Francesco de Blasio** (Pneumologo, Clinical Center, (Allergologo, Napoli), Francesco de Blasio (Pneumologo, Clinical Center, Napoli), Mario Del Donno (Benevento), Liana Fattore (CNR, Cagliari), Vincenzo Fogliani (Pneumologo, Messina), Stefania La Grutta (Pediatra, CNR, Palermo), Fabio Lugoboni (Medicina Dipendenze, Policlinico G.B. Rossi, Verona), Paola Martucci (Broncologia, Osp. Cardarelli, Napoli), Claudio Micheletto (Pneumologia, Legnago-VR), Roberta Pacifici (Direttore OSSFAD-ISS, Roma), Nolita Pulerà (Livorno), Antonio Sacchetta (Medicina, Osp. San Camillo, Treviso), Franco Salvati (Oncologo, FONICAP, Roma), Girolamo Sirchia (Università di Milano), Elisabeth Tamang (Dir. Centro di Rif. Prevenzione, Reg. Veneto-VE), Riccardo Tominz (Epidemiologia, Trieste), Pasquale Valente (Medicina del Lavoro, Reg. Lazio, Roma), Giovanni Viegi (Direttore CNR, Palermo), Francesca Zucchetta (Psicologa, Monza). Francesca Zucchetta (Psicologa, Monza).

COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE: Michael Fiore (University of Wisconsin, Madison - USA), Kamal Chaouachi (Antropologo e Tabaccologo, Parigi - Francia), **María Paz Corvalán** (Coordinadora Comisión de Tabaco, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias - Santiago del Cile), Ivana Croghan (Mayo Clinic, Rochester - USA), Mariella Debiasi (Ricercatrice, Philadelphia, Pensylvania - USA), Carlo Di Clemente (USA), J. Taylor Hays (Mayo Clinic Rochester - USA), Karl Fagerström (Smokers Clinic and Fagerström Consulting - Svezia), M. Rosaria Galanti (Karolinska University Hospital, Stoccolma - Svezia), Jacque Le Houezec (SRNT, Societé de Tabacologie, Rennes - Francia), Ryan Hurt (Mayo Clinic, Rochester - USA), Robert Molimard (Past President e fondatore Societè de Tabacologie, Parigi - Francia), John Studdard (Presidente CHEST, Jackson Pulmonary Associates, Mississippi - USA), Antigona Trofor (Pneumologa e Tabacologa, Misiassippi - USA), Antigona Trofor (Pneumologa e Tabacologa) Università di lasi - Romania), **Michel Underner** (Université de Poitiers, FR) **Constantine Vardavas** (Hellenic Cancer Society - Athens).

Con il Patrocinio: Associazione Pazienti BPCO, FederAsma, LILT, Fondazione ANT Italia, ALIBERF Bologna (Associazione Liberi dal Fumo).

Segreteria di redazione: Mirka Pulga, mirka.pulga@sintexservizi.it

Realizzazione editoriale: Sintex Servizi S.r.l., Milano

Grafica, impaginazione e stampa:

Artestampa S.r.I., Galliate Lombardo (VA), www.arte-stampa.com

Si ringrazia per le traduzioni: Daniel L. Amram

Tutti i diritti riservati, è vietata la riproduzione anche parziale senza l'autorizzazione dell'Editore.

Reg. Tribunale di Bologna n. 7319 del 24 aprile 2003. Cod. ISSN1970-1187 (Tabaccologia stampa) Cod. ISSN 1970-1195 (Tabaccologia Online)

#### Come ricevere la rivista:

a) tramite abbonamento di € 40,00 da versare con bonifico bancario alle seguenti coordinate bancarie: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano, Filiale 01894, piazza De Angeli 2; IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885 Prezzo copia: € 12,00

b) oppure diventando socio SITAB.

Finito di stampare nel mese di maggio 2019.

Tabaccologia 1-2019 Editorial

### L'armata del cravattino rosso

#### Giacomo Mangiaracina

al 14 marzo scorso i non-fumatori si chiamano "Rudy". È un neologismo coniato da un movimento di cittadini informati che si mobilitano contro la pestilenza del fumo di tabacco. Li abbiamo seguiti e incoraggiati da un paio d'anni finché si sono organizzati nell'associazione "Benessere senza Fumo", hanno stabilito solidi contatti col mondo scientifico e con le Istituzioni, e hanno esordito con una conferenza stampa allo "Spazio Europa" del Parlamento Europeo a Roma per presentare ai giornalisti italiani ed esteri il progetto generale delle attività. Una nota curiosa: tutti i soci fondatori erano in camicia bianca e cravattino rosso, un red

papillon come segno distintivo dei "Rudy", come orgoglio di chi sceglie di non fumare.

È la prima volta che al marketing miliardario pro-tabacco viene data una risposta diversa dai tradizionali criteri accademici del mondo scientifico, utilizzando le idee e le competenze del marketing e della comunicazione.

Come prima cosa, per indicare finalmente in positivo l'80% di Italiani che fa la cosa giusta, ovvero i Non-fumatori, è stato scelto "Rudy" come neologismo indeclinabile, di respiro internazionale, che nell'immaginario evoca bellezza, fascino e talento. Di conseguenza, i fumatori (il 20%), non-colpevoli e non-viziosi ma vere vittime truffate, diventano negativi e sfortunati "Non-Rudy". In un mondo dove esiste solo chi consuma (consumo ergo sum), l'associazione "Benessere senza Fumo"



## The army of the red ties

#### Giacomo Mangiaracina

Cince last March 14, non-smok-**J**ers are called "Rudy". It is a neologism coined by a movement of informed citizens who mobilise against the pestilence of tobacco smoking. We have followed and encouraged them for a couple of years until they organised themselves in the association "Benessere Senza Fumo" (Health without Smoking), established solid contacts with the scientific world and with the institutions, and made their debut with a press conference at European Parliament's "Spazio Europa" in Rome to present the general project of the activities to the Italian and Foreign press. A curious note: all of the founding members were wearing a white shirt and a red bow tie, as a distinctive sign of the "Rudies", as a proud token of those who choose not to smoke.

For the first time it has been given a response to the pro-tobacco billionaire marketing, that is different from the traditional academic criteria of the scientific world, using ideas and skills of the marketing and communication world.

First of all, to indicate positively the 80% of Italians who do the right thing, that is the non-smokers, "Rudy" was chosen as an inevitable neologism, of international scope, which in the general imagination evokes beauty, charm and talent.

Consequently, the smokers (20%), non-guilty and non-vicious individuals but truly cheated victims, become negative and unlucky "Non-Rudies". In a world where only those who consume (consumo ergo sum) exist, the association "Benessere Senza Fumo" (Health without Smoking) comes to be the first organisation in the world of "Non-consumers", even if they admit to feel "very-consumed" by passive smoking and by the heavy taxes paid indirectly to the National Health Service for the many and long-term cares for the Non-Rudies. In short, "Rudy or Non-Rudy, Non-Smokers or Smokers, we are aware to be all victims of smoking" is the

Editorial Tabaccologia 1-2019

viene a essere la prima organizzazione al mondo di "Non-consumatori", anche se i componenti ammettono di sentirsi "molto-consumati" dal fumo passivo e dalle pesanti tasse pagate indirettamente al Servizio Sanitario Nazionale per le tante e lunghe cure ai Non-Rudy. Insomma, "Rudy o Non-Rudy, Non Fumatori o Fumatori, siamo consapevoli di essere tutti vittime del fumo" è l'amara constatazione del presidente Alessandro Messina, per tutti "Rudy-punto-Rudy". Ma chi ci quadagna? Non certamente i cittadini o lo Stato visto che, lutti e sofferenze a parte, i costi ambientali (cicche e aria inquinata), i costi sociali per famiglie e aziende, e i costi sanitari per le cure, producono danni economici talmente pesanti da non essere compensati dagli incassi fiscali sulle vendite dei prodotti del tabacco.

Il fumo è un problema di proporzioni planetarie, con oltre sette milioni di morti nel mondo e circa 80.000 solo in Italia ogni anno. Largamente sottostimato a livello di pubblica percezione, è volutamente confinato nell'area del vizio e del piacere. Dal canto suo, il Non-Rudy non va affatto considerato un colpevole gaudente che si ammala e muore per colpa delle sue "libere scelte", ma un malato cronico schiavizzato quasi sempre da adolescente, vera vittima consumata da una fortissima dipendenza, paragonabile agli oppiacei e alla cocaina.



bitter statement of President Alessandro Messina, for all "Rudy-dot-Rudy". But who benefits from all this? Certainly not the citizens or the State, given that, apart from grief and suffering, environmental costs (butts and polluted air), social costs for families and firms, and health care costs, produce such heavy economic damages as not to be compensated from tax revenues from sales of tobacco products.

Tobacco smoking is a problem of planetary proportions, with over seven million worldwide and about 80,000 deaths in Italy alone each year. Widely underestimated in terms of public perception, it is deliberately confined to the area of vice and pleasure. For its part, the Non-Rudy should not be considered a voluptuary and guilty person who gets sick and dies because of his "free choices", but a

Tutte le sostanze psicotrope, in grado di modificare lo stato psico-fisico di un individuo, sono droghe solitamente distinte in tre gruppi, il fumo, l'alcool e le sostanze illegali. "Ogni anno - ha commentato il presidente durante la presentazione - il fumo, che è una droga legale che fa rimanere lucidi, almeno in apparenza, uccide circa 80.000 italiani. L'alcool, che è legale e non fa rimanere lucidi, fa almeno 20.000 vittime. Tutte le altre sostanze, quelle illegali, che non rendono lucidi, ne uccidono "solo" alcune centinaia". La domanda che l'organizzazione di conseguenza si è posta è la sequente: se l'illegalità è collegata alla pericolosità e ai danni, perché alcune centinaia di morti all'anno sono ritenute un fatto gravissimo, con leggi fortemente repressive, forze dell'ordine costantemente impeqnate, con un'altissima riprovazione sociale, mentre per un totale di 100.000 morti l'anno la sensibilità collettiva è minima?

chronic patient almost always enslaved ever since being a teenager, a true victim consumed by a very strong addiction, comparable to opiates and cocaine.

All psychotropic substances, capable of modifying the psycho-physical state of an individual, are drugs that are usually divided into three groups, tobacco smoking, alcohol and illegal substances. "Every year - the president commented during the presentation - tobacco smoke, which is a legal drug that does non tarnish the mind, at least apparently, kills about 80,000 Italians. Alcohol, which is legal and does not keep the drinker clear-minded, makes at least 20,000 victims. All the other substances, the illegal ones, which tarnish the mind, kill 'only' a few hundred consumers". The question that the organisation consequently posed is the following: if illegality is linked to danger

Tabaccologia 1-2019 Editorial







Chi ci quadagna dall'allarmante illegalità degli uni e dalla serena legalità degli altri? Occupandosi comunque di una droga legale, l'associazione ha come mission quella di cambiare la non-cultura del fumo e come vision una massima: "Non vogliamo scoprire presto i tumori. Vogliamo non farli arrivare affatto". Quindi l'obiettivo è quello della vera prevenzione, per restare sani e senza dipendenze, non per fare e promuovere, come spesso si fa investendo somme da capogiro, la prevenzione secondaria, arrivando cioè quando il tumore ormai è partito, o per limitare i danni continuando a ben rifornire il cliente. Ancora il presidente: "In base a un progetto del tutto innovativo, un vero format itinerante, avvieremo per la prima volta una campagna culturale permanente denominata "Rudy=NonSmokers", che prevede progressive edizioni annuali, ope-

rando per dodici mesi in tutte le venti regioni italiane. In 100 gemellate "Città del Benessere" verranno portati sia eventi speciali riservati soltanto ai Rudy italiani, i "RudyParty", sia apposite conferenze, gli "InfoRudy", dedicate alle scuole secondarie, dagli 11 anni in su". Avviando ora il lavoro in Italia, l'associazione già pensa ad altre edizioni europee, e noi auguriamo loro senz'altro il successo. Le premesse sono buone, e pure la determinazione di cittadini consapevoli. L'era della denormalizzazione del fumare è avviata.

[Tabaccologia 2019; 1:5-7]

#### Giacomo Mangiaracina

☑ direttore@tabaccologia.it Direttore Responsabile di Tabaccologia

Disclosure: l'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.

and damage, why some hundreds of deaths a year are considered a very serious fact, with strongly repressive laws, constantly alerted law enforcement, with very high social disapproval, while for a total of 100,000 deaths a year the collective sensitivity is minimal?

Who benefits from the alarming illegality of some and from the serene legality of others? In any case dealing with a legal drug, the association's mission is to change the non-culture of smoking and as a vision of a maxim: "We do not want early discovery of tumours. We want them not to grow at all". So the goal is that of true prevention, to stay healthy and without addictions, not to do and promote, as is often done by investing mind-boggling sums, secondary prevention, that is when the cancer has already started, or to

limit the damage continuing to well supply the client.

Again the president: "On the basis of a completely innovative project, a true itinerant format, we will start for the first time a permanent cultural campaign called "Rudy = Non-Smokers", which foresees progressive annual editions, operating for twelve months a year in all twenty Italian regions. In 100 twinned "Wellness Cities" both special events will be brought, reserved only for Italian Rudy, the "Rudy-Party", and special conferences, the "Info-Rudy", dedicated to secondary schools, from 11 year olds upwards". Starting work in Italy now, the association already thinks of other European editions, and we certainly wish them success. The premises are good, and so is the determination of aware citizens. The era of smoking de-normalisation has begun.

Primo Piano Tabaccologia 1-2019

#### Giornata Mondiale senza Tabacco (31 maggio 2019)

## Tabacco e salute dei polmoni



Redazione di Tabaccologia & Tobacco Endgame



ome ogni anno, il 31 maggio l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) celebra in tutto il mondo il *World No Tobacco Day.* Questa giornata rappresenta un'opportunità per sensibilizzare le persone sugli effetti nocivi e mortali dell'uso del tabacco e dell'esposizione al fumo passivo, e per scoraggiare il consumo di tabacco in qualsiasi forma.

Il tema del World No Tobacco Day 2019 è focalizzato sul "il tabacco e la salute dei polmoni", al fine di sensibilizzare le popolazioni su:

- impatto negativo che il tabacco ha sulla salute dei polmoni, provocando malattie come cancro polmonare e malattie respiratorie croniche,
- ruolo fondamentale che i polmoni svolgono per la salute e il benessere di tutte le persone.

La campagna serve anche come invito all'azione per i Governi dei vari Paesi del mondo per sostenere politiche efficaci volte a ridurre il consumo di tabacco, coinvolgendo le parti interessate in più settori nella lotta per il controllo del tabacco.

## Il tabacco mette in pericolo i polmoni delle persone in tutto il mondo

Molteplici sono i modi con cui l'esposizione al tabacco influisce sulla salute dei polmoni delle persone in tutto il mondo.

Questi includono:

#### Cancro ai polmoni

Il fumo di tabacco è la causa principale del cancro del polmone, responsabile di oltre due terzi delle morti per cancro del polmone a livello globale. Anche l'esposizione al fumo di seconda mano, a casa o sul posto di lavoro, aumenta il rischio di cancro ai polmoni. Smettere di fumare può ridurre il rischio di cancro ai polmoni: dopo 10 anni di abbandono, il rischio di

cancro ai polmoni scende a circa la metà di quello di un fumatore. Il trend globale per entrambi i sessi in Italia è in calo negli ultimi anni soprattutto per effetto del calo nei maschi (Figura 1).

In Italia, secondo i dati dei Registri Tumori dell'AIRTUM (Associazione Italiana Registri Tumori) riferiti al periodo 2003-2014, l'incidenza dei tumori del polmone negli uomini è diminuita dell'1,6% ogni anno, in media, passando dai 122 casi su 100.000 abitanti del 2003 a 103 casi/100.000 del 2014, per un totale di 28mila tumori polmonari in meno nei 10 anni considerati. Invece, tra le donne, l'incidenza è andata aumentando passando da 25 a 31 casi/anno per 100.000 abitanti, per un totale di 10mila casi in più.



Tabaccologia 1-2019 Primo Piano

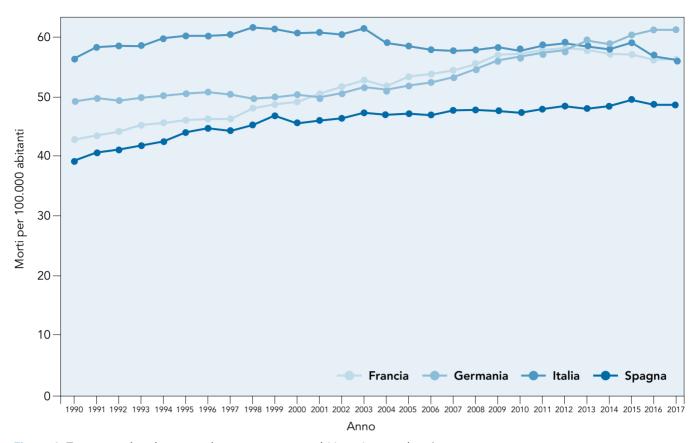


Figura 1 Tumore tracheo-bronco-polmonare, per entrambi i sessi e tutte le età.

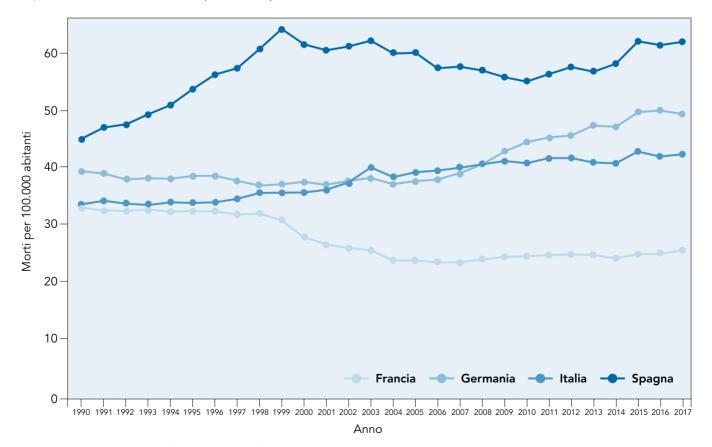


Figura 2 BPCO per entrambi i sessi e tutte le età.

Primo Piano Tabaccologia 1-2019

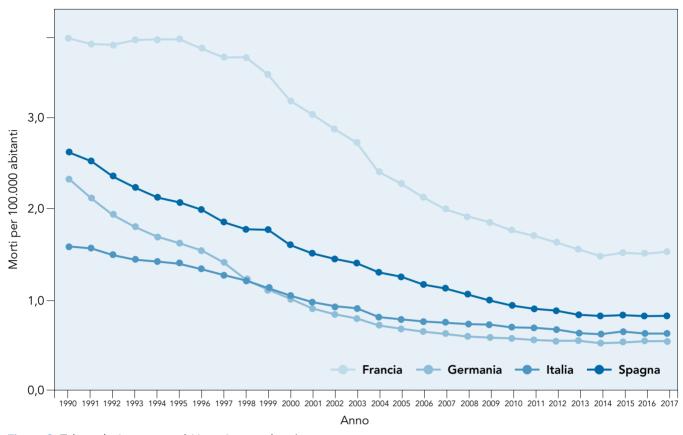


Figura 3 Tubercolosi per entrambi i sessi e tutte le età.

10

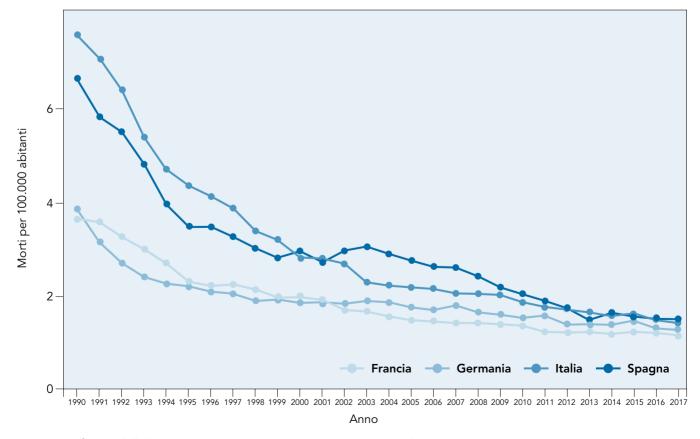


Figura 4 Infezioni delle basse vie respiratorie per entrambi i sessi e tutte le età.

Tabaccologia 1-2019 Primo Piano

#### Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

Il fumo di tabacco è la principale causa di BPCO, una condizione patologica dei bronchi caratterizzata da produzione cronica di muco, ostruzione del flusso aereo con tosse ricorrente e dispnea. Il rischio di sviluppare BPCO è particolarmente elevato tra le persone che iniziano a fumare in giovane età, poiché il fumo di tabacco rallenta significativamente lo sviluppo del polmone. Il tabacco aggrava anche l'asma, che limita l'attività e contribuisce alla disabilità. La cessazione anticipata del fumo è il trattamento più efficace per rallentare la progressione della BPCO e migliorare i sintomi respiratori. Il trend in Italia è in ascesa anche se lenta (Figura 2).

#### Tubercolosi

La tubercolosi (TBC) danneggia i polmoni e riduce la funzionalità respiratoria, che viene ulteriormente esacerbata dal fumo di tabacco. Le sostanze chimiche contenute nel fumo di tabacco possono da un lato ridurre le difese immunitarie, dall'altro attivare infezioni tubercolari latenti, che sono presenti in circa un persona su quattro. La TBC attiva, aggravata dai danni alla salute dei polmoni arrecati dal fumo di tabacco, aumenta in modo sostanziale il rischio di disabilità e morte per insufficienza respiratoria. Il trend in Italia è in leggero calo negli ultimi anni (Figura 3).

#### Inquinamento dell'aria indoor

Negli ambienti chiusi, il fumo di tabacco rappresenta una forma molto pericolosa di inquinamento dell'aria: contiene oltre 7.000 sostanze chimiche, 69 delle quali è noto che causano il cancro. Anche se il fumo può diventare invisibile e inodore, esso rimane sospeso nell'aria fino a cinque ore, mettendo coloro che sono esposti a rischio di cancro ai polmoni, malattie respiratorie croniche e ridotta funzionalità polmonare.

#### Fumo materno

Attraverso il fumo materno o l'esposizione materna al fumo passivo, i bambini sono esposti in utero alle sostanze tossiche del fumo di tabacco. Questi bimbi hanno spesso crescita e funzionalità polmonare ridotte. Inoltre i più piccoli, esposti al fumo passivo, sono a rischio di asma, bronchite e frequenti infezioni delle basse vie respiratorie e polmonite.

Nel mondo, 165.000 bambini muoiono prima dei 5 anni a causa di infezioni delle basse vie respiratorie causate dal fumo passivo. Il trend in Italia delle infezioni delle basse vie respiratorie per i bambini < 5 anni è in calo, soprattutto a partire dal 2005, anno di entrata in vigore della legge antifumo (Figura 4).

