ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΠΝΟΥ

ΠΑΡΑΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ IQOS

Μ.ΤΟΥΜΠΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

Σύστημα θερμαινόμενων τσιγάρων (ΣΘΤ) IQOS

Μελέτες

- Σύστασης αερολύματος

  Φυσικοχημικές μελέτες

- Επίδρασης του αερολύματος

  Τοξικολογικές μελέτες in vitro και in vivo

  Τοξικολογικά συστήματα

  Κλινικές μελέτες

Σύστημα θερμαινόμενων τσιγάρων (ΣΘΤ) IQOS

Μελέτες

- Σύστασης αερολύματος