Coloro che vivono fino all'età adulta continuano a subire le conseguenze dell'esposizione al fumo di seconda mano sulla salute, poiché le frequenti infezioni delle basse vie respiratorie nella prima infanzia aumentano significativamente il rischio di sviluppare la BPCO in età adulta.

#### Obiettivi della campagna del *World No Tobacco Day* 2019

La misura più efficace per migliorare la salute dei polmoni è sospendere o almeno ridurre l'uso di tabacco e l'esposizione al fumo di seconda mano. Ma per molti settori della popolazione generale e, in particolare, tra i fumatori di alcuni Paesi, sono tuttora scarse le conoscenze degli effetti del fumo di tabacco e del fumo di seconda mano sulla salute respiratoria, sottovalutando, nonostante le forti evidenze, i potenziali danni che il fumo arreca alla salute dei polmoni. Il World No Tobacco Day 2019 deve rappresentare un'opportunità per coinvolgere cittadini e Governi per potenziare l'attuazione delle misure di controllo del tabacco più efficaci (MPOWER) previste dalla convenzione quadro dell'OMS per il controllo del tabacco (http://to-baccoendgame.it/documentazione/la-convenzione-quadro-per-il-controllo-del-tabacco/).

[Tabaccologia 2019; 1:8-11]

Redazione di Tabaccologia & Tobacco Endgame

Focus On Tabaccologia 1-2019

## Cannabis e Tabacco: similitudini e differenze

#### Michel Underner

12

a cannabis è la sostanza psicotropa più consumata dopo il tabacco ma è anche la sostanza psicotropa illecita più utilizzata al mondo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2017, 147 milioni di persone hanno usato cannabis nel mondo (2,5% della popolazione mondiale) [1]. Nell'Unione Europea, nel 2017, 23,5 milioni di persone hanno consumato cannabis nell'ultimo mese e 17,1 milioni di soggetti (13,9%) erano adolescenti e giovani adulti (15-24 aa.) [2]. In Francia, nel 2017, il 6,3% delle persone di età 18-25 anni era consumatore regolare e il 25% ne-

gli ultimi 30 giorni era consumatore regolare o guotidiano [3]. Il suo utilizzo e le consequenze rappresentano un problema importante per la Salute Pubblica, anche perché molti giovani adulti credono che fumare cannabis provochi poco o nessun danno alla loro salute. La cannabis (Cannabis sativa) è composta da più di 60 diversi cannabinoidi, due dei quali, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) hanno proprietà psicotrope. Il THC è assorbito dalle mucose del tratto respiratorio con una biodisponibilità del 20% circa e una concentrazione ematica massimale raggiunta in circa 10 minuti. È una molecola lipofila che può spiegare un incremento e un prolungamento degli effetti; l'emivita della sostanza è di 96 ore, con l'eliminazione da 10 a 30 giorni dopo il consumo di uno "spinello" [4].

### Modalità d'uso della cannabis

Le modalità d'uso della cannabis sono varie. Essa può essere fumata da sola (joint) o mista a tabacco (spliff) sotto forma di sigarette, o sotto forma di resina mista a tabacco, con pipe, con narghilè (shisha) o

## Cannabis and tobacco: similarities and differences

#### Michel Underner

annabis is a psychoactive substance, the most misused after tobacco and is the illicit psychoactive substance most used worldwide. According to the WHO, in 2017, 147 million persons used cannabis worldwide (2,5% of the world population) [1]. In the European Union, in 2017, 23,5 million persons had used cannabis in the past 12 months and 17,1 million persons (13,9%) were young adults (15-34yrs.) [2]. In France, in 2017, 6,3% of individuals aged 18-25 yrs. were regular cannabis users and 25% of the last 30 days users were daily or almost daily users [3]. Its use and the consequences represent a major issue of Public Health, also

because many young adults believe that smoking cannabis causes little or no harm for their health. Cannabis (Cannabis sativa) is composed by more than 60 different cannabinoids, two of which, the delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) and the cannabidiol (CBD) have psychoactive proprieties. THC is absorbed by the mucosae of the respiratory tract with an about 20% bioavailability and a maximum blood concentration reached in about 10 minutes. It is a lipophilic molecule, which may explain a boost and prolonged effects; the half life of the chemical is 96 hours, with the elimination 10 to 30 days after the use of a joint [4].

#### Patterns of cannabis used

The patterns of cannabis use are varied. It can be smoked alone, in the form of cigarettes (grass, marijuana) or resin mixed with tobacco (joints), pipes, with a narghile (shisha) or in the form of "bong". The use of narghilé pipes is not less toxic for the lungs than cigarettes, in fact the smoke produced is very rich of carbon monoxide (CO) and the splashing in water does not prevent it from containing all the toxic products from combustion. The "bong" is a homemade water pipe often made in a plastic bottle whose use increases the toxicity of

Tabaccologia 1-2019 Focus On 13



sotto forma di "bong". L'uso di pipe al narghilè non è meno tossico per i polmoni rispetto alle sigarette in quanto il fumo prodotto è molto ricco di monossido di carbonio (CO) e facendolo gorgogliare nell'acqua non previene dal contenere tutti i prodotti tossici della combustione. Il "bong" è una pipa ad acqua fatta in casa, spesso prodotta a partire da una bottiglia di plastica, l'uso della quale aumenta la tossicità della

cannabis. In Europa e in Francia, la maggior parte dei consumatori fuma cannabis sotto forma di resina mescolata con tabacco (spinello) [5], che complica la valutazione della tossicità della sola cannabis. Studi condotti in Nuova Zelanda sono interessanti perché in quel Paese, la cannabis è fumata da sola, senza associazione con il tabacco [6]: rende possibile correlare le consequenze respiratorie dell'inalazione

della cannabis e distinguere i rischi specifici del tabacco e della cannabis. La maggioranza degli studi esprime il consumo di cannabis in "spinelli/anno" (uno spinello anno corrisponde a uno spinello fumato al giorno per un anno). Tuttavia, questo calcolo non considera la quantità, spesso diversa, delle foglie di cannabis adoperate per costituire uno spinello.

### Composizione del fumo di cannabis

Nel fumo, la presenza di nicotina è specifica del tabacco e i cannabinoidi, in particolare il THC, sono specifici della cannabis. Escludendo nicotina e THC, il fumo dovuto alla combustione della cannabis e del tabacco comprende le stesse sostanze tossiche. Hiller e coll. [7] trovarono, tramite "velocimetria Doppler", che il diametro medio delle particelle del fumo di cannabis e di tabacco è identico (circa 0,5 µm).

cannabis. In Europe and in France, most of the users smoke cannabis in the resin mixed with tobacco form (joint) [5], which complicates the assessment of toxicity of cannabis alone. Studies conducted in New Zealand are interesting because in that country cannabis is smoked alone, without association with tobacco [6], which makes it possible to correlate the respiratory consequences of the inhalation of cannabis and to distinguish the specific risks of tobacco and cannabis. Most studies express cannabis use in "joint - years" (one joint year corresponds to 1 joint smoked daily for one year). However this calculation does not consider the quantity, often different, of cannabis leaves used to make a joint.

## Composition of cannabis smoke

In the smoke, the presence of nicotine is specific to tobacco and the

cannabinoids, in particular THC, is specific to cannabis. Excluding nicotine and THC, the smoke due to combustion of cannabis and tobacco includes the same toxic chemicals. Hiller et al. [7] found that by means of Doppler velocimetry, the mean diameter of the smoke particles of cannabis and tobacco are identical (about 0,5 µm).

## Differences related to the product

Cannabis density is weak in joints in which the components are less compacted than in cigarettes (particularly in those manufactured). This results in an absence of entrapment of the smoke in the proximal part of the joint. Inhaled particles of larger volumes will deposit on the larger respiratory airways. Indeed, the components of the cannabis smoke have a more important irritant effect than those of tobacco smoke. In particular, the oxidation

of the products of combustion of cannabis is higher, generating the production of a larger quantity of irritant acid substances [8].

### Differences related to the user

As a general rule, cannabis smokers use a less quantity of substances (some "joints" per day or per week) than tobacco smokers (many cigarettes per day). Cannabis smokers have a different inhaling technique, mostly in USA and in Europe, with respect to tobacco smokers [9]. The volume of the puffs is larger and the inhalation is faster and deeper. The pulmonary retention time is more important. There is a refrain from breathing for several seconds at the end of inhalation (four times longer than tobacco smokers) and sometimes a Valsalva maneuver (expiration against resistance) to increase the absorption of cannabinoids to obtain more important psychoactive effects. In

Focus On Tabaccologia 1-2019

## Differenze correlate al prodotto

14

La densità della cannabis è debole negli spinelli, in cui i componenti sono meno compattati rispetto alle sigarette (in particolare quelle confezionate industrialmente). Questo esita in un'assenza d'intrappolamento del fumo nella parte prossimale dello spinello. Le particelle inalate di volume maggiore si depositeranno sulle vie aeree respiratorie più grosse. Infatti, i componenti del fumo della cannabis avranno un effetto irritante maggiore rispetto a quelli del fumo di tabacco. In particolare, l'ossidazione dei prodotti di combustione della cannabis è maggiore, generando la produzione di maggiori quantità di sostanze acide irritanti [8].

## Differenze correlate al consumatore

Come regola generale, i fumatori di cannabis consumano una minore quantità di sostanze (alcuni spinelli al giorno o alla settimana) rispetto ai fumatori di tabacco (parecchie sigarette al giorno). I fumatori di cannabis hanno una diversa tecnica d'inalazione, notoriamente in USA e in Europa. rispetto ai fumatori di tabacco [9]. Il volume delle aspirate è più ampio e l'inalazione è più veloce e profonda. Il tempo di ritenzione polmonare delle aspirate è maggiore. C'è un trattenimento del respiro di diversi secondi alla fine dell'inalazione (quattro volte più lunga rispetto ai fumatori di tabacco) e a volte c'è una manovra di Valsalva (espirazione contro una resistenza) per aumentare l'assorbimento di cannabinoidi e ottenere maggiori effetti psicoattivi. In questo modo, la biodisponibilità di THC può variare dal 18 al 50%, a seconda del modo di fumare. Questa manovra aumenta il fenomeno della turbolenza nelle vie aeree, favorendo l'impatto dei costituenti della fase

particolata del fumo di cannabis nelle grosse vie respiratorie. Questo esita anche in un aumento del tempo di contatto tra il fumo di cannabis e la mucosa bronchiale. La deposizione delle particelle del fumo di tabacco invece avviene principalmente a livello delle piccole vie respiratorie. Infine, il fumatore di cannabis lascia un mozzicone più corto rispetto al fumatore di sigarette; questo contribuisce alla penetrazione nei polmoni di un fumo più riscaldato e più irritante [10].

#### Conseguenze pratiche

Le modalità di inalazione del fumo di cannabis, rispetto al tabacco, causano una ritenzione a livello polmonare di catrame quattro volte maggiore [11]. Wu e coll. [12] hanno dimostrato che la concentrazione ematica di carbossiemoglobina (HbCO) e la quantità di catrame inalata erano significativamente mag-

this way, the bioavailability of THC may vary from 18 to 50%, depending on the smoking manner. This maneuver increases the turbulence phenomenon in the airways, favoring impaction of the constituents of the particulate phase of cannabis smoke in the large airways. This results also in an increase of contact time between cannabis smoke and bronchial mucosa. The deposition of the tobacco smoke particles is done mostly at the level of the small respiratory airways. Finally, the cannabis smoker leaves a shorter butt than cigarette smokers do; this contributes to the penetration in the lungs of a hotter and more irritant smoke [10].

#### Practical consequences

The inhalation modalities of cannabis smoke, compared to tobacco, cause a pulmonary retention four times more important of tar [11]. Wu et al. [12] showed the serial concentration of carboxyhemoglobin

(HbCO), the amount of tar inhaled were significantly more important in exclusive cannabis smokers than in exclusive tobacco smokers (p < 0.001). In a study of Tashkin et al. [13], on regular cannabis smokers, the individuals smoked one single cigarette containing 1,24% THC, modifying at each session the volumes of inhalation (45 or 70 ml) and that of the pulmonary retention time of the smoke (4-5 seconds to 14-16 seconds). The other parameters were constant (six puffs separated by a 30 second interval). The higher smoke pulmonary retention time significantly increased the blood THC concentration (p < 0.05) and of HbCO linked to a higher rate of pulmonary retention of tars. On the contrary, the increase of the volume of the puffs did not significantly modify those parameters. In this study, it was therefore the duration of lung retention and not the volume of puffs that increased the harmfulness of cannabis smoke.

#### Conclusions

Even if the quantity consumed is six times more important for the tobacco smokers than for the cannabis smokers, in these the pulmonary exposition to the smoke is four times higher. According to a study by Aldington et al. [6], a "joint" of cannabis would be equivalent to 2.5 to 3 tobacco cigarettes in terms of consequence on lung function. Cannabis smoke is irritating to the bronchial tree, causing histological signs of inflammation of the bronchial mucosa and alteration of the anti-fungal and antibacterial defenses of the macrophages of the alveoli [14]. The inhalation of cannabis smoke is a risk factor for bronchial cancer [15]. Cannabis use cessation induces important benefits for the respiratory apparatus. This should encourage health professionals to offer support for cessation of cannabis and tobacco use, which is often associated.

Tabaccologia 1-2019 Focus On

giori in fumatori esclusivi di cannabis rispetto ai fumatori esclusivi di tabacco (p < 0.001). In uno studio, Tashkin e coll. [13] hanno osservato che in fumatori di cannabis regolari, i soggetti fumavano una sola sigaretta contenente 1,24% di THC, modificando a ogni sessione i volumi di inalazione (45 o 70 ml) e del tempo di ritenzione polmonare (4-5 secondi a 14-16 secondi). Gli altri parametri erano costanti (sei tiri separati da un intervallo di 30 secondi). Il tempo di ritenzione polmonare maggiore aumentava significativamente la concentrazione ematica di THC (p < 0.05) e del HbCO, associata a un livello più elevato di ritenzione polmonare del catrame. Al contrario, l'aumento di volume dei tiri non modificava in modo significativo quei parametri. In questo studio, era quindi la durata della ritenzione polmonare e non il volume dei tiri che aumentava la dannosità del fumo di cannabis.

#### Conclusioni

Anche se la quantità consumata è sei volte maggiore nei fumatori di tabacco rispetto ai fumatori di cannabis, in questi, l'esposizione polmonare al fumo è quattro volte maggiore. Secondo lo studio di Aldington e coll. [6], uno spinello di cannabis sarebbe equivalente a 2,5-3 sigarette di tabacco in termini di conseguenze sulla funzione polmonare. Il fumo di cannabis è irritante per l'albero respiratorio. causando segni istologici d'infiammazione della mucosa bronchiale e alterazione delle difese immunitarie dei macrofagi alveolari contro funghi e batteri [14]. L'inalazione del fumo di cannabis è un fattore di rischio per il carcinoma bronchiale [15]. La cessazione dell'uso della cannabis induce importanti benefici all'apparato respiratorio. Questo dovrebbe incoraggiare gli operatori sanitari a sostenere la cessazione del consumo di cannabis e di tabacco, che sono spesso associati.

[Tabaccologia 2019; 1:12-15]

15

#### Michel Underner

Consultation de Tabacologie, Unité de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Henri Laborit, Université de Poitiers, France

### Corresponding author: Michel Underner

Consultation de Tabacologie Unité de Recherche Clinique Centre Hospitalier Henri Laborit 370 Avenue Jacques Cœur CS 10587, 86021 Poitiers cedex. Mike.underner@orange.fr

Disclosure: l'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.

#### **Bibliografia**

- **1.** World Drug Report 2017. Disponible sur: http://www.unodc.org/wdr2017/index.html (ultimo accesso 26 agosto 2018).
- **2.** European Drug Report 2017: trends and developments. Disponible sur: http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017.html (ultimo accesso 26 agosto 2018).
- **3.** Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Drogues, chiffres clés 7ème édition OFDT 2017. Disponible sur: http://www.ofdt.fr/publications/periodiques/drogues-chiffres-cles/7eme-edition-2017/ (ultimo accesso 26 agosto 2018).
- **4.** Dervaux A, Laqueille X. Cannabis: usage et dependence. Press Med 2012;41:1233-40.
- **5.** Benyamina A. Tabac et cannabis. In: M. Reynaud, A. Benyamina. Addiction au cannabis. Paris: Flammarion, 2009.
- **6.** Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. Thorax 2007;62:1058-63.
- 7. Hiller FC, Wilson FJ Jr, Mazumder MK, Wilson JD, Bone RC. Concentration and particle size distribution in smoke from marijuana cigarettes with different delta 9-tetrahydrocannabinol content. Fundam Appl Toxicol 1984;4:451-4.
- **8.** Lee MH, Hancox RJ. Effects of smoking cannabis on lung function. Expert Rev Respir Med 2011;5:537-46.
- **9.** Urban T. Manifestations respiratoires liées à l'inhalation de fumée de cannabis Rev Mal Respir 2008;25:1338-40.

- **10.** Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S, et al. Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and non-smokers. Am Rev Respir Dis 1987;135:209-16.
- **11.** Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH. Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:141-8.
- **12.** Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. N Engl J Med 1988;318:347-51.
- **13.** Tashkin DP, Gliederer F, Rose J, Change P, Hui KK, Yu JL, et al. Effects of varying marijuana smoking profile on deposition of tar and absorption of CO and delta-9-THC. Pharmacol Biochem Behav 1991;40:651-6.
- **14.** Underner M, Urban T, Perriot J, Peiffer G, Meurice JC. Usage du cannabis et retentissement fonctionnel respiratoire. Rev Mal Respir 2013;30:272-85.
- **15.** Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice JC. Cannabis et cancer bronchique. Rev Mal Respir 2014;31: 488-98.

Tribuna Open Letter Tabaccologia 1-2019

## Sponsorizzazione di Società medico-scientifiche da parte dell'industria del tabacco

Lettera aperta di Tobacco Endgame indirizzata a:

Ministro della Salute

16

- Presidente Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
- Direttore Generale Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
- Presidente Istituto Superiore di Sanità
- Direttore Generale dell'Agenzia Dogane e Monopoli
- Presidente del Comitato Nazionale di Bioetica

Oggetto: Richiesta di chiarimenti rispetto alla liceità della sponsorizzazione di società medico-scientifiche da parte dell'industria del tabacco

on questa lettera gli Scriventi, in qualità di membri delle Società Scientifiche che hanno dato vita all'alleanza Tobacco Endgame, richiedono quale posizione gli Enti e i Soggetti in indirizzo intendano assumere nei confronti del rapporto tra le Società Scientifiche di area medica e l'industria del tabacco, un rapporto che solleva numerosi interrogativi.

Limitatamente a quanto è a nostra conoscenza, dal 22 al 24 novembre 2018 si è tenuto il Congresso della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) che ha visto la partecipazione della Philip Morris International Science, una branca della principale industria del tabacco a livello globale, in qualità di sponsor o partner e l'allestimento di uno stand Philip Morris International (PMI). Qualcosa di simile era già avvenuto quest'anno nel Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia (SITOX) nella scorsa primavera, a Bologna. A ottobre si è tenuto a Milano il Congresso della Società Italiana di Chirurgia Odonto-Stomatologica (SIDCO), in cui la responsabile di Ricerca e Sviluppo della British American Tobacco (BAT) ha tenuto una relazione sulle prospettive dei nuovi prodotti a tabacco riscaldato, dal punto tossicologico e della salute. Siamo in presenza di una offensiva dell'industria del tabacco in Italia?

Philip Morris e British American Tobacco cercano di entrare in prima persona nel dibattito medico, supportando congressi medici e intervenendo con parole d'ordine che a noi sembrano paradossali: pur continuando a vendere sigarette combustibili in tutto il mondo, in Italia e altri paesi, PMI e BAT si fanno paladine di un mondo senza fumo, in cui le loro sigarette combustibili siano sostituite dai loro dispositivi che riscaldano cartucce di tabacco, e che vengono proposti come strumento di una strategia di riduzione del danno. Per farlo, richiedono collaborazione proprio al mondo della salute e ai medici in primo luogo.

L'incontro tra medici difensori della salute e multinazionali del tabacco, i cui profitti derivano dalla promozione e dalla vendita di prodotti nocivi per la salute, è giustificato sul piano della salute pubblica? Sul piano legale? E sul piano dell'etica medica? Cosa ci dice la Convenzione Quadro per il controllo del tabacco? Esistono precedenti nella storia di alleanze di questo tipo, con quali esiti?

### Argomentazioni e interessi commerciali dell'industria

L'industria sostiene che i nuovi prodotti a tabacco riscaldato sono più sicuri rispetto al tabacco combustibile e intende promuovere lo spostamento dei fumatori su tali prodotti meno tossici. Propone quindi una vera e propria strategia di salute pubblica, volta a ridurre il danno del tabacco combustibile, accettando un danno, presumibilmente minore per il fumatore, quel-

lo di continuare ad essere dipendente da nicotina, una sostanza di per sé tossica, assumendola senza dover inalare anche tutte le sostanze cancerogene che si sprigionano nella combustione.

In tal modo l'industria, anche con l'aiuto del mondo sanitario e grazie a una regolamentazione di favore, amplierebbe il nuovo mercato dei dispositivi a tabacco riscaldato e relative cartucce, senza per altro abbandonare la sua attività principale, quella della vendita delle sigarette tradizionali.

## La strategia di riduzione del danno è attualmente giustificata?

Per quanto gli Scriventi guardino con interesse a qualsiasi efficace intervento per la riduzione del fumo di tabacco e dei danni che ne derivano, ritengono allo stesso tempo che per una strategia di questo tipo sia necessario guardare alla salute di tutta la Comunità la quale include innanzitutto la maggioranza, cioè i non fumatori, e tra costoro le ragazze e i ragazzi che ancora non sono venuti a contatto col fumo, e coloro che hanno smesso di fumare. Esistono prove che i primi dispositivi che rilasciano nicotina come le sigarette elettroniche e i prodotti a tabacco riscaldato funzionino anche come porta d'ingresso alla dipendenza da nicotina [1,2]. Anche per gli ex fumatori che, oggi, sono in molti Paesi più numerosi dei fumatori, questi dispositivi rappresentaTabaccologia 1-2019 Tribuna Open Letter

no un rischio di ricaduta nella dipendenza dalla nicotina [2]. Del resto, i dati sui consumi degli adolescenti italiani riportati dalla Global Youth Tobacco Survey, mostrano che nel 2014 il 23% dei ragazzi di 11-15 anni fumava abitualmente sigarette e l'8% svapava abitualmente sigarette elettroniche, ma nel 2018 il 21% fumava sigarette e il 18% svapava sigarette elettroniche, con aumento del numero di adolescenti che vengono a contatto con la nicotina.

Per quanto riguarda i fumatori esistono molte aree di incertezza: in Italia ad esempio, a differenza di altri Paesi, le sigarette elettroniche non hanno funzionato per i fumatori come una vera alternativa al fumo e il loro uso, piuttosto che alternativo, è complementare: la maggior parte dei consumatori di sigarette elettroniche usa queste insieme alle sigarette tradizionali a seconda dei contesti [3].

Per questi e altri motivi, vorremmo provvisoriamente concludere che la strategia della riduzione del danno è al momento in Italia una strategia di marketing commerciale e non di salute pubblica. Il mondo della salute dovrebbe senz'altro discuterne, ma con esperti indipendenti, come ad esempio i ricercatori pubblici che non sono portatori di conflitti di interesse.

#### La partecipazione di rappresentanti dell'industria del tabacco è giustificata sul piano legale?

L'articolo 1 del Decreto legislativo 16 dicembre 2004, n. 300 "Attuazione della direttiva 2003/33/CE in materia di pubblicità e di sponsorizzazione dei prodotti del tabacco", definisce "sponsorizzazione: qualsiasi forma di contributo pubblico o privato ad un evento, un'attività o una persona che abbia lo scopo o l'effetto, diretto od indiretto, di promuovere un prodotto del tabacco".

Le Società Scientifiche alle prese con i danni del fumo hanno il diritto e il dovere di discutere della sicurezza dei nuovi dispositivi, della efficacia di tali dispositivi per smettere di fumare sigarette combustibili e, come si è detto, di strategie di riduzione del danno. Ma è legale che la discussione venga orientata dall'industria del tabacco, che è chiaramente in conflitto di interesse?

Secondo le linee guida dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali che sovrintende al programma per l'Educazione Continua in Medicina, "sponsor" è un soggetto privato che fornisce risorse finanziarie, prodotti o servizi a un provider, mediante un contratto a titolo oneroso in cambio di spazi di pubblicità o attività promozionali per il proprio marchio o per i propri prodotti. Ma, la sponsorizzazione nell'ambito della formazione continua per le professioni sanitarie va incontro a delle specifiche limitazioni indicate da un'apposita normativa. Limitazioni che rispondono a un unico interesse. Quello che la formazione continua sia esente da ingerenze di natura commerciale inerenti l'ambito sanitario.

Può essere la sponsorizzazione da parte dell'industria del tabacco, priva di interessi commerciali? Esistono seri dubbi circa la legittimità di queste partecipazioni che le istituzioni preposte, in primis l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e il Ministero della Salute dovrebbero sciogliere.

#### Legami con l'industria del tabacco sono in contrasto con la Convenzione Quadro per il Controllo del Tabacco?

La Convenzione, il trattato internazionale sottoscritto anche dall'Italia, prevede la protezione delle politiche per la salute dalle pressioni dell'industria del tabacco che non dovrebbe avere voce in capitolo nella loro definizione. La Convenzione sancisce questo principio all'articolo 5.3 che vincola gli Stati firmatari a proteggere le politiche per la salute da interessi commerciali dell'industria del tabacco, garantendo misure specifiche atte a impedire i tentativi dell'industria di esercitare la propria influenza economica e politica. Sappiamo che in Italia le compagnie del tabacco (e i produttori di sigarette elettroniche) hanno finanziato anche recentemente fondazioni legate ai partiti politici, ma almeno la ricerca medico-scientifica dovrebbe restare al riparo da una influenza che, nella storia, si è dimostrata nefasta. Non dimentichiamo che la ricerca genera i dati di fatto che consentono alla politica di decidere (vedi su questo punto le linee guida per l'attuazione dell'articolo 5.3 del trattato).

17

## Esistono problemi sul piano dell'etica medica?

L'articolo 57 del Codice di Deontologia medica prevede il divieto di patrocinio a fini commerciali, cioè a dire che il medico singolo o componente di associazioni scientifiche o professionali non concede patrocinio a forme di pubblicità promozionali finalizzate a favorire la commercializzazione di prodotti sanitari o di qualsivoglia altra natura. In questo caso, si concede una platea per propagandare un prodotto da cui il consumatore assorbe sostanze che sono forse meno tossiche del fumo della sigaretta, ma sono di certo tossiche e una, la nicotina, è tossica e additiva, nel senso che crea dipendenza. Non dovrebbe la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici, che ha il dovere di vigilare sul rispetto delle norme contenute nel Codice di Deontologia medica, assumere una propria posizione in materia? Non potrebbe il Comitato Nazionale di Bioetica esprimere il proprio alto parere su una questione di così grande importanza?

#### Esistono precedenti nella storia del tabacco di alleanze tra industria e mondo medico?

Per quanto possa apparire oggi incredibile, i medici sono stati oggetto di costante attenzione da parte dell'industria del tabacco: un manifesto pubblicitario negli anni '30 riporta la scritta "20.679 medici dicono: le Luckies sono meno irritanti!", dietro la quale si affaccia un dottore in camice bianco con i capelli bianchi e un sorriso rassicurante. L'American Tobacco usava l'immagine e le presunte opinioni

Tribuna Open Letter Tabaccologia 1-2019

dei medici per legare la tostatura del suo tabacco alla presunta protezione dalla tosse. In assenza di prove che la tostatura fosse migliore dei metodi usati da altre compagnie, American Tobacco fece l'audace rivendicazione, attribuendo l'opinione ai medici. Più tardi fu la nuova arrivata Philip Morris a pubblicare regolarmente sulle riviste rivolte al pubblico generale e sulle riviste mediche, messaggi che decantavano la scomparsa della tosse in fumatori cui il medico aveva consigliato di passare alle Philip Morris. Quindi le Camel: "I medici fumano Camel più di qualsiasi altra sigaretta". Fin quando il rapporto divenne via via sempre più stretto, al punto che le compagnie del tabacco finanziavano ricerche e congressi in cui centinaia di medici si mettevano in fila per ricevere pacchetti di sigarette omaggio e le compagnie di tabacco offrivano ai convegnisti relax in sale: "entra: riposa... leggi... fuma... o semplicemente scambia due chiacchiere" [4]. Vogliamo rinverdire questi fasti? Ci sono diversi motivi per cui "Doctor's chioice is people's choice!": a torto o a ragione, i medici rappresentano un modello per i comportamenti salutari e hanno la capacità di influire sui loro pazienti che fumano per indurli a smettere. Non è un caso quindi che la frequenza dei medici che fumano anticipa la frequenza dei fumatori nella società: quando la curva epidemica è in fase ascendente, la frequenza tra i medici è maggiore rispetto a quella della popolazione di pari età, forse per una maggiore disponibilità economica. Ma quando la curva epidemica è in fase di-

18

scendente, i medici fumano meno e smettono di più, forse per un migliore accesso all'informazione. Oggi in Italia la prevalenza di fumo tra i medici è superiore al 20% e tra i medici di famiglia potrebbe essere addirittura superiore al 30% [5], mentre negli Stati Uniti è pari al 4%. Un punto su cui il mondo della salute dovrebbe riflettere.

#### In conclusione

Le Società Scientifiche che accettano finanziamenti dall'industria del tabacco corrono un grave rischio di perdita della propria indipendenza associandosi, pur con le migliori intenzioni, a uno sponsor ricchissimo, le cui fortune sono generate dai proventi di un'attività che causa in Italia più di 70.000 morti all'anno [6]. Siamo purtroppo in un vuoto normativo, perché il dinamismo del mercato ha trovato impreparati i soggetti regolatori. Tuttavia esistono, a nostro parere, già oggi un quadro normativo generale e alcuni principi che consentono ai soggetti in indirizzo di esprimere la propria posizione per mettere termine a quello che potrebbe configurarsi come un vero e proprio tentativo di inquinamento della formazione medico scientifica.

Già l'Istituto "Mario Negri" in collaborazione con molti esperti del controllo del tabagismo ha pubblicato un comunicato, sottoscritto da molte Società e altre Istituzioni scientifiche, volto a ribadire l'importanza dell'indipendenza della ricerca dall'industria del tabacco [7].

Come Tobacco Endgame, una alleanza per la salute contro il tabacco promossa dalle Società ed Enti in calce specificati, avanziamo queste domande e sollecitazioni al Ministro della Salute e agli altri organi in indirizzo, nella convinzione che sia necessario porre fine a questo fenomeno, richiedendo alle Società medico scientifiche di inserire nei propri statuti e regolamenti l'incompatibilità con l'industria del tabacco (come già ha fatto nel 2017 la Società Italiana di Tabaccologia) e istituendo un osservatorio permanente per monitorare i tentativi di inquinamento dell'indipendenza del mondo della salute portati avanti dalle multinazionali del tabacco.

## Tobacco Endgame (www.tobaccoendgame.it)

**Prof. Maria Sofia Cattaruzza** (SITI - Società Italiana di Igiene)

Dr. Paolo D'Argenio

(AIE - Associazione Italiana di Epidemiologia)

Dr. Vincenzo Zagà, Dr. Giacomo Mangiaracina

(SITAB - Società Italiana di Tabaccologia)

Dr. Lalla Bodini

(SNOP - Società Nazionale Operatori Sanitari)

Dr. Silvano Gallus

(Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS)

Dr. Giuseppe Gorini

(ISPRO - Istituto Scientifico per la Prevenzione Oncologica della Toscana)

Prof. Fabrizio Faggiano

(AIE - Associazione Italiana di Epidemiologia)

[Tabaccologia 2019; 1:16-18]

#### **Bibliografia**

- **1.** Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. Tob Control 2019;28:113-4.
- **2.** Liu X, Lugo A, Davoli E, Gorini G, Pacifici R, Fernandéz E, Gallus S. Electronic cigarettes in Italy: a tool for harm reduction or a gateway to smoking tobacco? Tob Control 2019. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054726 [Epub ahead of print].
- **3.** Gorini G, Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Masocco M, Fateh-Moghadam P, et al.; PASSI coordinating group. Electronic cigarette use as an aid to quit smoking in the representative Italian population PASSI survey. Prev Med 2017;102:1-5.
- **4.** Gardner MN, Brandt AM. "The doctors' choice is America's choice": the physician in US cigarette advertisements, 1930-1953. Am J Public Health 2006;96:222-32.
- **5.** Gallus S, Lugo A, Garattini S, Pacifici R, Mastrobattista L, Marzo G, Paglia L. General practitioners and dentists: a call for action against tobacco. Nicotine Tob Res 2016;18:2202-8.
- **6.** Gallus S, Muttarak R, Martínez-Sánchez JM, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy, 2010. Prev Med 2011;52:434-8.
- **7.** Gallus S, Lugo A, Garattini S. Indipendenza delle Società e altre Istituzioni Scientifiche italiane dall'industria del tabacco. Tabaccologia 2018;4:10-3.

Tabaccologia 1-2019 Tribuna Article

## Rischio di intolleranza all'aspirina (AERD) in caso di sospensione del fumo di tabacco

## Development of aspirin-exacerbated respiratory diseases (AERD) in some cases of smoking cessation

Gennaro D'Amato, Vincenzo Zagà, Maria D'Amato

#### Riassunto

Il fumo è un fattore di rischio ben noto di sviluppo e peggioramento dell'asma con azione proinfiammatoria nell'epitelio delle vie aeree nei pazienti asmatici, nonché in quelli sani.

Smettere di fumare induce, notoriamente, un miglioramento delle condizioni respiratorie. È stato però osservato da Hayashi e coll. che, in chi smette di fumare, può insorgere una patologia di intolleranza all'aspirina (ASA), l'AERD (aspirin-exacerbated respiratory diseases) e questa è una delle poche osservazioni di una possibile insorgenza di patologia con la cessazione del fumo. La cessazione del fumo riduce, infatti, i livelli di COX-2 e PGE2 e pertanto si potrebbe ipotizzare che l'inalazione del fumo di sigaretta, un naturale induttore di COX-2, possa sopprimere lo sviluppo dell'AERD, che compare invece quando si smette di fumare. In breve, quando medicamenti come NSAID (Non steroidal antinflammatory drugs) o aspirina bloccano l'enzima COX-1, la produzione di trombossano e di alcune prostaglandine (PG) antiinfiammatorie è ridotta e nei pazienti con asma da aspirina questo enzima determina una overproduzione di leucotrieni pro-infiammatori che causa gravi esacerbazioni di asma e di sintomi di intolleranza all'ASA. Comunque chi fuma non è affatto autorizzato a continuare a farlo e c'è sempre la possibilità di aiutarlo in caso di comparsa di AERD insorta con la cessazione del fumo. Il rischio di sviluppare AERD è anzi un motivo in più per non iniziare a fumare.

Parole chiave: AERD, smettere di fumare, effetti avversi del fumo.

#### **Abstract**

Epidemiological studies have confirmed that smoking is an important risk factor for the development of general asthma.

However, this study supports the hypothesis that smoking cessation may lead to the development of AERD (aspirin exacerbated respiratory diseases) and the findings of this study contribute towards a better understanding of the pathogenesis of AERD and the development of novel strategies to prevent its onset. In particular, this study indicated that the cessation of cigarette smoke, a natural COX-2 inducer, may be a risk factor for the development of AERD. Moreover, this study also highlights the need for further intensive investigations into the relationship between the inhalation of cigarette smoke and AERD.

However, in their conclusion the authors emphasize that the results of this study are not intended to have any influence on public policies regarding smoking. Because of its many adverse effects, smoking should not be recommended as a treatment option.

**Keywords:** AERD, smoking cessation, adverse effects of smoking.

#### Introduzione

È abbondantemente noto che il fumo di tabacco è responsabile di un numero incredibile di malattie polmonari, nonché di altri organi e apparati come, in particolare quello cardiocircolatorio e nefro-urologico. Nel lavoro di Hayashi e coll. pubblicato su JACI in Practice [1], viene osservato che in chi smette di fumare può insorgere una patologia da allergia all'aspirina, l'AERD (aspirinexacerbated respiratory diseases). Da notare che questa è una delle poche osservazioni di una possibile insorgenza di patologia con la cessazione del fumo.

Il fumo è un fattore di rischio ben noto di sviluppo e peggioramento dell'asma e di aumentata espressione di ciclossigenasi-2 (COX-2) e prostaglandin E2 (PGE2) nell'epitelio delle vie aeree e in tutto il corpo nei soggetti sani e nei pazienti asmatici [1-15]. Per contro, la cessazione del fumo riduce i livelli di COX-2 e PGE2 e pertanto si potrebbe ipotizzare che l'inalazione del fumo di sigaretta, un naturale induttore di COX-2, possa sopprimere lo sviluppo dell'AERD [1] che compare quando si smette di fumare.

Quando medicamenti come NSAID (Non steroidal antinflammatory drugs) o aspirina bloccano l'enzima ciclossigenasi-1 (COX-1), la produzione di trombossano e di alcune prostaglandine (PG) antinfiammatorie è ridotta e nei pazienti con asma da aspirina (ASA) questo enzima determina una overproduzione di leucotrieni pro-infiammatori che causa gravi esacerbazioni di asma e di sintomi di intolleranza all'ASA similallergici.

L'AERD è una patologia non allergica, non IgE-mediata, anche se talvolta confusa con le reazioni allergiche-atopiche, ed è caratterizzata da una selettiva ipersensibilità agli inibitori della ciclossigenasi (COX-1) come aspirina e NSAID. La maggioranza di pazienti con AERD presenta asma grave e i sintomi tendono a svilupparsi dopo i 20 anni d'età [1-20].

Sulla base di queste osservazioni ci viene spontaneo affermare che è decisamente il caso di non iniziare a fumare per non innescare meccanismi che poi, con la sospensione del fumo, potrebbero portare all'insorgenza dell'AERD.

#### Etiopatogenesi

L'AERD viene causata da un'anomalia nella cascata metabolica dell'acido arachidonico che porta a una aumentata produzione di cisteinilleucotrieni pro-infiammatori coinvolti nella risposta infiammatoria. La causa della patologia non è completamente conosciuta ma ci sono diverse osservazioni:

- Anormali bassi livelli di PGE2, che è protettiva per l'apparato respiratorio, sono stati trovati nei pazienti con asma da aspirina e potrebbero peggiorare l'infiammmazione polmonare;
- Eosinofili possono essere fattori di produzione di mediatori chimici pro-infiammatori nei soggetti con AERD.

#### I sintomi

Si manifestano pochi minuti dopo avere ingerito l'ASA o altri antinfiammatori non steroidei (FANS). Nei casi meno gravi compare orticaria, con prurito. Se la reazione è più violenta, può comparire angioedema con tumefazione di lingua e gola (edema tipo Quincke) con rischio di soffocamento, spasmi bronchiali con respirazione difficoltosa (dispnea), fino allo shock anafilattico, con un crollo della pressione arteriosa e arresto cardiaco [20-24]. Ovviamente, in caso di sintomi gravi, occorre rivolgersi subito al 118 o al Pronto Soccorso, dove saranno impiegati l'adrenalina (in questi casi è salvavita) e altri farmaci antiallergici. I cortisonici funzionano solo per le reazioni di media gravità, non per quelle anafilattiche.

#### **Terapia**

L'evitare i farmaci NSAID non ferma la progressione della malattia. E il trattamento potrebbe essere la desensibilizzazione all'aspirina, ma solo in una clinica o ospedale specializzato per questi trattamenti, dotato di rianimazione.

Tra i leucotrieni antagonisti, soprattutto il montelukast è utile nel trattare i sintomi di AERD. Taluni pazienti richiedono steroidi orali per alleviare l'asma e la congestione dei pazienti che hanno ricorrenze di sinusite cronica con infiammazione nasale.

Come abbiamo detto, l'ASA nell'AERD può indurre sintomi a volte anche gravi. Ovviamente una volta identificata questa patologia è importante evitare l'uso di ASA che potrà essere sostituito, in caso di necessità di avere un effetto preventivo sulla coagulazione, con ticlopidina.

Le reazioni respiratorie si manifestano per lo più in pazienti con sintomi inquadrabili nella "ASA-triad" (associazione di asma, poliposi nasale e reazioni avverse da aspirina e altri FANS) detta anche impropriamente "asma da aspirina" perché l'asma, intrinseco, non è provocato unicamente dall'aspirina. Sono in genere casi più gravi rispetto ai precedenti e controindicano in maniera assoluta l'uso di tutti i FANS ad eccezione di alcuni (nimesulide. meloxicam) che devono essere comunque sempre valutati utilizzando test di tolleranza con cautela e in ambiente ospedaliero dotato di dipartimento di emergenza (struttura rianimatoria).

Se è presente asma, prima del test il paziente deve essere ricondotto a parametri spirometrici normali mediante trattamento farmacologico, che dovrà comunque prosequire a tempo indefinito.

Si stima che più del 19% degli adulti con asma e oltre il 40% di quelli con polipi nasali o sinusite cronica sia anche aspirino-sensibile.

Trattandosi per lo più di reazioni pseudoallergiche (non mediate da anticorpi IgE o da altri meccanismi immunologici), per la diagnosi non sono affidabili né i test cutanei (prick test) né quelli in vitro; l'unico metodo valido è il test di tolleranza con assunzione orale a dosi progressivamente crescenti di farmaci antinfiammatori alternativi (generalmente sono meglio tollerati nimesulide, paracetamolo e meloxicam) per fornire al paziente un farmaco da utilizzare in caso di necessità. Comunque, in caso di intolleranza ad ASA e altri FANS, occorre evitare l'uso di tutti i FANS, anche con

Comunque, in caso di intolleranza ad ASA e altri FANS, occorre evitare l'uso di tutti i FANS, anche con struttura chimica diversa dall'aspirina (come ad esempio indometacina, diclofenac, naproxene e altri FANS, acido mefenamico, acido flufenamico, ibuprofene) se non precedentemente valutati o tollerati,

ed è importante evitare le vie di somministrazione diverse da quella orale (supposte, intramuscolare o endovena).

#### Le cure alternative

In genere, chi è intollerante all'aspirina lo è anche agli altri FANS, come naprossene o indometacina. Di norma, come già detto, è ben tollerato il paracetamolo. In alternativa è possibile optare, su consiglio dello specialista, per altri farmaci antinfiammatori e antidolorifici con principi attivi diversi da quelli che hanno dato reazioni. Come analgesici si possono impiegare gli oppiacei e i loro derivati (ad esempio destropropossifene o tramadolo) e per l'emicrania il sumatriptan: essi vengono generalmente tollerati in quanto agiscono con meccanismo diverso dai FANS [3,4].

#### Discussione

L'AERD si associa con insorgenza di rinosinusite, polipi nasali ed elevati livelli di cisteinil-leucotrieni nelle vie aeree e in tutto il corpo.

La patogenesi di AERD si associa a una ridotta espressione di COX-2 che stimola la produzione di PGE2 dalle cellule epiteliali. PGE2 agisce come un rilassante della muscolatura liscia nelle vie aeree e ha effetti broncoprotettivi e antiinfiammatori nei pazienti asmatici. In vari studi [3-15] è stato osservato che PGE2 è in grado di prevenire la broncocostrizione indotta da aspirina nei pazienti con AERD. L'ipotesi dello studio di Havashi e coll. [1] è che AERD venga soppressa dal fumo di tabacco continuato e compaia con la cessazione del fumo, con una relazione causale tra la cessazione del fumo e l'inizio di AERD. Prendiamo spunto da questo lavoro per focalizzare alcuni aspetti dell'AFRD.

Le varie sindromi di ipersensibilità non allergiche NSAID colpiscono lo 0,5-1,9% della popolazione generale con AERD che colpisce circa il 7% di tutti gli asmatici e circa il 14% dei pazienti con asma grave. AERD è più frequente nelle donne

e in genere colpisce giovani adulti tra i 20 e i 30 anni, sebbene possano essere colpiti anche bambini che presentano un problema diagnostico in pediatria e potrebbero non avere altre allergie o ipersensibilità. Più comunemente i primi sintomi di rinite (infiammazione o NSAID irritazione della mucosa nasale) potrebbero manifestarsi con starnutazione e congestione e talvolta anche con anosmia. Successivamente questo disordine tende a progredire verso l'asma, la poliposi nasale e, per ultima, la sensibilità all'aspirina.

Le reazioni avverse all'acido acetilsalicilico e agli altri FANS, non sono allergie classiche cosiddette atopiche (IgE mediate) bensì intolleranze: simulano l'allergia nei sintomi, ma alla base non hanno l'attivazione del sistema immunitario. Le reazioni respiratorie all'aspirina variano in gravità, andando dalla lieve congestione nasale e congiuntivale ai sintomi delle basse vie aeree con tosse e attacchi asmatici e, in casi rari, anafilassi. A tal proposito è emblematico il caso di un giovane di 28 anni giunto cadavere al Cardarelli dopo l'assunzione di una compressa di aspirina al mattino prima di scendere per andare al lavoro da casa sua, non lontano dall'Ospedale. Venni chiamato in rianimazione (G.D.) mentre ero in giro visite nel mio reparto ma arrivai al Dipartimento di Emergenza quando il giovane era purtroppo già cadavere, pur avendo fatto i rianimatori tutto il possibile. Purtroppo il giovane non aveva dato peso all'orticaria che l'aveva colpito tempo prima, con l'assunzione di un compressa di ASA e che allora era regredita con un cortisonico e un antistaminico. L'AERD è infatti una patologia infida, che può esplodere all'improvviso con crisi anafilattiche a volte anche mortali.

Nella AERD, in aggiunta alle tipiche reazioni respiratorie, circa il 10% dei pazienti manifesta sintomi cutanei come orticaria e/o sintomi gastrointestinali come dolori addominali o vomito con assunzione di aspirina. Oltre all'aspirina, in genere i pazienti reagiscono anche ad altri NSAID

come ibuprofene e ogni altro medicamento che inibisce l'enzima COX-1, sebbene il paracetamolo (acetaminophen) in basse dosi sia generalmente considerato sicuro, così come il celecoxib.

Ciononostante, studi recenti [3-20] hanno dimostrato che questi tipi di farmaci potrebbero indurre reazioni respiratorie in questi pazienti, soprattutto se assunti in concomitanza con piccole quantità di alcool.

#### Conclusioni

In breve, chi fuma non è affatto autorizzato a continuare a farlo e c'è sempre la possibilità di aiutarlo in caso di insorgenza di intolleranza all'aspirina (AERD) insorta con la cessazione del fumo. Questo rischio di sviluppare AERD deve essere utilizzato dal medico nel percorso educazionale antifumo affinché il paziente non inizi a fumare.

[Tabaccologia 2019; 1:19-22]

#### Gennaro D'Amato

Pneumologo, Allergologo, Presidente Commissione "Climate change, aerobiology and biodiversity" della World Allergy Organization

#### Vincenzo Zagà

Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), Medico Pneumologo, Giornalista Medico Scientifico, Bologna

#### Maria D'Amato

UOC Pneumotisiologia, Azienda Ospedaliera ad alta Specialità "V. Monaldi" e Ospedale dei Colli, Università di Medicina "Federico II" Medical School, Napoli

### Corresponding author: Gennaro D'Amato

Pneumologo, Allergologo,
Presidente Commissione "Climate
change, aerobiology and biodiversity"
della World Allergy Organization

gdamatomail@gmail.com

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

#### **Bibliografia**

- **1.** Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Nakatani E, Watai K, Sekiya K, et al. Smoking cessation as a possible risk factor for the development of aspirin-exacerbated respiratory diseases in smokers. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:116-25.
- **2.** D'Amato G. Asma, Rinite e BPCO. Gestione Clinica del Paziente: dal Fenotipo alla Terapia. Mediserve Napoli, 2015.
- **3.** Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;118:773-86.
- **4.** Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999;104:5-13.
- **5.** Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease new prime suspects. N Engl J Med 2016;374:484-8.
- **6.** Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J 2000;16:432-6.
- 7. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:474-8.
- **8.** Gaber F, Daham K, Higashi A, Higashi N, Gulich A, Delin I, et al. Increased levels of cysteinyl-leukotrienes in saliva, induced sputum, urine and blood from patients with aspirin-intolerant asthma. Thorax 2008;63:1076-82.
- **9.** Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. Eur Respir J 1993;6:391-9.
- **10.** Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA\*. Allergy 2011;66:818-29.
- **11.** Corrigan CJ, Napoli RL, Meng Q, Fang C, Wu H, Tochiki K, et al. Reduced expression of the prostaglandin E2 receptor E-prostanoid 2 on bronchial mucosal leukocytes in patients with aspirin-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1636-46.
- **12.** Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, et al. Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1084-91.
- **13.** Pavord ID, Tattersfield AE. Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E2. Lancet 1995;345:436-8.
- **14.** Polosa R, Thomson NC. Smoking and asthma: dangerous liaisons. Eur Respir J 2013;41:716-26.
- **15.** Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Prostaglandin E2 in the expired breath condensate of patients with asthma. Eur Respir J 2003;22:743-7.
- **16.** Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattoni G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. Thorax 2003;58:585-8.
- **17.** Kontogianni K, Bakakos P, Kostikas K, Hillas G, Papaporfyriou A, Papiris S, et al. Levels of prostaglandin E(2) and Cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking. Clin Exp Allergy 2013;43: 616-24.

- **18.** Gross ND, Boyle JO, Morrow JD, Williams MK, Moskowitz CS, Subbaramaiah K, et al. Levels of prostaglandin E metabolite, the major urinary metabolite of prostaglandin E2, are increased in smokers. Clin Cancer Res 2005;11:6087-93.
- **19.** Chang JE, Ding D, Martin-Lazaro J, White A, Stevenson DD. Smoking, environmental tobacco smoke, and aspirinexacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:14-9.
- **20.** Eriksson J, Ekerljung L, Bossios A, Bjerg A, Wennergren G, Ronmark E, et al. Aspirin-intolerant asthma in the population: prevalence and important determinants. Clin Exp Allergy 2015;45:211-9.
- **21.** Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey. Allergy 2016;71:1603-11.
- **22.** Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, et al. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. Allergy 2012;67:653-60.
- **23.** Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003;22:672-88.
- **24.** Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med 2013;368:341-50.

Tabaccologia 1-2019 Original Article

23

# Studio farmacogenetico nel trattamento del tabagismo: prospettive future verso un approccio terapeutico sempre più personalizzato

Pharmacogenetic study in smoking-cessation therapies: future perspectives toward a personalized therapeutic approach

Giulia Pintarelli, Antonella Galvan, Paolo Pozzi, Sara Noci, Giovanna Pasetti, Francesca Sala, Ugo Pastorino, Roberto Boffi, Francesca Colombo

#### Riassunto

Introduzione: Il fumo di sigaretta è, in tutto il mondo, la principale causa evitabile di mortalità. Tuttavia, smettere di fumare è difficile a causa della dipendenza dalla nicotina che si sviluppa nei fumatori. Diversi studi genetici hanno dimostrato che la dipendenza dalla nicotina è geneticamente determinata. Tra i diversi loci cromosomici che sono stati associati a questo fenotipo, alcuni contengono i geni codificanti per le subunità dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR). Alcuni polimorfismi in questi geni sono stati associati anche alla risposta alle terapie antifumo.

**Metodi:** In questo studio, abbiamo genotipizzato sette polimorfismi in 3 subunità dei recettori nicotinici (CHRNA4, CHRNA5, CHRNB2) in 337 fumatori adulti, sottoposti a terapia antitabagica. Abbiamo valutato la possibile associazione tra queste varianti genetiche e la dipendenza dalla nicotina (misurata in termini di numero di sigarette fumate quotidianamente o di livelli di monossido di carbonio espirato) o la risposta alla terapia farmacologica.

**Risultati:** Quattro polimorfismi nel locus del gene *CHRNA5* (rs503464, rs55853698, rs55781567 e rs16969968) sono risultati significativamente associati a entrambi i fenotipi di dipendenza dalla nicotina e rs503464, in particolare, è risultato associato anche alla risposta alla terapia. I nostri risultati supportano il ruolo della costituzione genetica individuale nella capacità di smettere di fumare.

**Conclusioni:** Ulteriori studi che coinvolgano un più ampio numero di soggetti sono necessari per validare i risultati ottenuti. Questi studi permetteranno di dimostrare l'utilità clinica della genotipizzazione del polimorfismo rs503464, nell'ottica di una terapia personalizzata di disassuefazione dal fumo, in cui si potrà scegliere il trattamento farmacologico migliore in base alla costituzione genetica dell'individuo.

Parole chiave: Fumo di tabacco, terapie per disassuefazione, farmacogenetica, SNPs, CHRNA5.

#### **Abstract**

**Background:** Cigarette smoke is the main preventable cause of mortality. However, quitting smoking is difficult because of nicotine addiction. Several genetic studies have shown that nicotine addiction is genetically determined. Among the different loci that have been associated with this phenotype, some contain the genes coding for the subunits of the nicotinic acetylcholine receptors (nAChR). Some polymorphisms in these genes have also been associated with the response to smoking cessation therapies.

**Methods:** We genotyped seven polymorphisms in three nAChR genes (CHRNA4, CHRNA5, CHRNB2) in 337 adult smokers, undergoing smoking cessation therapy with varenicline, bupropion, nicotine replacement therapy (NRT) alone, or NRT plus bupropion. We carried out an association

study between these genetic variants and smoking habit (measured as the number of cigarettes smoked per day (CPD) or levels of exhaled CO (eCO)) and abstention at three time points.

**Results:** Four polymorphisms in the CHRNA5 gene locus (rs503464, rs55853698, rs55781567 and rs16969968) were significantly associated with both CPD and eCO (P < 0.01). rs503464 was also associated with the response to therapy at short-, mid- and long-term (P = 0.011, P = 0.0043, P = 0.020, respectively), although after correction for multiple testing only the association at the mid-term assessment remained significant (FDR = 0.03).

**Conclusion:** These data support the role of individual genetic makeup in the ability to quit smoking. Further studies involving a larger number of subjects are needed to validate the obtained results and to demonstrate the clinical utility of rs503464 genotyping. Pharmacogenetic studies for the identification of germline polymorphisms affecting the response to smoking cessation drugs will allow a more personalized management of patients who want to quit smoking, thanks to a tailored selection of the best pharmacological treatment for each patient, chosen on the basis of its individual genetic constitution.

**Keywords:** Tobacco smoking, smoking cessation therapy, pharmacogenetics, SNPs, CHRNA5.

#### Introduzione

Il fumo di sigaretta è la principale causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo [1]. Il consumo di tabacco aumenta il rischio di morte per molte patologie, tra cui quelle cardiovascolari, quelle dell'apparato respiratorio e quelle neoplastiche [2,3]. Smettere di fumare prima dei 40 anni riduce il rischio di morte per malattie correlate al fumo di circa il 90% [3,4]. Tuttavia, smettere di fumare è molto difficile, basti pensare che, annualmente, solo il 6% circa dei fumatori riesce a smettere di fumare di sua propria volontà [5]. La propensione a smettere di fumare è influenzata negativamente dalla dipendenza dalla nicotina: infatti, i forti fumatori hanno una maggior probabilità di fallire il loro percorso di disassuefazione rispetto a chi fuma poco [6]. Diversi studi genetici hanno ampiamente dimostrato che la dipendenza dalla nicotina e la capacità di smettere di fumare sono geneticamente determinati [7], e diversi loci cromosomici sono stati associati a questi fenotipi [8-12]. In particolare, tre di questi loci contengono geni codificanti sei subunità del recettore nicotinico dell'acetilcolina (nAChR): CHRNB3-CHRNA6 sul cromosoma 8p11, CHRNA5-CHRNA3-CHRNB4 sul cromosoma 15q25 e CHRNA4 sul cromosoma 20q13. Varianti genetiche a singolo nucleotide (SNPs) in questi loci sono state ripetutamente riportate associate alla dipendenza dalla nicotina [13]. Si ritiene che anche altri SNPs in altre subunità del recettore nAChR (es. *CHRNB2* sul cromosoma 1), siano associati alla dipendenza dalla nicotina [14].

I recettori nAChR sono canali cationici attivati dall'acetilcolina, espressi nel sistema nervoso, nei muscoli e nei polmoni. Questi recettori sono composti da cinque subunità che si assemblano in varie combinazioni. Esistono molte diverse subunità chiamate  $\alpha$ 1-10,  $\beta$ 1-4,  $\gamma$ ,  $\delta$ ed &. I recettori nAChR sono responsabili della dipendenza dalla nicotina [15], in quanto sono anche attivati dalla nicotina stessa, che è la sostanza biologicamente attiva maggiormente presente nelle sigarette [16]. Pertanto, i recettori nAChR costituiscono un bersaglio delle terapie farmacologiche di disassuefazione dal fumo. Attualmente, i farmaci utilizzati per questo scopo in clinica sono: la terapia sostitutiva della nicotina (NRT), la vareniclina, e il bupropione [17]. La vareniclina lega i recettori nAChR costituiti dalle subunità α4β2, come un'agonista parziale [18], mentre il bupropione è un antagonista non competitivo dei recettori nA-ChR [19]. L'efficacia di questi trattamenti, purtroppo, è ancora limitata e molto variabile tra i pazienti [20]. Tale variabilità potrebbe essere dovuta a differenze genetiche

nei recettori nAChR: infatti, diversi studi farmacogenetici hanno trovato associazioni significative tra polimorfismi nei geni che codificano le varie subunità dei recettori nAChR e il tasso di successo del trattamento farmacologico per la disassuefazione dal fumo [12,21]; tuttavia i risultati dei diversi studi sono spesso contrastanti.

Allo scopo di valutare la possibilità che variazioni genetiche nelle subunità del recettore nAChR possano influenzare l'abitudine al fumo e l'efficacia delle terapie di disassuefazione dal fumo, abbiamo studiato una coorte di fumatori adulti che si sono sottoposti alle terapie farmacologiche antifumo presso il nostro Istituto. In particolare, abbiamo genotipizzato sette polimorfismi in tre subunità del recettore nAChR: rs2236196, in CHNRA4, un polimorfismo precedentemente riportato associato alla disassuefazione dal fumo durante il trattamento con vareniclina [12], ma non durante la terapia NRT [22]; rs16969968, un polimorfismo codificante in CHRNA5 che si ritiene sia in grado di influenzare la dipendenza dalla nicotina alterando la funzione dei recettori nAChR contenenti la subunità  $\alpha$ 5 [23]; tre SNP nel 5'-UTR (rs503464, rs55853698, and rs55781567) e un'inserzione/delezione di 22 paia di basi (rs3841324) nel promotore di CHRNA5, tutte varianti coinvolte

nella dipendenza dalla nicotina attraverso un meccanismo di modulazione dei livelli di mRNA della subunità  $\alpha 5$  [24-29]; e, infine, rs2072661 in CHRNB2 precedentemente associato alla dipendenza da nicotina [14] ma non alla risposta al trattamento farmacologico o alla terapia comportamentale per la disassuefazione dal fumo [30]. L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare varianti genetiche che potessero predire l'intensità dell'abitudine al fumo e l'efficacia delle terapie farmacologiche antifumo.

#### Metodi

#### Reclutamento dei pazienti, trattamento farmacologico e raccolta dati

Questo studio è stato condotto presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Milano, Italia), in seguito all'approvazione del protocollo di studio da parte del Comitato Etico dell'Istituto e in accordo con i principi della Dichiarazione di Helsinki. Sono stati inclusi nello studio 337 fumatori adulti intenzionati a smettere di fumare. Di questi, 214 avevano seguito, tra il 2009 e il 2012, un percorso di disassuefazione dal fumo proposto dal Centro Antifumo dell'Istituto stesso. I restanti 123 soggetti avevano invece partecipato a un programma di disassuefazione dal fumo incluso nello studio clinico Multicentric Italian Lung Detection (MILD) durante il 2009-2010 [31]. Tutti i pazienti avevano firmato il modulo di consenso informato per la raccolta di materiale biologico e l'utilizzo di dati clinici e personali a scopi di ricerca.

I pazienti reclutati, indipendentemente dalla loro età e da quanto fumassero, presso il Centro Antifumo sono stati trattati, in base alle loro caratteristiche, con vareniclina, bupropione, NRT, o una combinazione di NRT e bupropione. I pazienti inclusi nello studio MILD erano tutti forti fumatori (> 20 pacchetti di sigarette all'anno) e con un'età compresa tra 49 e 75 anni, e sono stati trattati tutti con vareniclina, seguendo il seguente schema di trattamento: 0,5 mg/die per i primi tre giorni, 0,5 mg due volte al giorno per i successivi quattro giorni e 1 mg due volte al giorno dall'ottavo giorno fino alla fine del terzo mese. Tutti i 337 pazienti hanno ricevuto un supporto psicologico, come descritto in Pozzi e coll. [31].

Per tutti i pazienti coinvolti nello studio, abbiamo raccolto informazioni riguardanti l'età, il sesso e l'abitudine al fumo in quattro punti temporali (prima dell'inizio del trattamento e alle visite di controllo dopo 1, 3 e 12 mesi dall'inizio della terapia). In ciascuna visita i pazienti dichiaravano se fumavano (e il numero di sigarette fumate al giorno, CPD) o se avevano smesso. Inoltre, erano sottoposti a una misurazione del monossido di carbonio esalato (eCO), parametro usato per monitorare la cessazione dell'abitudine al fumo [32]. I valori di CPD ed eCO prima dell'inizio della terapia sono state considerate come misure di dipendenza dalla nicotina. I pazienti, durante il follow-up, sono stati definiti come pazienti che avevano smesso di fumare se dichiaravano di aver smesso e avevano misurazioni di eCO < 6 ppm. Per tutti i pazienti abbiamo raccolto un campione di sangue periferico per gli studi genetici.

#### Estrazione DNA e genotipizzazione

Il DNA genomico è stato estratto dal sangue con il kit DNeasy Blood & Tissue (Qiagen) e quantificato con metodo spettrofotometrico (ND-2000c, NanoDrop Products, Wilmington, DE, USA). Frammenti contenenti i polimorfismi sono stati amplificati tramite PCR, utilizzando specifici primer (le cui sequenze sono disponibili su richiesta).

Sei SNP sono stati genotipizzati mediante pirosequenziamento (con sistema PSQ96MA, Biotage, Svezia, e software PyroMark Q96 ID, Qiagen): rs2072661 in *CHRNB2*, 4 SNP in *CHRNA5* (rs503464, rs55853698, rs55781567 e rs16969968) e

rs2236196 in *CHRNA4*. Un polimorfismo del tipo inserzione/delezione di 22-bp (ins/del, rs3841324), 71 bp a monte del sito di inizio di trascrizione del gene *CHRNA5*, è stato genotipizzato mediante elettroforesi su gel di agarosio al 3%.

#### Analisi statistiche

L'associazione tra le terapie e il tasso di successo della disassuefazione dal fumo, in ciascun punto temporale studiato, è stata analizzata con il test di Cochran-Armitage.

Per ciascun polimorfismo è stato valutato che le frequenze genotipiche rispettassero l'equilibrio di Hardy-Weinberg.

Sono state condotte analisi di regressione lineare con i dati raccolti ai tre tempi durante il protocollo di trattamento. La prima valutazione era un mese dopo l'inizio della terapia: riflette la capacità dei pazienti di smettere di fumare entro il quattordicesimo giorno del trattamento (risposta a breve termine). La seconda valutazione era tre mesi dopo l'inizio della terapia: corrisponde alla conclusione della terapia standard (risposta a medio termine). L'ultima valutazione era 12 mesi dopo l'inizio della terapia: indica se gli effetti delle terapie di disassuefazione dal fumo sono mantenuti nel tempo (risposta a lungo termine). Le associazioni tra i genotipi e i valori prima dell'inizio della terapia di CPD ed eCO sono state analizzate mediante analisi di regressione lineare, usando la variabile sesso come covariata e considerando un modello additivo dell'effetto del genotipo sul fenotipo. Le associazioni tra i genotipi e la risposta alla terapia sono state analizzate mediante analisi di regressione logistica (covariate: sesso, farmaco somministrato, ed eCO) considerando un modello additivo dell'effetto del genotipo sul fenotipo. La significatività di queste analisi è stata aggiustata per test multipli utilizzando la procedura di Benjamini-Hochberg per calcolare il false discovery rate (FDR). Abbiamo anche valutato un modello di

dominanza dell'allele minore dello SNP rs503464, confrontando il gruppo di individui omozigoti e omozigoti per l'allele minore con gli individui opmozigoti per l'allele maggiore. Anche in questo caso abbiamo condotto un'analisi di regressione logistica, considerando sesso del paziente e farmaco somministrato come covariate. Tutte le analisi sono state condotte con il software PLINK e la soglia di significatività è stata fissata a p < 0,05.

#### Risultati

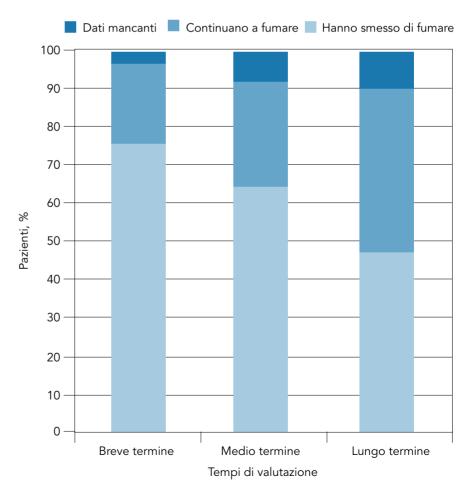
Nello studio sono stati inclusi 337 adulti (Tabella 1) che avevano partecipato a due programmi di disassuefazione dal fumo presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, al Centro Antifumo oppure nel contesto del trial clinico Multicentric Italian Lung Detection (MILD). Prima di iniziare il trattamento farmacologico, i soggetti studiati consumavano mediamente 20 sigarette al giorno (CPD) e avevano un livello mediano di monossido di carbonio esalato (eCO) pari a 20 parti per milione (ppm). Due terzi dei partecipanti hanno ricevuto un trattamento farmacologico con vareniclina, mentre gli altri sono stati trattati con bupropione, NRT, o una combinazione di questi due.

Un mese dopo l'inizio della terapia farmacologica (valutazione a breve termine) la maggior parte dei pazienti (76,3%) aveva smesso di fumare (Figura 1). Alle valutazioni a medio e lungo termine (tre e 12 mesi dopo l'inizio del trattamento), la percentuale di pazienti che non fumava era inferiore, rispettivamente il 64,4% e 47,2%, a causa delle ricadute. Infatti, 92 pazienti che avevano smesso di fumare alla visita di controllo a breve termine hanno ricominciato a fumare entro l'anno dall'inizio della terapia. Non è stata osservata alcuna associazione significativa tra il tipo di terapia e il tasso di successo della disassuefazione da fumo, in nessun punto temporale analizzato (Tabella 2).

Tabella 1 Caratteristiche dei 337 soggetti sottoposti alle terapie antifumo.

Caratteristiche	N (%) o mediana (intervallo)					
Sesso, n (%)						
Maschi	197 (58)					
Femmine	140 (42)					
Età all'inizio della terapia, anni	55 (19 – 75)					
Numero di sigarette fumate al giorno *	20 (1 – 70)					
eCO, ppm *	20 (0 – 75)					
Terapia, n (%)						
Vareniclina	225 (66,7)					
Bupropione	34 (10,2)					
NRT	67 (19,8)					
Bupropione + NRT	11 (3,3)					

<sup>\*</sup> prima dell'inizio della terapia. eCO = monossido di carbonio esalato; NRT = terapia sostitutiva della nicotina.



**Figura 1** Risposta alla terapia di disassuefazione dal fumo per 337 fumatori, alle valutazioni a breve, medio e lungo termine (rispettivamente 1, 3, e 12 mesi dopo l'inizio del trattamento).

Tabella 2 Efficacia delle terapie di disassuefazione dal fumo alle visite a breve, medio e lungo termine.

	Vareniclina	Bupropione	NRT	Bupropione + NRT
Numero di soggetti trattati	225	34	67	11
Soggetti che hanno smesso di fumare, n (%)				
1 mese	170 (76)	30 (88)	47 (70)	10 (91)
3 mesi	143 (64)	28 (82)	38 (57)	8 (73)
12 mesi	94 (42)	23 (68)	37 (55)	5 (46)

NRT = terapia sostitutiva della nicotina.

Nessuna associazione significativa è stata osservata tra il tipo di terapia e l'efficacia della terapia stessa, in tutti e tre i tempi analizzati (test di Cochran-Armitage, p > 0.05).

#### I polimorfismi nel gene *CHRNA5* sono associati alla dipendenza dalla nicotina

Abbiamo valutato l'associazione di questi polimorfismi con due diverse misure (fenotipi) di dipendenza dalla nicotina: CPD ed eCO misurati prima dell'inizio della terapia. Quattro SNP nel locus del gene *CHRNA5* (rs503464, rs55853698, rs55781567 e rs16969968) sono risultati significativamente associati a entrambi i fenotipi (Tabella 3). In particolare, le associazioni di questi quattro SNP con CPD ed eCO risultavano

statisticamente significative anche dopo la correzione per test multipli (FDR < 0,05). Non sono state trovate associazioni significative, invece, tra gli SNP rs3841324 in CHRNA5, rs2072661 in CHRNB2, e rs2236196 in CHRNA4, con entrambi i fenotipi.

In dettaglio, per i quattro SNP significativamente associati a CPD ed eCO, l'analisi di regressione lineare ha mostrato due diversi tipi di effetto dell'allele minore (Figura 2, Tabella 3). Lo SNP rs503464 aveva un valore negativo di  $\beta$  nell'asso-

ciazione con CPD (p = 0.6x10-3), indicando che all'aumentare del numero di alleli minori (A), si è osservato un numero inferiore di sigarette fumate al giorno.

Al contrario, gli altri tre SNP significativi (rs55853698, rs55781567 e rs16969968) avevano  $\beta > 0$ , che significava che un maggior numero di alleli minori era associato a un maggiore numero di sigarette fumate giornalmente. Per quanto riguarda l'eCO, i valori di  $\beta$  per ciascuno SNP significativamente associato erano concordi con quanto osservato nell'analisi di associazione

**Tabella 3** Associazione tra le variabili di dipendenza dalla nicotina e gli SNP nei geni codificanti per le subunità del recettore nicotinico dell'acetilcolina, in 337 soggetti (analisi di regressione lineare).

Polimorfismo	Chr.	Gene <sup>1</sup>	Posizione (bp)²	Allele minore		CPD		eCO			
					β	<b>P</b> <sup>3</sup>	FDR⁴	β	<b>P</b> <sup>3</sup>	FDR⁴	
rs2072661	1	CHRNB2	154.576.404	Т	-0,97	0,30	0,35	0,068	0,95	0,95	
rs3841324	15	CHRNA5	78.565.480	D <sup>5</sup>	-0,16	0,85	0,85	-0,58	0,55	0,64	
rs503464	15	CHRNA5	78.565.554	А	-3,5	0,6x10 <sup>-3</sup>	3,9 x 10 <sup>-3</sup>	-3,9	0,80x10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>	
rs55853698	15	CHRNA5	78.565.597	G	2,0	8,1x10 <sup>-3</sup>	0,014	2,8	2,1x10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>	
rs55781567	15	CHRNA5	78.565.644	G	2,1	5,6x10 <sup>-3</sup>	0,013	2,9	1,7x10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>	
rs16969968	15	CHRNA5	78.590.583	Т	2,2	4,4x10 <sup>-3</sup>	0,013	2,8	2,1x10 <sup>-3</sup>	3,7 x 10 <sup>-3</sup>	
rs2236196	20	CHRNA4	63.346.204	С	-1,0	0,19	0,27	-0,95	0,32	0,45	

Chr. = cromosoma; bp = paia di basi; CPD = sigarette fumate al giorno; eCO = monossido di carbonio esalato.

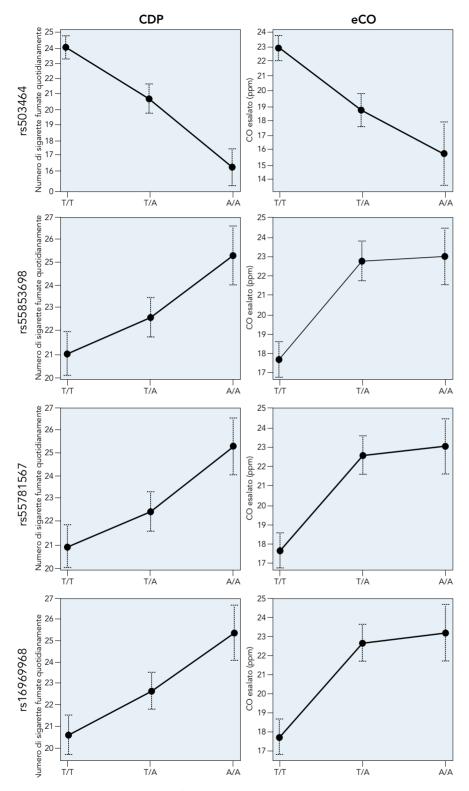
<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Gene più vicino allo SNP o in cui lo SNP mappa.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> La posizione genomica è basata sulla versione GRCh38.p5 del genoma di riferimento.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Regressione lineare corretta per sesso e che suppone un effetto additivo degli alleli degli SNP;  $\beta > 0$  indica una proporzionalità diretta tra il numero di alleli minori e le variabili correlate al fumo.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> False discovery rate ottenuto usando la procedura di Benjamini-Hochberg per l'aggiustamento per test multipli.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Il polimorfismo rs3841324 (anche chiamato rs67624739 o rs142774214) è un'inserzione/delezione di 22 bp; D = delezione.



**Figura 2** Numero di sigarette fumate al giorno (CPD) e livelli di CO esalato (eCO) in base al genotipo dei quattro SNP nel locus *CHRNA5*. I punti rappresentano i valori medi e le barre verticali i rispettivi errori standard (SE).

con il fenotipo CPD, ovvero, a seconda del numero di alleli minori, la variazione dei livelli di eCO andava nella stessa direzione della variazione osservata nel numero di sigarette fumate al giorno.

## Lo SNP rs503464 nel 5'-UTR di CHRNA5 è associato alla disassuefazione dal fumo

Abbiamo poi valutato l'associazione degli SNP nel recettore nAChR con la risposta alla terapia farmacologica per la disassuefazione dal fumo (Tabella 4). Solo lo SNP rs503464, una variante nel 5' UTR di CHRNA5, è risultata associata alla risposta (p < 0,05), a tutti e tre i tempi valutati, con un odds ratio (OR) < 1, che indica che un maggior numero di alleli minori (A) conferisce una minore probabilità di continuare a fumare. Poiché tale associazione è stata osservata con un modello di regressione logistica, che includeva i livelli di eCO come covariata, possiamo affermare che essa sia indipendente dal possibile effetto confondente della variabile dipendenza dalla nicotina. Dopo correzione per test multipli, tuttavia, è risultata statisticamente significativa solo l'associazione con la risposta a medio termine alla terapia antifumo (FDR < 0,05). Alla visita di controllo dopo tre mesi dall'inizio della terapia, il numero di pazienti che non fumavano più era aumentato proporzionalmente al numero di alleli minori dello SNP rs503464: infatti, 10 su 11 soggetti con il genotipo AA (91%) avevano smesso di fumare dopo tre mesi dall'inizio della terapia antitabagica (Figura 3).

Abbiamo, infine, ripetuto l'analisi di regressione logistica per lo SNP rs503464 raggruppando i soggetti in base al loro genotipo, in accordo con un modello genetico di dominanza dell'allele minore (confrontando, cioè, gli individui portatori di almeno un allele minore con gli individui omozigoti per l'allele più frequente nella popolazione).

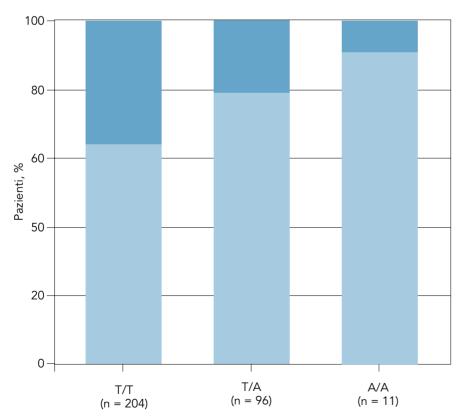
Anche in quest'analisi, l'OR per lo SNP rs503464 era inferiore a uno in tutti e tre i tempi analizzati, indicando che i soggetti con almeno un allele minore (A) hanno una probabilità minore di continuare a fumare, dopo terapia farmacologica per la disassuefazione dal fumo, rispetto agli individui omozigoti per l'allele maggiore (Figura 4).

Tabella 4 Associazione tra la risposta alle terapie di disassuefazione dal fumo e gli SNP nei geni codificanti per le subunità del recettore nicotinico dell'acetilcolina, ai tre tempi analizzati, in 337 soggetti (analisi di regressione logistica).

Polimor- fismo	Allele		Breve termine <sup>1</sup>			Medio termine <sup>1</sup>			Lungo termine <sup>1</sup>		
	maggiore/ minore	WAF	OR (95% CI)	P <sup>2</sup>	FDR <sup>3</sup>	OR (95% CI)	<b>P</b> <sup>2</sup>	FDR <sup>3</sup>	OR (95% CI)	P <sup>2</sup>	FDR <sup>3</sup>
rs2072661	C/T	0,22	0,77 (0,48-1,2)	0,28	0,39	0,68 (0,44-1,1)	0,08	0,14	0,90 (0,61-1,3)	0,59	0,98
rs3841324	I/D <sup>4</sup>	0,33	1,1 (0,73-1,7)	0,67	0,67	1,1 (0,78-1,6)	0,51	0,60	1,4 (0,96-2,0)	0,082	0,22
rs503464	T/A	0,19	0,46 (0,25-0,84)	0,011	0,077	0,46 (0,27-0,78)	4,3x10 <sup>-3</sup>	0,030	0,59 (0,38-0,92)	0,020	0,14
rs55853698	B T/G	0,47	1,4 (0,92-2,0)	0,12	0,26	1,4 (0,97-2,0)	0,077	0,14	1,0 (0,73-1,4)	0,94	0,98
rs55781567	<b>7</b> C/G	0,47	1,3 (0,90-1,9)	0,15	0,26	1,3 (0,94-1,9)	0,10	0,14	1,0 (0,73-1,4)	0,98	0,98
rs16969968	<b>3</b> C/T	0,47	1,3 (0,91-2,0)	0,14	0,26	1,4 (0,96-2,0)	0,080	0,14	1,1 (0,76-1,5)	0,75	0,98
rs2236196	T/C	0,35	1,1 (0,76-1,7)	0,56	0,65	0,95 (0,66-1,3)	0,75	0,75	0,75 (0,54-1,1)	0,094	0,22

MAF = frequenza dell'allele minore; OR = odds ratio; CI = intervallo di confidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Il polimorfismo rs3841324 (anche chiamato rs67624739 o rs142774214) è un'inserzione/delezione di 22 bp; D = delezione; I = inserzione.



**Figura 3** Status di fumatore o non fumatore dei pazienti, tre mesi dopo l'inizio della terapia, in base al genotipo dello SNP rs503464 (il numero di pazienti appartenenti a ciascun gruppo genotipico è indicato in parentesi). Le barre azzurre rappresentano la porzione di pazienti che hanno smesso di fumare, mentre in blu è rappresentata la percentuale di pazienti che continuano a fumare dopo tre mesi di trattamento.

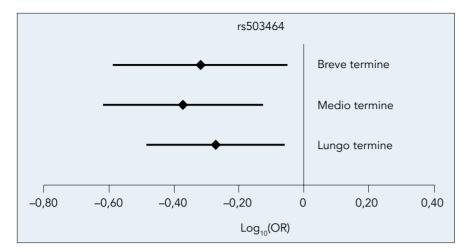
#### Discussione

In questo studio, abbiamo valutato il coinvolgimento di alcuni polimorfismi, nelle subunità del recettore nAChR, nella dipendenza dalla nicotina e nella risposta alla terapia farmacologica antifumo, e abbiamo trovato un'associazione significativa tra entrambi questi fenotipi e alcuni SNP nel gene CHRNA5. In particolare, lo SNP codificante rs16969968 e tre SNP nel 5'-UTR (rs503464, rs55853698, rs55781567) sono risultati significativamente associati ai livelli, misurati prima dell'inizio del trattamento, sia di CPD che di eCO, utilizzati come misure quantitative della dipendenza dalla nicotina. Lo SNP rs503464 era anche associato con la risposta alle terapie antitabagiche, a tutti e tre i punti temporali presi in considerazione. Non abbiamo invece trovato alcuna associazione significativa tra la dipendenza dalla nicotina o il successo delle terapie antifumo e i due SNP scelti nei geni CHRNA4 e CHRNB2.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> I tempi si riferiscono alle visite di controllo un mese (breve termine), tre mesi (medio termine) e dodici mesi (lungo termine) dopo l'inizio della terapia.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Regressione logistica aggiustata per sesso, tipo di terapia ed eCO, supponendo un effetto *additive* degli alleli degli SNP; un OR > 1 indica che il rischio di continuare a fumare aumenta all'aumentare del numero di alleli minori.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> False discovery rate ottenuto usando la procedura di Benjamini-Hochberg per l'aggiustamento per test multipli.



**Figura 4** Gli individui portatori di almeno un allele minore (A) dello SNP rs503464 hanno una minore probabilità di continuare a fumare rispetto ai soggetti omozigoti per l'allele maggiore (OR < 1). Rappresentazione grafica del valore di OR trasformato in  $Log_{10}$  e dell'intervallo di confidenza al 95%, alle visite a breve, medio e lungo termine dopo l'inizio della terapia antitabagica (rispettivamente, p = 0,020, p = 0,0030, e p = 0,012). Un'analisi di regressione logistica è stata condotta usando sesso e tipo di terapia come covariate e supponendo un modello di dominanza dell'allele minore.

I nostri risultati sono in accordo con quelli riportati in letteratura, per quanto riguarda l'associazione tra lo SNP rs16969968 e la dipendenza dalla nicotina [33] e anche tra lo SNP rs55853698 e la quantità di fumo [34]. In aggiunta, il nostro studio ha rilevato un'associazione significativa, mai riportata finora, tra 2 polimorfismi nel 5'-UTR del gene CHRNA5 (rs503464 e rs55781567) e la dipendenza dalla nicotina. Lo SNP rs503464 era stato già precedentemente valutato per una possibile associazione con la dipendenza dalla nicotina da Bierut e coll. [23], ma non era stata trovata alcuna significatività statistica. Invece, finora, lo SNP rs55781567 era stato solo associato ai livelli di espressione del gene CHRNA5. I risultati ottenuti nel nostro studio supportano l'ipotesi che la costituzione genetica individuale abbia un ruolo nell'influenzare l'abitudine al fumo. Infatti, abbiamo mostrato che sia il polimorfismo codificante rs16969968, che altera la struttura proteica della subunità  $\alpha 5$ , sia le varianti regolatorie (rs503464, rs55853698 e rs55781567) a monte del sito di inizio della traduzione della stessa subunità, hanno un ruolo nella predisposizione genetica alla dipendenza dalla nicotina. Un'associazione significativa tra gli ultimi tre SNP (valutati come aplotipo insieme all'inserzione/delezione rs3841324 nel promotore del gene CHRNA5) e i livelli di espressione del gene CHRNA5 nel tessuto polmonare era stata precedentemente riportata [26] e, inoltre, era stato descritto anche un ruolo funzionale in vitro di queste varianti, nella modulazione dell'attività trascrizionale del promotore del gene CHRNA5 in cellule di neuroblastoma [24]. Questi risultati suqgeriscono che questi polimorfismi giochino un ruolo importante nei meccanismi di dipendenza dalla nicotina, attraverso la modulazione dei livelli di mRNA della subunità α5 nei polmoni e probabilmente nel cervello.

Abbiamo poi trovato un'associazione, mai riportata prima d'ora, tra lo SNP regolatorio rs503464 e l'efficacia della terapia farmacologica antifumo, consistente nel tempo e indipendente dai valori basali di

CPD ed eCO dei pazienti, usati come parametri in grado di stimare la dipendenza dalla nicotina. Quest'associazione suggerisce che la disassuefazione dal fumo è associata ad alterazioni nei livelli di mRNA del gene CHRNA5, piuttosto che a variazioni nella sequenza amminoacidica della subunità  $\alpha 5$ . Ulteriori indagini saranno necessarie per comprendere meglio il meccanismo attraverso cui le alterazioni dei livelli di mRNA di CHRNA5 modificano la capacità di un individuo di smettere di fumare in seguito a un trattamento farmacologico di disassuefazione dal fumo. La nostra osservazione, che una modulazione dei livelli di CHRNA5 possa alterare la capacità di un individuo di smettere di fumare, è supportata da un precedente studio che ha riportato un'associazione tra l'aumento dei livelli di recettori nAChR nel cervello e il tasso di successo nello smettere di fumare [35]. Dato che, dopo la correzione per test multipli dei risultati delle analisi statistiche, solo l'associazione del polimorfismo rs503464 con la risposta a medio termine alla terapia farmacologica risultava statisticamente significativa, risulta utile una validazione del risultato ottenuto in casistiche indipendenti e più ampie di quella analizzata nel presente studio. Tutti e quattro i polimorfismi regolatori di CHRNA5 (rs3841324, rs503464, rs55853698, rs55781567) e anche lo SNP codificante rs16969968, analizzati in questo studio, erano stati precedentemente associati al rischio di sviluppare cancro polmonare [26,36]. Perciò, i nostri risultati supportano l'ipotesi che l'abitudine al fumo medi l'associazione tra il locus 15q25 e il rischio di sviluppare un tumore al polmone [37,38]. Complessivamente, i nostri risultati rafforzano le evidenze a favore dell'importanza della subunità  $\alpha 5$  del recettore nAChR sui fenotipi correlati al fumo. La definizione dello status di fumatore mediante la misurazione del

parametro quantitativo eCO è stato sicuramente un punto di forza del nostro studio e ha reso più robusti i risultati delle analisi di associazione, rispetto all'utilizzo del parametro CPD, riportato dal fumatore stesso e, per questo, a volte non oggettivo [32], soprattutto nei casi in cui i fumatori non vogliono ammettere di aver fallito nel loro percorso di disassuefazione dal fumo. Infatti, è stato riportato che l'eCO è un biomarcatore migliore del CPD negli studi genetici di associazione [39].

In conclusione, i nostri risultati supportano il ruolo della costituzione genetica individuale nella capacità di smettere di fumare. Inoltre, è da sottolineare come essi mettano in luce l'importanza dello SNP regolatorio rs503464 di CHRNA5 sia nella dipendenza dalla nicotina che nel riuscire a smettere di fumare. Ulteriori studi che coinvolgano un più ampio numero di soggetti sono necessari per validare l'associazione dello SNP rs503464 con la cessazione dell'abitudine al fumo grazie alle terapie antitabagiche. Questi studi permetteranno di dimostrare l'utilità clinica di questo SNP nell'ottica di una terapia personalizzata di disassuefazione dal fumo, in cui si potrà scegliere il trattamento farmacologico migliore in base alla costituzione genetica dell'individuo.

Tuttavia la strada verso questa applicazione clinica è ancora lunga. Prima di poter introdurre nella pratica clinica un test di farmacogenomica è fondamentale valutare attentamente la sua validità analitica (determinazione del genotipo accurata e riproducibile), la validità clinica (sensibilità e specificità del test), l'utilità clinica (impatto del risultato del test sulle scelte terapeutiche per il paziente e i costi dell'implementazione del test nella pratica clinica) e le possibili implicazioni etiche, legali e sociali [40]. Ad oggi, la validità analitica della genotipizzazione delle varianti nel gene CHRNA5 è indubbia e la validità clinica è adequatamente supportata dalle evidenze riportate in letteratura [41]. Tuttavia ulteriori studi sono necessari per stabilirne le implicazioni etiche, legali e sociali e l'utilità clinica, in quanto ad oggi non ci sono ancora evidenze adequate (non ci sono trial clinici di efficacia o studi volti a valutare i possibili costi), ma esistono delle buone premesse, come ad esempio la possibilità di tradurre l'esito del test genetico in un'azione clinica precisa (es. ottimizzare le strategie terapeutiche, motivare maggiormente i pazienti a smettere di fumare, etc.). Il potenziale impatto sulla salute, dell'implementazione dei test farmacogenomici nella terapia antifumo, è indubbiamente elevato: consentirà di aumentare il tasso di disassuefazione dal fumo e di ridurre gli effetti collaterali dei farmaci in uso, e potrà anche motivare cambiamenti nel comportamento dei fumatori, incoraggiandoli a smettere di fumare.

In conclusione, visti i risultati incoraggianti finora ottenuti e la potenziale ricaduta clinica, è necessario avviare dei trial clinici randomizzati, prospettici, per valutare se l'informazione genetica (sia per il polimorfismo identificato in questo studio sia per altre varianti genetiche riportate in letteratura, come ad esempio le varianti nei geni coinvolti nel metabolismo della nicotina) possa davvero essere utile nel predire la risposta alla terapia farmacologica antifumo e implementabile nella pratica clinica.

#### Conflitto di interessi

Tutti gli autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

#### Fonti di finanziamento

Questo studio è stato in parte supportato dai fondi ricevuti mediante i contributi del 5x1000 destinati alla ricerca sanitaria della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Francesca Colombo è assegnataria di una borsa di ricerca erogata dalla Fondazione Umberto Veronesi.

[Tabaccologia 2019; 1:23-33]

#### Giulia Pintarelli, Sara Noci, Francesca Colombo

Dipartimento di Ricerca, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

#### Antonella Galvan

Precedentemente, Dipartimento di Medicina Predittiva e Preventiva, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

#### Paolo Pozzi

Tobacco Control Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano Unità di Riabilitazione Cardiopolmonare, Azienda Sociosanitaria Territoriale Lariana, Ospedale Sant'Antonio Abate, Cantù (CO)

#### Giovanna Pasetti, Francesca Sala

Unità di Riabilitazione Cardiopolmonare, Azienda Sociosanitaria Territoriale Lariana, Ospedale Sant'Antonio Abate, Cantù (CO)

#### **Ugo Pastorino**

Dipartimento di Chirurgia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

#### Roberto Boffi

Tobacco Control Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

### Corresponding author: Francesca Colombo

Dipartimento di Ricerca, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

☑ francesca.colombo@istitutotumori.mi.it

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

#### **Bibliografia**

- **1.** Wipfli H, Samet JM. Global economic and health benefits of tobacco control: part 1. Clin Pharmacol Ther 2009;86: 263-71.
- **2.** Patel RR, Ryu JH, Vassallo R. Cigarette smoking and diffuse lung disease. Drugs 2008;68:1511-27.
- **3.** Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V, Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. Lancet 2013;381:133-41.
- **4.** Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. N Engl J Med 2013;368:341-50.
- **5.** Malarcher A, Dube S, Shaw L, Babb S, Kaufmann R. Quitting Smoking Among Adults --- United States, 2001--2010. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2011;60: 1513-9.
- **6.** Bierut LJ, Johnson EO, Saccone NL. A glimpse into the future Personalized medicine for smoking cessation. Neuropharmacology 2014;76 Pt B:592-9.
- **7.** Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, Swan GE. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. Biochem Pharmacol 2008;75:178-95.
- **8.** Gelernter J, Kranzler HR, Sherva R, Almasy L, Herman Al, Koesterer R, et al. Genome-wide association study of nicotine dependence in American populations: identification of novel risk loci in both African-Americans and European-Americans. Biol Psychiatry 2015;77:493-503.
- **9.** Hancock DB, Reginsson GW, Gaddis NC, Chen X, Saccone NL, Lutz SM, et al. Genome-wide meta-analysis reveals common splice site acceptor variant in CHRNA4 associated with nicotine dependence. Transl Psychiatry 2015;5:e651.
- **10.** Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DF, Surakka I, Vink JM, Amin N, Geller F, et al. Sequence variants at CHRNB3-CHR-NA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. Nat Genet 2010;42:448-53.
- **11.** Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide metaanalyses identify multiple loci associated with smoking behavior. Nat Genet 2010;42:441-7.
- **12.** King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti DV, et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. Neuropsychopharmacology 2012;37:641-50.
- **13.** Zuo L, Garcia-Milian R, Guo X, Zhong C, Tan Y, Wang Z, et al. Replicated risk nicotinic cholinergic receptor genes for nicotine dependence. Genes (Basel) 2016;7:E95.
- **14.** Wessel J, McDonald SM, Hinds DA, Stokowski RP, Javitz HS, Kennemer M, et al. Resequencing of nicotinic acetylcholine receptor genes and association of common and rare variants with the Fagerstrom test for nicotine dependence. Neuropsychopharmacology 2010;35:2392-402.
- **15.** Wu J. Understanding of nicotinic acetylcholine receptors. Acta Pharmacol Sin 2009;30:653-5.
- **16.** Benowitz NL. Nicotine addiction. N Engl J Med 2010; 362:2295-303.

- **17.** Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013;(5):CD009329.
- **18.** Rollema H, Chambers LK, Coe JW, Glowa J, Hurst RS, Lebel LA, et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. Neuropharmacology 2007;52:985-94.
- **19.** Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. J Pharmacol Exp Ther 1999;288:88-92.
- **20.** Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016;(5):CD006103.
- **21.** Kortmann GL, Dobler CJ, Bizarro L, Bau CH. Pharmacogenetics of smoking cessation therapy. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2010;153B:17-28.
- **22.** Spruell T, Colavita G, Donegan T, Egawhary M, Hurley M, Aveyard P, et al. Association between nicotinic acetylcholine receptor single nucleotide polymorphisms and smoking cessation. Nicotine Tob Res 2012;14:993-7.
- **23.** Bierut LJ, Stitzel JA, Wang JC, Hinrichs AL, Grucza RA, Xuei X, et al. Variants in nicotinic receptors and risk for nicotine dependence. Am J Psychiatry 2008;165:1163-71.
- **24.** Doyle GA, Wang MJ, Chou AD, Oleynick JU, Arnold SE, Buono RJ, et al. In vitro and ex vivo analysis of CHRNA3 and CHRNA5 haplotype expression. PLoS One 2011;6:e23373.
- **25.** Falvella FS, Galvan A, Frullanti E, Dragani TA. Re: Variants weakly correlated with CHRNA5 D398N polymorphism should be considered in transcriptional deregulation at the 15q25 locus associated with lung cancer risk. Clin Cancer Res 2009;15(17).
- **26.** Falvella FS, Galvan A, Colombo F, Frullanti E, Pastorino U, Dragani TA. Promoter polymorphisms and transcript levels of nicotinic receptor CHRNA5. J Natl Cancer Inst 2010;102: 1366-70.
- **27.** Smith RM, Alachkar H, Papp AC, Wang D, Mash DC, Wang JC, et al. Nicotinic  $\alpha 5$  receptor subunit mRNA expression is associated with distant 5' upstream polymorphisms. Eur J Hum Genet 2010;19:76-83.
- **28.** Wang JC, Grucza R, Cruchaga C, Hinrichs AL, Bertelsen S, Budde JP, et al. Genetic variation in the CHRNA5 gene affects mRNA levels and is associated with risk for alcohol dependence. Mol Psychiatry 2009;14:501-10.
- **29.** Wang JC, Bierut LJ, Goate AM. Variants weakly correlated with CHRNA5 D398N polymorphism should be considered in transcriptional deregulation at the 15q25 locus associated with lung cancer risk. Clin Cancer Res 2009;15:5599.
- **30.** Bergen AW, Javitz HS, Krasnow R, Nishita D, Michel M, Conti DV, et al. Nicotinic acetylcholine receptor variation and response to smoking cessation therapies. Pharmacogenet Genomics 2013;23:94-103.

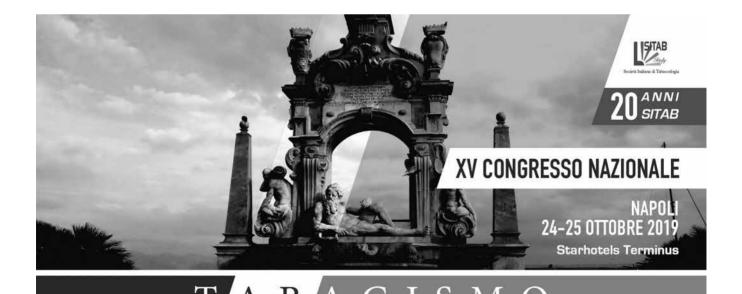
- **31.** Pozzi P, Munarini E, Bravi F, Rossi M, La Vecchia C, Boffi R, et al. A combined smoking cessation intervention within a lung cancer screening trial: a pilot observational study. Tumori 2015;101:306-11.
- **32.** Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. Chest 2000;117:758-63.
- **33.** Bierut LJ. Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15q24-25. Trends Pharmacol Sci 2010;31:46-51.
- **34.** 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; 42:436-40.
- **35.** Brody AL, Mukhin AG, Mamoun MS, Luu T, Neary M, Liang L, et al. Brain nicotinic acetylcholine receptor availability and response to smoking cessation treatment: a randomized trial. JAMA Psychiatry 2014;71:797-805.
- **36.** Shen B, Zhu Q, Zheng MQ, Chen J, Shi MQ, Feng JF. CHRNA5 polymorphism and susceptibility to lung cancer in a Chinese population. Braz J Med Biol Res 2013;46:79-84.
- **37.** Galvan A, Dragani TA. Nicotine dependence may link the 15q25 locus to lung cancer risk. Carcinogenesis 2009;31: 331-3.
- **38.** Macqueen DA, Heckman BW, Blank MD, Janse Van Rensburg K, Park JY, Drobes DJ, et al. Variation in the alpha 5 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene predicts cigarette smoking intensity as a function of nicotine content. Pharmacogenomics J 2014;14:70-6.

PRIORITÀ

SEGRETERIA SCIENTIFICA

via 6. Scalia. 39 - 00126 Roma
Via 6. Scalia. 39 - 00126 Roma
Tel. +39 06 293227645 - +39 06 178 2215662

- **39.** Bloom AJ, Hartz SM, Baker TB, Chen LS, Piper ME, Fox L, et al. Beyond cigarettes per day. A genome-wide association study of the biomarker carbon monoxide. Ann Am Thorac Soc 2014;11:1003-10.
- **40.** Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE, Haddow JE, Piper M, Calonge N, et al. The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) initiative: methods of the EGAPP Working Group. Genet Med 2009;11:3-14.
- **41.** Ramsey AT, Chen LS, Hartz SM, Saccone NL, Fisher SL, Proctor EK, et al. Toward the implementation of genomic applications for smoking cessation and smoking-related diseases. Transl Behav Med 2018;8:7-17.



ATTUALI E STRATEGIE FUTURE

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA E PROVIDER ECM 4921

Tel. +39 02 667 036 40

Review Article Tabaccologia 1-2019

## Co-dipendenza da tabacco e cannabis: attualità sul trattamento possibile

## Co-dependence on tobacco and cannabis: current activity on the possible treatment

Liborio M. Cammarata, Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Giovanni Pistone

#### Riassunto

34

Nei soggetti affetti da contemporanea dipendenza da tabacco e cannabis che chiedono un supporto diagnostico-terapeutico per la disassuefazione, sono ancora molte le zone d'ombra su quello che potrebbe essere proposto come il trattamento più efficace. La strada da seguire sembra essere quella dell'intervento simultaneo su tutte e due le sostanze, piuttosto che di un intervento sequenziale, basato sull'azione sinergica di interventi psicosociali e farmacoterapia. Pochi però sono gli studi finora effettuati per suffragare la significatività dell'efficacia di tali trattamenti sul lungo termine e, seppur declinata in diverse modalità, tale combinazione terapeutica appare a tutt'oggi una buona promessa che potrà essere mantenuta solo se ulteriori lavori permetteranno di aggiustarne il tiro e la confermeranno su popolazioni sempre più ampie. La review conclusiva della serie dedicata a "tabacco e cannabis" illustra dunque gli schemi terapeutici più collaudati sull'argomento che, in prospettiva, potrebbero in futuro rappresentare dei buoni presidi terapeutici per affrontare questa problematica co-dipendenza.

Parole chiave: Cannabis, marijuana, fumo di tabacco, co-utilizzatori, terapia.

#### **Abstract**

In subjects suffering from simultaneous addiction to tobacco and cannabis who seek diagnostic and treatment support for cessation, there are still many unclear areas over what could be proposed as the most effective treatment. The direction to follow seems to be that of a simultaneous, rather than sequential intervention on both substances, based on the co-action of psycho-social interventions and pharmacotherapy. However, few studies have been carried out so far to substantiate the significance of the efficacy of such treatments over the long term and, although declined in different ways, this therapeutic combination may still appear to be promising, only if further research will allow it to be improved and will confirm validity by studies on larger populations. The conclusive review of the series dedicated to "tobacco and cannabis" therefore illustrates the most validated therapeutic schemes on the topic that, in the future, may represent good therapeutic aids to address this problematic co-dependency.

Keywords: Cannabis, marijuana, tobacco smoking, co-users, therapy.

#### Introduzione

Il co-utilizzo di cannabis e tabacco è molto frequente tra gli adolescenti e i giovani adulti. Fino ad alcuni anni fa negli USA, questo fenomeno ha interessato oltre il 75% di coloro che hanno disturbi da uso di delta 9 tetraidrocannabinolo (Δ-9 THC) (Cannabis Use Disorders – CUD), rispetto al 30% circa di coloro che non hanno un consumo duale e i dati più recenti non sembrano es-

sere in controtendenza [1]. Si tratta quindi di numeri importanti e i meccanismi che legano l'utilizzo quotidiano di entrambe le sostanze vanno oltre quelli che legano il tabacco alle altre sostanze d'abuso. In particolare, la comune via di somministrazione, i variabili contenuti di tabacco nel *joint*, così come il "gateway effect" della nicotina e il "reverse gateway effect" vicendevole di nicotina e  $\Delta$ -9 THC sono elementi già affrontati nelle

precedenti sezioni di questa serie [2]. I soggetti assuntori di cannabis che fumano anche tabacco sembrano sviluppare con più facilità una dipendenza dalla sostanza, associata a problematiche psicosociali, e mostrano tassi di cessazione più bassi rispetto a chi usa solo la cannabis. Al contrario, i tabagisti non sembrano influenzati dal doppio utilizzo riguardo agli stessi parametri [3] anche se i dati in merito non sono univoci [4,5]. Alla luce

di queste considerazioni, permane la necessità di reperire un approccio terapeutico efficace alla co-dipendenza, fermo restando, a tutt'oggi, che non esistono farmaci ufficialmente validati per contrastare il CUD.

#### Difficoltà di trattamento nei *co-user* per singola sostanza

Sulla base dei dati disponibili, proviamo a evidenziare quali strategie possono offrire i migliori risultati in termini sia di raggiungimento della disassuefazione che di consolidamento della stessa.

In uno studio svizzero è risultato che l'uso di cannabis nei 12 mesi precedenti l'arruolamento in una popolazione di adolescenti era presente nel 29% dei tabagisti, nel 9% degli ex-tabagisti e appena nel 2% dei mai-tabagisti [6]. L'uso di tabacco può agire da "gateway" per la sperimentazione della cannabis e viceversa; lo sviluppo di una vera e propria dipendenza negli utilizzatori di una sostanza può essere favorito dalla compresenza dell'altra, in particolare se i consumatori sono adolescenti o giovani adulti.

Diversi studi longitudinali hanno dimostrato inoltre come i consumatori duali facciano meno tentativi di smettere di fumare tabacco e che questi tentativi, quando effettuati, hanno meno successo rispetto ai fumatori di solo tabacco. Tra gli adolescenti risulta che la risposta al trattamento di disassuefazione da cannabis sia più scarsa quando vi è la co-dipendenza, mentre tra i non o ex-tabagisti, il rischio di ricaduta nell'uso di cannabis è meno probabile. Tali dati si confermerebbero anche tra gli adulti, con l'aggravante che nei co-user in trattamento per cannabis sono state evidenziate maggiori problematiche psicosociali [3].

Anche l'uso di cannabis in coloro che affrontano un trattamento per il tabagismo, sebbene sull'argomento vi siano meno studi disponibili, sembra contribuire a una riduzione del tasso di cessazione,

e a una più bassa probabilità di realizzare il tentativo di cessazione [7]. Un altro studio evidenzia come la probabilità di astensione dal tabacco sia molto ridotta all'end point minimo (6 mesi) dopo trattamento con NRT e counselling quando vi è concomitante uso di cannabis [8].

## Trattamento combinato per tabacco e cannabis

Pochi studi hanno preso in considerazione il trattamento per entrambe le sostanze.

Negli approcci alternativi per trattare l'abuso duale, occorre anzitutto stabilire se è più efficace intervenire su tutte e due simultaneamente oppure in sequenza. La contemporaneità terapeutica per il tabagismo, l'alcolismo o altre droghe non sembra metterne a repentaglio l'efficacia; anzi, tenuto conto della simultanea o comunque ravvicinata assunzione delle due sostanze nei co-user (joint a contenuto misto, chasing, blunts, etc.) e del fatto che esistono stimoli ambientali (persone, luoghi, cibi, contesti di vario tipo) che innescano l'aumento "compensativo" dell'utilizzo dell'altra sostanza una volta che ne è stata dismessa una, l'approccio altrettanto simultaneo al tentativo di cessazione appare essere quello più efficace [2,3,9,10]. Inoltre, tale approccio scongiurerebbe la "convinzione" che utilizzare una delle due sostanze metta in salvo dal rischio psico-fisico e dallo sviluppo della dipendenza. In tal senso i co-user, in particolare se adolescenti, percepiscono il THC come più "innocuo" del tabacco e, quando si trovano a dover scegliere quale sostanza dismettere, preferiscono quest'ultimo [11]. Nonostante l'evidenza, gli interventi di cessazione si focalizzano solitamente su una delle due sostanze, generalmente il tabacco, senza tenere conto dell'altra, nella diffusa e istintiva convinzione che intervenire simultaneamente su entrambe produrrebbe la "fuga" e la rinuncia a priori del paziente, in seguito alla paura di sintomi o segni astinenziali troppo forti o di una mancanza della gestualità e della ritualità quasi insopportabili.

Invece, diversi lavori dimostrano come l'intevento simultaneo su tabagismo e dipendenza/abuso da altre sostanze psicotrope (es. alcool, oppiacei o cocaina) possa essere non solo realizzabile ma anche più efficace in termini di successi e di minor rischio di ricadute per una o entrambe le sostanze.

In genere, il trattamento diviso delle due dipendenze è legato anzitutto al fatto che nella maggior parte dei Paesi occidentali il tabacco è legale (e come tale socialmente "normale" o comunque accettato) e la cannabis no. Inoltre, in molte nazioni il trattamento della cannabis è a volte associato a malattie mentali e come tale trattato nei servizi di psichiatria, laddove quello del tabacco può essere svolto da altri specialisti.

Julia Becker e il suo gruppo [9,12] sono stati forse i primi a indagare la possibilità di costruire un programma integrato di trattamento per co-user, attraverso l'uso di "focus group", mediante un procedimento articolato in tre fasi. In una prima fase è stato chiesto se era avvertita la necessità di un programma di tale tipo; quindi ai co-smoker arruolati sono state rivolte domande approfondite sul loro modo di utilizzare le due sostanze e sui loro tentativi di disassuefazione da una o da entrambe: infine è stato confezionato un programma pilota che ha tenuto conto delle strategie già note di trattamento delle singole sostanze e dei meccanismi che sottendono il co-utilizzo ed il rafforzamento reciproco della dipendenza. I partecipanti allo studio hanno mostrato vivo interesse nel richiedere un programma integrato che tenesse conto delle interrelazioni tra le due sostanze, della motivazione a smettere, dei pattern di consumo e delle situazioni contingenti nella vita quotidiana prima di affrontare il trattamento. Essi hanno inoltre chiesto di condividere un obiettivo comune (la cessazione, non la riduzione del consumo) e hanno inoltre avanzato con forza la richiesta di apprendimento di tecniche di

rilassamento e di metodi non farmacologici di riduzione dello stress. Lo stesso gruppo di Zurigo, al fine di "preparare" i partecipanti al programma integrato e di rafforzarne la prontezza a iniziarlo, ha predisposto un *software* che ha sfruttato le possibilità di Internet per raggiungere e valutare, in modo totalmente automatizzato, circa 2.000 soggetti co-utilizzatori. Nello studio pilota, durato otto settimane, è stato effettuato in un primo momento un intervento di "feedback normativo", che si è avvalso dei test Fagerström e CUDIT [13]. A questo è seguito un intervento motivazionale personalizzato, con rinforzo di autostima, autoefficacia e valutazioni dei pro e dei contro della dismissione delle due sostanze. Infine, vi è stato un intervento psicoeducazionale sugli effetti e le caratteristiche delle due sostanze. Il risultato mostra come questo intervento abbia rafforzato la motivazione e la prontezza a iniziare un trattamento di disassuefazione da entrambe le sostanze nel breve periodo, non avendo invece effetto sulla prontezza a lungo termine né sulla riduzione dei consumi prima di averlo iniziato. In un terzo lavoro, lo stesso gruppo ha evidenziato la realizzabilità pratica di un trattamento simultaneo in termini di reclutamento, esecuzione e ritenzione in trattamento, mentre riquardo al conseguimento della smoking-cessation, il tasso raggiunto è stato basso, al contrario di quello concernente una significativa riduzione dei consumi, mostrando che i risultati di tale tecnica sono promettenti ma vanno ancora rimodulati e perfezionati.

## Il gold standard del trattamento nei co-user

Il gold standard del trattamento del tabagismo è senz'altro l'integrazione farmacoterapica con il counselling psico-comportamentale e motivazionale poiché essa produce, per quanto fino ad oggi evidente, il maggior tasso di cessazione a breve e lungo termine, soprattutto se il trattamento psicosociale e il follow-up clinico post-trattamento

farmacologico sono prolungati e rinforzati a 12 mesi, con eventuali "booster sessions" in caso di rischio di ricaduta.

Per quanto attiene alla cannabis, la mancanza di uno o più farmaci specifici validati scientificamente per il trattamento della dipendenza, anche se tra essi ve ne sono di promettenti, dirotta i principali tentativi alla terapia motivazionalecomportamentale nelle sue varie prospettive e sfaccettature, anche se questo penalizza i risultati in termini di raggiungimento della cessazione per la scarsa gestione dell'astinenza fisica. C'è però da notare che in molti studi il reclutamento dei partecipanti ha posto tra i criteri di esclusione l'uso concomitante di alcool o sostanze psicotrope illegali: in essi non si ha notizia riquardante il concomitante eventuale tabagismo che, per i motivi sopra descritti, costituisce un importante fattore di bias nel calcolo dell'outcome. In molti casi, nell'indagine preliminare, si dà per scontata, o si ritiene ininfluente ai fini dell'arruolamento, la coesistente dipendenza da tabacco.

#### Trattamenti psico-motivazionali e comportamentali

I trattamenti psicosociali si sono molto evoluti rispetto agli anni '90 e le maggiori attenzioni sono ora rivolte alla Terapia Cognitivo-Comportamentale (CBT), alla Terapia di Incremento Motivazionale (MET) e al Counselling Motivazionale (CM) [14]. L'integrazione di questi tre approcci sembra offrire i migliori risultati in termini di riduzione e astinenza dalla cannabis.

La CBT per il disturbo da uso di cannabis è stata adottata per la prima volta da tre autori [15] che si sono rifatti al modello di prevenzione della ricaduta elaborato da Marlatt e Gordon [16]. Nel loro studio pilota, su 212 partecipanti la quasi totalità ha ridotto l'uso di cannabis, 2/3 hanno evidenziato un'astensione totale a sei mesi, solo il 14% l'ha mantenuta dopo 12 mesi di follow-up. Tale tecnica identifica i vantaggi di tanti elementi: la modifica del comportamento, la pre-

venzione delle ricadute, i copingskill e il reperimento di strategie comportamentali alternative che pongano il soggetto in relazione con le persone. Queste tecniche includono: l'auto-monitoraggio, la ristrutturazione cognitiva, il roleplaying, l'analisi costo-beneficio, l'avere dei modelli di comportamento alternativi al gesto del fumare. La terapia di incremento motivazionale si basa sui principi dell'intervista motivazionale e cerca di incrementare la motivazione al cambiamento fornendo feedback non giudicanti, esplorando e risolvendo le ambivalenze e predisponendo un obiettivo di collaborazione col terapista. Vi è un approccio empatico, non di confronto, per elicitare un cambiamento nel linguaggio del paziente che preluda a un cambiamento del comportamento. L'MCU (marijuana check-up) e l'ACCU (Adolescent cannabis check-up) [17], interventi motivazionali mutuati dalla terapia per l'alcolismo, rispettivamente composti da una e due sessioni, sembrano fornire, soprattutto nei giovani adulti, buoni risultati in termini di riduzione del consumo giornaliero e settimanale e dei sintomi legati alla dipendenza da THC, fino a un periodo di 3-6 mesi. Il problema principale è il mantenimento dell'astensione oltre tali periodi.

L'associazione tra CBT e Intervento motivazionale (MI) unita a una rete di supporto ai caregiver familiari (MDFT) [18] è stata oggetto di valutazione di due grossi studi randomizzati, condotti rispettivamente su 450 [19] e 600 [20] soggetti con CUD, ove sono state effettuate sia sessioni individuali che di gruppo (fino a 9 nel primo, fino a 15 nel secondo) sia nei confronti dei pazienti che in quelli dei genitori/caregiver. I tassi di astensione continuata a 12 mesi e di riduzione dei sintomi/segni di astinenza raggiunti sono stati più elevati nei bracci che hanno previsto più sessioni, con maggiore tenuta ove era stato svolto anche il lavoro sui caregiver, a testimonianza dell'efficacia di questa associazione che però non sembra garantire, se non ripetuta, una tenuta oltre i 12

mesi di astensione. Laddove previsti i check-up periodici, rispetto alla loro assenza, sono apparsi più graditi e incoraggianti per i pazienti. Il Contingency Management [21,22], molto usato nella dipendenza da sostanze, è spesso un'estensione del trattamento psicosociale e si basa su una ricompensa quasi immediata (gratificazioni, regali, denaro, etc.) quando un obiettivo è raggiunto dal paziente, con la promessa di ricompense sempre migliori (o comunque più gradite al paziente) a seconda del raggiungimento di successivi obiettivi sempre più "alti" (es. un maggior numero di drug test negativi, maggiori impegni durante la giornata, partecipazione costante alle sedute di terapia). Il CM sembra consolidare l'autoefficacia e il tasso di astinenza durante e all'immediata conclusione del trattamento associato (MI + CBT), mentre questi ultimi sembrano rafforzare la tenuta dell'astensione dal consumo nei mesi successivi. In uno studio pilota di pochi mesi fa [23], l'integrazione del CM attraverso telefono mobile per conseguire la doppia astensione eseguito per 5 settimane e composto da cinque sessioni di terapia cognitivo-comportamentale mediante lo stesso strumento, è risultata molto ben accetta dai partecipanti e si è rivelata di facile realizzabilità con ottima ritenzione in trattamento e grado di soddisfazione espressa, il che è molto promettente per studi simili su casistiche più ampie ove sia prevista anche la valutazione dell'outcome (tassi di riduzione significativa/cessazione del co-utilizzo). Anche l'associazione MI – mindfulness sembra indurre una maggiore astensione nei pazienti (soprattutto se donne) rispetto al singolo intervento motivazionale, evidenziando come ulteriori studi siano necessari per valutare la reale efficacia nella cura del CUD [24].

#### Farmaci per gestire la sindrome d'astinenza da cannabis

Considerata la ambivalente efficacia delle terapie psicosociali sopra riportate, efficaci (soprattutto se integrate) nel breve termine ma poco incisive nel medio-lungo termine a fronte del coinvolgimento di numerose figure tra operatori, pazienti e *caregiver*, la ricerca guarda con molto interesse al reperimento di risorse farmacologiche che, analogamente a quanto avviene nel tabagismo, possano essere integrate al supporto del *counselling* per meglio contrastare i CUD [25-27].

Il bupropione, antidepressivo iporessizante, efficace nel trattamento del tabagismo, è stato testato in alcuni studi: in uno non ha rivelato efficacia superiore al placebo, mentre in un altro (che però aveva pochi pazienti) ha mostrato risultati più promettenti nella gestione del *craving* e dei sintomi astinenziali per il THC [25].

In modelli di laboratorio, il nefazodone ha attenuato l'ansia e il dolore muscolare durante l'astensione, ma non ha ridotto né l'irritabilità né i disturbi del sonno; la mirtazapina invece ha migliorato la qualità del sonno e aumentato l'appetito ma non ha inciso sulle ricadute di utilizzo nè sulla deflessione del tono dell'umore.

In alcuni studi di laboratorio, il THC somministrato oralmente da 3 a 5 volte al giorno a dosaggi singoli di 5-10 mg, è stato testato applicando lo stesso principio della terapia sostitutiva (come il metadone o la nicotina) e ha fornito risultati incoraggianti sulla gestione dei sintomi astinenziali; un effetto sinergico sembra esserci tra lo ovvero la lofexidina. Il comportamento propedeutico alla ricaduta, così come i disturbi del sonno e l'irritabilità, è apparso ben contrastato dal cannabinoide sintetico nabilone in modelli di laboratorio [28,29].

Tra gli anticonvulsivanti, il divalproex ha mostrato risultati incoraggianti nella gestione del *craving* da THC, ma gli effetti collaterali, soprattutto di tipo psichiatrico e neurologico, ne hanno fatto abbandonare la sperimentazione. Il litio è stato sperimentato in alcuni studi, ma non è apparso efficace nel contrastare i sintomi astinenziali. Di qualche utilità nella gestione dei sintomi astinenziali sono apparsi la quetiapina, lo zolpidem e il baclofene, ma gli effetti collaterali o l'induzione del *craving* per THC hanno allontanato l'interesse degli studiosi sul progettare ulteriori studi su popolazioni più estese e per periodi di osservazione più lunghi [30,31].

#### Farmaci per la disassuefazione da cannabis

Molti dei farmaci di categoria testati per gestire l'astinenza sono stati anche considerati per i CUD. Nefazodone, bupropione e buspirone (ansiolitico non bdz) sono stati valutati in alcuni studi (di cui uno con circa 170 pazienti) ma non hanno dato prova di efficacia nel trattamento del CUD, suggerendo che queste due classi di farmaci possano essere utilmente impiegate solo come sintomatiche delle problematiche associate [32-34].

Anche il dronabinolo, cannabinoide agonista, è stato studiato in un trial randomizzato e controllato su 165 pazienti con CUD per 12 settimane, basandosi sul razionale della terapia sostitutiva con nicotina e oppiacei; anch'esso, come il nabilone, ha mostrato efficacia nel ridurre notevolmente i sintomi e segni astinenziali ma non nella cura del CUD [35].

Il divalproex è stato studiato in un trial randomizzato e controllato per la terapia del CUD, ma non si è dimostrato efficace; la gabapentina, invece, in un lavoro che ha visto arruolati 50 pazienti con CUD per 8 settimane, ha mostrato una significativa riduzione nell'uso di cannabis così come una altrettanto significativa riduzione di sintomi astinenziali e una migliore performance esecutiva dei pazienti rispetto al placebo. Ulteriori studi che impieghino questo farmaco potrebbero chiarirne la validazione come strumento ufficiale per il trattamento del CUD [36,37].

Come già da qualche anno per il tabagismo, anche per il CUD è stata testata la N-acetilcisteina, agonista glutammatergico. Oltre ad essere ben tollerato e a presentare pochi effetti collaterali, ha indotto (in due studi con 24 e 116 pazienti rispettivamente) una significativa riduzione del craving e dell'uso di cannabis rispetto ai controlli, confermando i dati preliminari di laboratorio [38]. Un recente lavoro [39] ha invece testato la vareniclina (farmaco già ampiamente usato nel trattamento del tabagismo) nel trattamento della co-dipendenza. Il THC, infatti, esattamente come la nicotina, è un ligando dei recettori nicotinergici α7nAch, presenti nell'area tegmentale ventrale (VTA) e del nucleus accumbens (NAc) e coinvolti anch'essi, come gli α4β2, nel rilascio di pulse dopaminergici per azione della nicotina. Essendo un agonista pieno di tali recettori, la vareniclina può spiazzare il THC dal legame e, come effetto macroscopico, ridurre le sensazioni di benessere e di rilassamento indotte dal THC, determinando quindi una riduzione dell'uso di cannabis. Un altro lavoro, che ha visto l'impiego della vareniclina e del nabilone nei co-user, ha evidenziato come la prima possa rappresentare un potenziale strumento farmacologico per il trattamento e come il secondo agisca riducendo segni e sintomi astinenziali da cannabis, ma non ne prevenga la ricaduta nell'uso [40].

## Computer-based interventions

Sono stati sviluppati, a livello sperimentale, interventi che impiegano il computer per indurre la disassuefazione da cannabis. Tali interventi si basano su tre tecniche:

- l'istruzione assistita, con erogazione di informazioni circa gli effetti e i rischi legati all'uso di THC e domande che richiedono risposte attive da parte dell'utente;
- le simulazioni, ovvero video che mostrano comportamenti alternativi all'accettazione del consumo di cannabis;
- esercizi interattivi e fogli di lavoro a uso dell'utente, ove vengono promossi skill che rifiutano l'uso della cannabis.

Tali tecniche (come già visto nei lavori della Becker e della Beckham) appaiono promettenti ma devono ancora essere opportunamente valutate su campioni più ampi e devono essere superate le barriere legate alla loro diffusibilità (software specifici, uso/disponibilità del computer da parte degli utenti, etc.) [41].

#### Conclusioni

La co-dipendenza da tabacco e cannabis è una realtà molto diffusa nel mondo e gli attuali scenari politico-sanitari, che sembrano orientati ad "aprire" verso la legalizzazione e il commercio di prodotti a base di THC con percentuali sempre crescenti di principio attivo, suggeriscono che tale patologia tenderà ad aumentare. I risultati dei lavori fino ad oggi condotti per il reperimento di un efficace protocollo per la disassuefazione sono promettenti ma nulla di più. Nel caso (in verità molto raro) in cui il paziente si presenti al Servizio per affrontare contemporaneamente le due dipendenze, l'intervento suggeribile in base alla letteratura esistente dovrebbe consistere in una terapia motivazionale e cognitivocomportamentale per un periodo di almeno 6 mesi, integrata con trattamento farmacologico a lungo termine con vareniclina o N-acetilcisteina ad alte dosi. In questo senso, anche la citisina (di efficacia e struttura molto simile alla vareniclina) potrebbe essere oggetto di osservazioni. Nuove ipotesi di lavoro o la riproposizione di studi su più larga scala e con meno fattori di "bias" appaiono necessarie per sostenere fattivamente i pazienti che provano ad affrancarsi da questa grave forma di dipendenza.

[Tabaccologia 2019; 1:34-39]

#### Liborio M. Cammarata

Direttore Dipartimento Interaziendale Patologia delle Dipendenze (D.P.D.) AA.SS.LL. BI-NO-VC-VCO

#### Vincenzo Zagà

Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), Medico Pneumologo, Giornalista Medico Scientifico, Bologna

#### Daniel L. Amram

Dirigente Medico della Prevenzione, Ambulatorio Tabaccologico Consultorio ASL Toscana Nord Ovest Zona Valdera Pontedera (PI)

#### Giovanni Pistone

Dirigente Medico D.P.D., Referente Centro di Trattamento del Tabagismo A.S.L. NO - Novara

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

#### **Bibliografia**

- **1.** Richter KP, Kaur H, Resnicow K, et al. Cigarette smoking among marijuana users in the United States. Subst Abus 2004;25:35-43.
- **2.** Agrawal A, Budney AJ, Lynskey MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. Addiction 2012;107:1221-33.
- **3.** Peters EN, Budney AJ, Carroll KM. Clinical correlates of co-occurring cannabis and tobacco use: a systematic review. Addiction 2012;107:1404-17.
- **4.** Patton GC, Cofley C, Carlin JB, et al. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. Addiction 2005;100:1518-25.
- **5.** Swift W, Cofley C, Carlin JB, et al. Adolescent cannabis users at 24 years: trajectories to regular weekly use and dependence in young adulthood. Addiction 2008;103:1361-70.
- **6.** Radtke T, Keller R, Krebs H, et al. Der Tabakkonsum Jugendlicher und junger erwachsener in den Jahren bis 2011 bis 2009/10. Zurich 2011 http://www.tabakmonitoring.ch

- **7.** Ford DE, Vu HT, Anthony JC. Marijuana use and cessation of tobacco smoking in adults from a community sample. Drug Alcohol Depend 2002;67:243-8.
- **8.** Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, et al. Prospective study of factors predicting outcome of transdermal nicotine treatment in smoking cessation. BMJ 1994;309:842-6.
- **9.** Becker J, Hungerbuehler I, Berg O, et al. Development of an integrative cessation program for co-smokers of cigarettes and cannabis: demand analysis, program description and acceptability. Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy 2013;8:33-45.
- **10.** Ramo DE, Liu H, Prochaska JJ. Tobacco and marijuana use among adolescents and young adults: a systematic review of their co-use. Clin Psychol Rev 2012;32:105-21.
- **11.** Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. N Engl J Med 2014;370: 2219-27.
- **12.** Becker J, Haug S, Sullivan R, Schaub MP. Effectiveness of different web-based interventions to prepare co-smokers of cigarettes and cannabis for double cessation: a three arm randomized controller trial. J Med Internet Res 2014;16:e-273.
- **13.** Annaheim B, Rehm J, Gmel G. How to screen for problematic cannabis use in population surveys: an evaluation of the cannabis use disorders identification test (CUDIT) in a Swiss sample of adolescents and young adults. Eur Addict Res 2008;14:190-7.
- **14.** Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: helping people change. 3rd. New York NY, US: Guilford Press; 2013.
- **15.** Stephens RS, Roffman RA, Simpson EE. Treating adult marijuana dependence: a test of the relapse prevention model. J Consult Clin Psychol 1994;62:92-9.
- **16.** Marlatt GAG, Gordon JR. Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. Guilford Press New York, 1985.
- **17.** Martin G, Copeland J. The adolescent cannabis checkup: randomized trial of a brief intervention for young cannabis users. J Subst Abuse Treat 2008;34:407-14.
- **18.** Liddle HA, Dakof GA, Turner RM, et al. Treating adolescent drug abuse: a randomized trial comparing multidimensional family therapy and cognitive behavior therapy. Addiction 2008;103:1660-70.
- **19.** Marijuana Treatment Project Research Group. Brief treatments for cannabis dependance: findings from a randomized multisite trial. J Consult Clin Psychol 2004;72:455-66.
- **20.** Dennis M, Godley SH, Diamond G, et al. The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials. J Subst Abuse Treat 2004;27:197-213.
- **21.** Petry NM. Contingency management: what it is and why psychiatrists should want to use it. Psychiatrist 2011;35:161-3.
- **22.** Petry NM, Alessi SM; Olmstead TA, et al. Contingency management treatment for substance use disorders: how far has it come and where does it need to go? Psych Add Behav 2017;31: 897-906.
- **23.** Beckham JC, Adkisson KA, hertzberg J, et al. Mobile contingency management as an adjunctive treatment for co-morbid cannabis use disorder and cigarette smoking. Addict Behav 2018;79:86-92.
- **24.** de Dios MA, Herman DS, Britton WB, et al. Motivational and mindfulness intervention for young adult female marijuana users. J Subst Abuse Treat 2012;42:56-64.

- **25.** Haney M, Ward AS, Corner SD, et al. Bupropion SR worsens mood during marijuana withdrawal in humans. Psychopharmachology (Berl) 2001;155:171-9.
- **26.** Penetar DM, Looby AR, Ryan ET, et al. Bupropion reduces some of the symptoms of marijuana withdrawal in chronic marijuana users: a pilot study. Subst Abuse 2012:6:63-71.
- **27.** Haney M, Hart CL, Ward AS, Foltin RW. Nefazodone decreases anxiety during marijuana withdrawal in humans. Psychopharmachology (Berl) 2003;165:157-65.
- **28.** Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. Neuropsychopharmachology 2004;29:158-70.
- **29.** Haney M, Hart CL, Vosburg SK, et al. Effects of THC and lofexidine in a human laboratori model of marijuana withdrawal and relapse. Psychopharmachology (Berl) 2008;197:157-68.
- **30.** Winstock AR, Lea T, Copeland J. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal in humans: an open label study. J Psychopharmachol 2009;23:84-93.
- **31.** Vandrey R, Smith MT, McCann UD, et al. Sleep disturbante and the effects of extended-release zolpidem during cannabis withdrawal. Drug Alcohol Depend 2011;117:38-44.
- **32.** Sherman BJ, McRae-Clark AL. Treatment of cannabis use disorder: current science and future outlook. Pharmacotherapy 2016;36:511-35.
- **33.** Carpenter KM, McDowell D, Brooks DJ, et al. A preliminary trial: double-blind comparison of nefazodone, bupropion SR and placebo in the treatment of cannabis dependance. Am J Addict 2009;18:53-64.
- **34.** McRae AL, Brady KT, Carter RE. Buspirone for treatment of marijuana dependence: a pilot study. Am J Addict 2006; 15:404.
- **35.** Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, doubleblind, placebo controller trial. Drug Alcohol Depend 2011; 116:142-50.
- **36.** Levin FR, McDowell D, Evans SM, et al. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo controller pilot study of divalproex sodium, Am J Addict 2004;13:21-32.
- **37.** Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al. A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. Neuropsychopharmachology 2012; 37:1689-98.
- **38.** Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, Larowe SD. N-Acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: an openlabel pilot study. Am J Addict 2010;19:187-9.
- **39.** Newcombe DAL, Walker N, Sheridan J, Galea S. The effect of varenicline administration on cannabis and tobacco use in cannabis and nicotine dependent individuals a case series. J Addict Res Ther 2015;6:222.
- **40.** Herrmann ES, Cooper ZD, Bedi G, et al. Varenicline and nabilone in tobacco and cannabis co-users: effects on tobacco abstinence, withdrawal and a laboratory model of cannabis relapse. Addict Biol 2018; doi: 10.1111/adb.12664 [Epub ahead of print].
- **41.** Budney AJ, Fearer S, Walker DD, et al. An initial trial of a computerized behavioral intervention for cannabis use disorder. Drug Alcohol Depend 2011;115:74-9.

News & views Tabaccologia 1-2019

Gran regalo d'inizio anno

40

## Accise giù per Philip Morris e British American Tobacco

Gran regalo del Governo gialloverde alle multinazionali del tabacco, Philip Morris International Inc. (PMI) e British American Tobacco (BAT) con il calo verticale delle accise sui rispettivi prodotti in commercio (IQOS e GLO).

È stato pubblicato il Decreto del Direttore dell'Agenzia delle Dogane e dei Monopoli (Protocollo: 215834/R.U.) che subito dopo l'approvazione del decreto fiscale da parte del Parlamento ha ricalcolato le tasse sui prodotti Heat not Burn (IQOS della PMI e GLO della BAT).

In sintesi, il decreto fiscale ha dimezzato la vecchia accise che già era la metà di quella sulle sigarette tradizionali. Il calcolo viene fatto equiparando il tempo medio di durata di una sigaretta tradizionale con il tempo medio di durata degli stick delle HnB. Si moltiplica il prezzo delle sigarette tradizionali per l'accisa prevista, si moltiplica il risultato per la percentuale di durata e infine si calcola il 25% del risultato. In definitiva, se le sigarette pagano circa il 58% di accise (si arriva al 76% aggiungendo l'IVA), gli HnB pagano il 14% di accise per le IQOS della PMI e l'8% di accise per le nuove GLO della BAT. Se considerate che il prezzo del pacchetto è identico per IQOS, GLO e sigarette tradizionali (5 €) si può vedere che grande regalo è stato fatto alle due industrie con questo decreto fiscale. Tutto ciò fa seguito al regalo fatto, a fine anno, ai venditori di sigarette elettroniche (e-cig) sotto la spinta di alcune industrie di liquidi per e-cig fra cui la Vaporart, un'azienda milanese che produce liquidi per sigarette elettroniche, e che, guarda caso, figura tra i finanziatori della Lega con un assegno di circa 100mila euro. In cambio ha ottenuto una poderosa battaglia della Lega per far abbattere il carico fiscale sul settore e per ottenere il condono dei 180 milioni di euro che i produttori e distributori di liquidi per e-cig non hanno pagato all'Erario dal 2014 al 2018.

[Tabaccologia 2019; 1:40]

Vincenzo Zagà

#### Trenta giorni di tempo per saldare

## Maxi multa a Philip Morris Italia per pubblicità occulta di IQOS

a Philip Morris Italia S.r.l. è stata sanzionata dall'Antitrust con una multa da 500 mila euro. Ne dà notizia l'Unione Nazionale Consumatori che aveva presentato nei mesi scorsi l'esposto per la pubblicità occulta della IQOS su alcune riviste. Per l'Authority, infatti, la pubblicità di IQOS, il dispositivo che scalda il tabacco senza bruciarlo, presente su diverse riviste periodiche di Conti Editore S.r.l. (Auto, Autosprint, Motosprint, InMoto, Guerin Sportivo), all'interno di ar-

ticoli nella veste di ordinari redazionali, è occulta. Si legge, infatti, nel provvedimento: "si ritiene che i professionisti, attraverso gli articoli descritti (...) abbiano realizzato forme di pubblicità occulta a favore del dispositivo Iqos di Philip Morris". Da qui la sanzione amministrativa pari a 500 mila euro a Philip Morris Italia S.r.l. e di 50 mila a Conti Editore S.r.l., avendo posto in essere "una pratica commerciale scorretta ai sensi degli artt. 20, comma 2, e 22, comma 2, del Codice del Consumo".

È indubbiamente una sentenza importante, sia per scoraggiare il consumo di tabacco e la tutela della salute sia per il giornalismo italiano perché sia sempre tenuta distinta la parte informativa da quella pubblicitaria. Insomma una sentenza che dà, finalmente, un fermo alla pubblicità occulta nell'ambito di articoli giornalistici.

[Tabaccologia 2019; 1:40]

**Eugenio Bianchi** 

Tabaccologia 1-2019 News & views

È online http://tobaccoendgame.it/ vivacizzato, rinnovato, aggiornato

## Il primo website che non colpevolizza i fumatori, ma se la prende con l'industria del tabacco



n prodotto che uccide la metà di coloro che lo consumano non è normale. Eppure, l'industria del tabacco sostiene di fabbricare e vendere sigarette perché consumatori adulti e consapevoli le richiedono; ma non è così, è la storia che lo dimostra! I fumatori, infatti, sono vittime della dipendenza imposta dalla forza del marketing industriale con una narrazione che ha fatto penetrare a ogni livello, anche tra i professionisti della salute, false credenze che ostacolano l'adozione di politiche incisive contro il tabacco. L'iniziativa tobacco endgame portata avanti dalle Società medico scientifiche smaschera il discorso dei produttori e dei loro reggicoda mostrando i dati di fatto, le evidenze scientifiche, le politiche efficaci, le pressioni lobbistiche che insidiano libertà di decisione di governanti e legislatori. Segui tobacco endgame attraverso il sito web rinnovato: http://tobaccoendgame.it/.

#### Per saperne di più

Il fumo di tabacco è ancora il principale rischio per la salute in Italia. Nel 2017, il 10% delle morti per malattie cardiovascolari, il 25% di quelle per cancro, il 39% di quelle per malattie respiratorie erano attribuibili al fumo; considerando la sola popolazione in età 50-69 anni, i valori erano ancora maggiori (https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/). Inoltre il fumo rappresenta un grande peso per il Sistema Sanitario, per le famiglie e

danneggia l'economia e l'ambiente. Nonostante la nocività del fumo fosse stata dimostrata fin dagli anni '50, è stato molto difficile avere ragione dell'ostracismo dell'industria del tabacco. Questa ha portato avanti, prima, una campagna di disinformazione scientifica finalizzata a diffondere incertezza, e annullare o ritardare l'impatto degli studi sull'opinione pubblica e i Governi, e successivamente ha ostacolato tutti gli interventi tesi a regolamentare il mercato e la loro influenza. Di pari passo, utilizzando marketing e pubbliche relazioni, sviluppatesi assieme al mercato internazionale della sigaretta, l'industria ha lavorato nell'intento di radicare profondamente il fumo nella coscienza popolare come un comportamento normale, cui sono associati significati positivi come l'emancipazione della donna, il diventare adulti, la libertà, il fascino, la virilità, il potere e così via. Ha anche promosso sé stessa come un'industria normale, che crea lavoro e ricchezza, quindi normali sono diventati la pubblicità delle sigarette, il fumo passivo, la pressione lobbistica sui Parlamenti e sui Governi.

Ancora oggi sono radicate, in settori cruciali dell'Amministrazione, idee sconfessate dall'esperienza, come il mito che l'aumento della tassazione comporta una riduzione del gettito fiscale. Predomina nell'opinione pubblica il mito che fumare è un atto libero e non una dipendenza patologica. Ancora oggi l'industria del tabacco è accreditata presso il governo italiano come un'industria normale.

Sono dovuti passare decenni prima che il movimento contro il tabacco, nella ricerca di strategie efficaci, mettesse in campo una risposta all'altezza della minaccia, come la Convenzione Quadro per il Controllo del Tabacco (2003). Questa rappresenta, forse, l'iniziativa di sanità pubblica di maggior successo nel mondo, che puntando sulla regolamentazione del tabacco e su una innegabile abilità nella governance, ha guidato i Paesi, inclusa l'Italia, a ridurre la prevalenza di fumatori, mettendo fuori legge la pubblicità del tabacco, la vendita ai minori, il fumo nei locali pubblici chiusi, proponendo l'uso della leva fiscale per ridurre l'accessibilità e molto altro ancora.

Oggi il mercato delle sigarette, nel mondo e in Italia, sta attraversando un periodo di grandi cambiamenti. Messa sotto scacco dalle evidenze sulla nocività del fumo di tabacco, non potendo più sostenere la retorica della libera scelta consapevole, l'industria sta modificando obiettivi e metodi. Dopo una fase di globalizzazione della produzione e della commercializzazione, oggi, l'industria punta sulla diversificazione dell'offerta a livello globale. Da una parte, la sigaretta tradizionale viene affiancata dal tabacco sciolto da rollare a mano per una sigaretta destinata a un consumatore giovane e, in genere, meno abbiente, dall'altro i prodotti innovativi come le sigarette elettroniche e i dispositivi a tabacco riscaldato sono proposti a fumatori che vogliono smettere, ma sono anche usati, per lo più assieme alle sigarette tradizionali, da fumatori che vogliono eludere i divieti di fumo, da ex fumatori che riprendono a fumare, e anche da ragazzi per i quali costituiscono spesso l'anticamera delle sigarette tradizionali. Mentre l'industria, nei Paesi in via

News & views

Tabaccologia 1-2019

di sviluppo, continua a utilizzare i vecchi trucchi per vendere le sigarette combustibili, nei Paesi ricchi, promuove sigarette elettroniche e prodotti a tabacco riscaldato con una nuova retorica, quella della riduzione del danno, cercando di agganciare il mondo medico e portarlo dalla propria parte.

I rischi connessi al consumo dei nuovi prodotti non sono oggi del tutto chiari: ci si chiede se servano davvero ad aiutare chi intende smettere e quanto siano effettivamente dannosi. Inoltre, non sono ancora chiari quali debbano essere gli obiettivi della sanità pubblica e quali le politiche pubbliche da raccomandare a Governo e Parlamento.

È perciò importante costruire un canale di comunicazione tra opinione pubblica, mondo politico e ricerca indipendente per contrastare le pressioni lobbistiche che si avvalgono di studi e ricerche di parte, la parte dell'industria del tabacco. Tutto questo e molto altro è online su http://tobaccoendgame.it/ raggiungibile anche dall'URL http://tabaccoendgame.it/

[Tabaccologia 2019; 1:41-42]

Paolo D'Argenio

#### Recensione

42

## Le ragioni del filo... di fumo

#### Vincenzo Zagà



#### Le ragioni del filo Giacomo Mangiaracina Editore L'Erudita Pag. 207, euro 18,00

ome sempre quando sono davanti a un nuovo libro sono attratto dal titolo e dalla grafica di copertina, cercando di capirne il perché di quella scelta. In questo caso, scorrendo i primi racconti, titolo (Le ragioni del filo) e immagine (polmone) di copertina non trovavano una loro legittimazione fino a

quando non sono giunto a pagina 154

Da quella pagina si racconta appunto dell'avventura, fortemente voluta con la caparbietà di un siciliano e l'entusiasmo di un salentino, di cercare di riunire tutte quelle realtà (poche in verità), sparse per lo Stivale che si occupavano di tabagismo, in modo da poter condividere idee, proposte, ricerche ma anche frustrazioni ed entusiasmi, in un unico corpo societario che potesse far fronte anche alle battaglie che di lì a poco si sarebbero consumate. In particolare ricordiamo tutti la faticosa traversata nel deserto della legislazione antifumo, piena di insidie, trappole e inganni, che si concluse trionfalmente quel 10 gennaio 2005, data di entrata in vigore della legge antifumo (Legge Sirchia).

Nacque così, nel teporoso meriggio di quel 13 dicembre del 1999, la Società Italiana di Tabaccologia (SITAB). A 20 anni dalla fondazione non possiamo che essere contenti di quanto abbiamo fatto con amici e colleghi che, a volte con sacrifici e difficoltà, hanno portato avanti e tenuto viva nel tentativo di colmare, nel panorama sociale e scientifico italiano, un vuoto che ancora le Istituzioni Accademiche non riescono a riempire. Stiamo parlando della prima causa di morte evita-

bile, fra quelle non infettive, cioè del fumo di tabacco, che tanti dolori, sofferenze e lutti arreca ai suoi utilizzatori e alle rispettive famiglie. Questo capitolo, come gli altri, è, come sempre, cesellato dalla godibilissima vena narrativa dell'autore, che scherzosamente, ma non troppo, etichetto spesso come il Gianni Brera della tabaccologia.

E così ritornando al titolo del libro, nella mia personale lettura, ho finalmente capito che le ragioni di quel filo, attraverso l'apparato respiratorio, risiedono in quelle oltre 7mila sostanze tossiche che si liberano a ogni aspirata di fumo di tabacco. Ragioni tutte da combattere. Il resto è storia e certezza scientifica. Ma il libro, composto da dodici racconti, offre molti altri spunti che quell'eclettico istrione dell'autore mette negli altri numerosi racconti di vita vissuta con incanti e delusioni che hanno segnato mezzo secolo di storia italiana.

Si va pertanto dal terremoto del Belice al Sessantotto fino alla lotta alla mafia a opera di giudici coraggiosi come Falcone e Borsellino. Sullo sfondo troviamo fatti, personaggi comuni e famosi e località incantevoli, come l'isola di Favignana. Una bella storia autobiografica, raccontata con ironia e un pizzico di nostalgia, in cui nulla è scontato... fino alla fine. Tabaccologia 1-2019 News & views

"La ricerca scientifica in tabaccologia"

## **Premio SITAB** "Fondazione Umberto Veronesi"

SOCETÀ TRIJANA DI TRARCCOLAGA
SITAR

43

II<sup>a</sup> edizione 2019 – Regolamento

#### Istituzione

La Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) insieme alla Fondazione Umberto Veronesi (FUV), bandisce nel 2019 la lla edizione del Premio per la migliore ricerca su "La ricerca scientifica in tabaccologia".

Il premio ha lo scopo di incentivare, selezionare e diffondere progetti e ricerche indipendenti che abbiano come finalità la lotta al fumo di tabacco e ai suoi danni.

Il premio, messo a disposizione dalla Fondazione Umberto Veronesi, sarà consegnato nel corso del XV Congresso Nazionale SITAB che si terrà a Napoli il 24-25 ottobre 2019.

La Fondazione Umberto Veronesi dal 2003 si impegna per sostenere la ricerca scientifica indipendente e fornire una corretta informazione in tema di salute e prevenzione. Con il progetto No Smoking Be Happy si è dedicata a lungo alla dipendenza dal tabacco e ai danni del fumo di sigaretta. Le mostre itineranti. le attività con le scuole e con la società civile, i workshop e gli incontri con gli esperti sono l'occasione di confronto, con persone di tutte le età, su un tema nonostante tutto ancora sottovalutato e misconosciuto. Il fumo di tabacco resta nel mondo la prima causa evitabile di malattia e disabilità, di vite prematuramente spezzate. I dati recenti delineano un quadro preoccupante nel nostro Paese, quanto a tabagismo e patologie fumocorrelate, soprattutto per la donne. Per queste ragioni la Fondazione Umberto Veronesi ritiene urgente promuovere l'impegno della ricerca scientifica, prima risorsa per rispondere a una delle più grandi domande di salute del nostro tempo.

#### Oggetto del premio

Il premio prende in esame ricerche originali in tabaccologia, con risultati già divulgabili, realizzate negli ultimi 2 anni.

#### **Beneficiario**

L'autore della ricerca dovrà essere un ricercatore di massimo 40 anni di età ed essere iscritto a SITAB o. nel caso in cui non lo fosse già, provvedere a suddetta iscrizione.

#### Entità del premio

2.500 Euro.

#### Requisiti di assegnazione del premio

I candidati devono inviare uno scritto in formato PDF che descriva dettagliatamente la ricerca svolta e i risultati ottenuti, con allegato il curriculum vitae, all'indirizzo email: segreteria@tabaccologia.it Il tutto da far pervenire alla giuria

entro il 24 settembre 2019.

#### Criteri per la valutazione dei lavori

Dei lavori presentati verranno in particolare valutati i seguenti criteri:

- il rigore scientifico: chiara definizione dell'obiettivo della ricerca oggetto del lavoro presentato, rispondenza dell'approccio e del metodo adottati per affrontare il problema;
- l'innovatività: capacità di produrre soluzioni nuove e creative;
- la riproducibilità: possibilità di trasferimento e applicazione in realtà diverse da quella in cui è stata realizzata:

- la sostenibilità: attitudine a fondarsi sulle risorse esistenti senza ricorso a sponsorizzazioni esterne all'Istituto di appartenenza;
- il potenziale utilizzo dei risultati nella pratica clinica.

#### Modalità di premiazione

Entro il 10 ottobre 2019 la giuria decreterà, a suo insindacabile giudizio, il vincitore che avrà l'occasione di presentare la sua ricerca in sessione plenaria il giorno 24 ottobre 2019 al Congresso Nazionale SITAB 2019 di Napoli.

Il ricercatore premiato si impegna alla pubblicazione dello studio su Tabaccologia sotto forma di articolo originale o in alternativa come ampio articolo di commentary. Tutti gli altri studi, non risultando vincitori, saranno presentati nella sessione delle comunicazioni libere o nella sessione poster e saranno pubblicati come abstract negli atti del Congresso sulla rivista Tabaccologia o anche come articoli originali nei successivi numeri di Tabaccologia, d'accordo con gli autori.

#### Trattamento dei dati personali

In ottemperanza alle previsioni del d.lgs. 30 giugno 2003, n. 196, relativo al trattamento dei dati personali, si ricorda che i dati conferiti alla SITAB, in occasione del presente procedimento, verranno utilizzati esclusivamente ai fini del procedimento medesimo o di procedimento allo stesso consequente o connesso, nei limiti dettati da leggi e regolamenti, e che l'interessato è titolare dei diritti di cui all'art. 7 del decreto citato (accesso, cancellazione, rettifica, opposizione ecc.). Il titolare del trattamento è la SITAB.

Norme redazionali Tabaccologia 1-2019

#### Istruzioni per gli Autori

Tabaccologia (Tobaccology) è l'organo ufficiale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) ed è una rivista medico-scientifica a libero accesso. Essa viene pubblicata con cadenza trimestrale (più eventuali supplementi). Vengono pubblicati editoriali, articoli originali, rassegne, Tribuna", "Focus On" e "Perpective & Research" su argomenti legati alla tabaccologia (tossicologia del fumo di tabacco, prevenzione e terapia del tabagismo, patologie tabaccocorrelate). Su Tabaccologia sono pubblicati articoli provenienti non solo dall'Italia ma anche dall'estero in maniera gratuita senza alcun costo per gli Autori. Tutti gli articoli devono essere inviati in formato Word (.doc) tramite e-mail all'indirizzo redazione@tabaccologia.it. Le Figure e le Tabelle devono essere inviate in file separati in formato Powerpoint (.ppt), tif o .jpg. Il testo deve essere in formato Times New Roman corpo 12 con doppia interlinea e numerazione riportata a fondo pagina.

Tutti gli articoli verranno sottoposti alla valutazione con un doppio referaggio anonimo. Gli autori degli articoli accettati per la pubblicazione dovranno dichiarare via e-mail il trasferimento del copyright alla rivista Tabaccologia.

Vengono presi in considerazione per la pubblicazione articoli scritti in italiano e in inglese. Avranno precedenza di pubblicazione quelli in doppia lingua (ita/engl). Tutti gli editoriali saranno pubblicati in doppia lingua (ita/engl). Gli articoli in italiano devono comunque contenere titolo, riassunto (summary) e parole chiave in lingua inglese. Gli articoli in inglese verranno tradotti in italiano a cura della Redazione.

La prima pagina del manoscritto deve includere: a) il titolo dell'articolo in italiano ed in inglese; b) i nomi e cognomi degli Autori; c) le istituzioni di appartenenza degli Autori; d) l'indirizzo di posta ordinaria; i numeri di telefono, fax e indirizzo e-mail dell'Autore di riferimento. La seconda pagina degli articoli originali e delle rassegne deve includere il riassunto (abstract) e dalle 3 alle 5 parole chiave. Il riassunto non deve eccedere le 250 parole. Il riassunto degli articoli originali deve essere strutturato nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Conclusioni. A seguire il summary in inglese, che nel caso degli articoli originali, deve essere così strutturato: Introduction, Methods, Results, Conclusions, e dalle 3 a 5 keywords. Il corpo del manoscritto segue dalla terza pagina. Non vi sono limiti di parole per gli articoli, ad eccezione degli Editoriali che non devono eccedere le 1000 parole. Gli articoli originali devono essere strutturati nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione, Conclusioni. Le Introduzioni e Conclusioni devono essere presenti anche nelle Rassegne.

Gli Articoli Originali che includono qualsiasi procedura diagnostica o terapeutica su esseri umani o animali devono chiaramente indicare sotto la responsabilità degli Autori nei "Metodi" che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti inclusi nello studio e che tutti gli esperimenti sono stati condotti in accordo con gli standard etici stabili dal comitato etico istituzionale o nazionale e con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, revisionata nel 2000. Se esistono dubbi circa l'aderenza agli standard della Dichiarazione di Helsinki, gli Autori devono esprimere il razionale del loro approccio, e dimostrare che

il comitato etico istituzionale ha esplicitamente approvato gli aspetti di dubbio dello studio. Quando vengono riportati esperimenti su animali, gli autori devono indicare quale guida istituzionale o nazionale hanno seguito per il trattamento e l'utilizzo degli animali da laboratorio.

Alla fine del corpo del manoscritto gli Autori devono indicare i seguenti punti:

- 1. Conflitto di interessi: tutti gli Autori devono indicare eventuali conflitti di interesse. Un conflitto di interessi si verifica quando un autore (o istituzione dell'autore) ha una relazione finanziaria o personale che influenza in maniera inappropriata (bias) la sua condotta (queste relazioni sono anche conosciute come commitments, competing interests, o competing loyalties).
- 2. Fonti di finanziamento (solo per articoli originali): tutte le eventuali fonti di finanziamento devono essere dichiarate dagli Autori. Tabaccologia applica un embargo a tutti i lavori che abbiano ricevuto finanziamenti dalle industrie e compagnie del tabacco. Pertanto gli articoli non verranno presi in considerazione per la pubblicazione.
- 3. Eventuali ringraziamenti.
- 4. Bibliografia: al termine del manoscritto devono essere indicate le referenze citate, come in ordine di apparizione nel testo. Nel testo, il numero di ogni referenza deve essere indicato fra parentesi quadra. Non vi sono limiti per il numero di referenze citate. Le voci bibliografiche devono indicare, seguendo il noto Vancouver Style: il cognome e le iniziali del nome degli autori (al massimo 6), il titolo completo dell'articolo in lingua originale, le informazioni abbreviate sulla rivista, in accordo con il Medical Index, l'anno di pubblicazione, il volume e la pagina di inizio e fine. Per esempio: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. Int J Addiction 1994; 29: 913-25. I capitoli dei libri devono indicare il cognome e le iniziali degli autori, il titolo del capitolo, il cognome e le iniziali del nome degli autori del libro, la casa editrice, il luogo e l'anno di pubblicazione. Per esempio: Murphy DM, Fishman AP, Bullous diseases of the lung. In: Fishman AP, Pulmonary diseases. McGraw-Hill New York, 1998.

I siti web citati citati devono indicare il titolo del soggetto e l'indirizzo web. Per esempio: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb\_mon.htm.

Le **Tabelle** e le **legende** delle Figure devono seguire il corpo del manoscritto e devono essere numerate consecutivamente. Le Figure devono essere inviate in file separati e devono essere in formato Powerpoint (.ppt), .tif o .jpg.

Tabaccologia si riserva il diritto di apportare cambiamenti formali nel testo. Gli articoli non redatti secondo queste istruzioni non verranno considerati per la pubblicazione.

Segreteria di redazione: mirka.pulga@sintexservizi.it

#### Instructions to Authors

Tabaccologia (Tobaccology) is the official journal of the Italian Society of Tobaccology (SITAB) and is an open-access quarterly scientific-medical journal. Four issues per year are published, as well as eventual supplements. Editorials, Original Articles and Reviews, as well as "Focus On" e "Perspective & Research" about tobacco-related topics i.e. tobacco, Tobaccology, pathologies due to cigarette smoking, addiction and prevention, are considered for publication. All contributions must be sent in a Word (.doc) format by e-mail to the following address: redazione@tabaccologia.it. Figures are to be sent in separate files in formats such as Powerpoint (.ppt), .tif or .jpg. The editors welcome the submission of contributions from Italy and from all over the World.

No publication charge or article processing charge is required. All accepted manuscripts will be published free of charge.

The text should be double spaced, using a Times New Roman font, 12pt. character size. Pages should be enumerated at the end of each page.

All non-invited contributions will be sent to two different referees in double blind for evaluation.

Correspondences regarding submitted manuscripts will take place by means of e-mail. The authors of accepted papers will be asked to sign in an agreement to transfer the manuscript's copyright to Tabaccologia.

Original articles in Italian and English languages are mandatory for publication. Articles written in both languages (Italian and English) will have publication priority. All editorials will be published in both (Italian and English) languages. In case of articles in Italian, the title, abstract and key words must be translated in English by the Authors. English written articles will be translated in Italian by the journal editor office.

The first page of the manuscript should include: a) the title of the article in Italian and/or in English; b) authors' names; c) authors' institution(s); d) mail address, phone number, fax and e-mail address of the corresponding author.

The second page of original articles and reviews should include the summary (abstract), and 3 to 5 key words. The summary should not exceed 250 words. The summary of Original Articles should be structured in the following paragraphs: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions; and finally, when requested (as discussed before), the summary in English. The manuscript body should follow at page three. There is no word limit for the articles, except for the Editorials, which should non exceed 1000 words. Original Articles should be structured as follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions. Review articles should provide for Conclusions as well.

Original Articles that are based on human or animal experiments must include a statement under the authors' responsibility in the "methods" section, that all experiments were carried out in accordance to the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and to the 1975 Helsinki Declaration,

revised in the year 2000. In case of any residual doubt whether the research was accomplished in accordance with the Helsinki Declaration or not, the authors must clarify the rationale of their approach and give explicit proof of the institutional review body approval in respect to the doubtful aspects of their study. When reporting experiments on animals, authors should indicate which institutional and national guidelines for care and use of laboratory animals were followed.

At the end of the manuscript body the authors must relate on the following aspects:

- 1. Conflict of interest: all authors should declare any occurring conflict of interest. Conflict of interest may subsist if an author (or the author's institution) has economical or personal relationships that may inappropriately influence his or her actions (biases).
- 2. Source of funding (for Original Articles only): any source of funding should be declared by the authors. Tabaccologia applies an embargo policy towards contributions that received funding from tobacco industries and/or companies. Therefore, these contributions shall not be considered for publication.
- 3. **Bibliography:** at the end of the manuscript body, quoted references should be listed in order of appearance in the text. No limits are given for quoted references. In the text, the number of each reference should be indicated in brackets. For information on the Vancouver Style used by this journal please visit http://www2.le.ac.uk/library/help/citing/vancouver-numbered-system/vancouver-numbered-system. Quoted journal's articles should indicate: surname and name initials of all authors (maximum 6 authors), complete title of the article in its original language, abbreviated information of the journal, according to the Medical Index, publication year, volume and pages (beginning and end).

For example: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. Int J Addiction 1994; 29: 913-25. Book chapters should indicate the authors' surnames, names initials, the chapter title, surnames and names initials of the authors of the book, editor, place and year of publication. For example: Murphy DM, Fishman AP. Bullous diseases of the lung. In: Fishman AP, Pulmonary diseases. McGraw-Hill New York, 1998.

Websites should indicate the subject title and web address. For example: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb mon.htm.

**Tables** and **image** captions should follow the manuscript body and be enumerated consecutively. Images should be sent in separate files in Powerpoint (.ppt), in .tif or .jpg. Tabaccologia has the right to provide for corrections on the text. Articles not complying with the above instructions may not be considered for publication.

Editorial secretariat: mirka.pulga@sintexservizi.it



### Da oggi la fisioterapia respiratoria ha un nuovo alleato: Flaem ProLine®. Solo per professionisti.









#### **Vibroflow®**

Unico dispositivo polifunzionale che garantisce una rimozione rapida ed efficace delle secrezioni; combina due efficaci tecnologie in ambito di disostruzione bronchiale, le vibrazioni e un sistema PEP, alla funzione di nebulizzazione.

(Sviluppato in collaborazione con LINDE)

#### **NeoSpire®**

Dispositivo professionale studiato per la rimozione delle secrezioni tracheobronchiali in modo fisiologico: funziona senza stimolare la tosse, senza irritare le vie aeree del paziente e senza richiederne la collaborazione.

#### AspiraGo<sup>30®</sup>

Aspiratore chirurgico professionale con grande potenza di aspirazione: 30lt/min. Grande autonomia: batteria al Litio e massima praticità: solo 2,5 kg di peso. Grande versatilità: applicazione modulare di un vaso aggiuntivo.

#### AirPro3000Plus®

Dispositivo aerosol pneumatico professionale elevata potenza compressore: 3,5 Bar granulo metrica certificata TÜV. Filtraggio aria professionale, flusso all'ugello regolabile per una personalizzazione della terapia.

#### FLAEM NUOVA S.p.A

25015 S. Martino d/Battaglia, BS (ITALY) Phone (+39) 030 9910168

#### CONTATTI

Luigi Carani Sales & Marketing Mgr. Medical Product Group luigi.carani@flaemnuova.it www.flaem.it





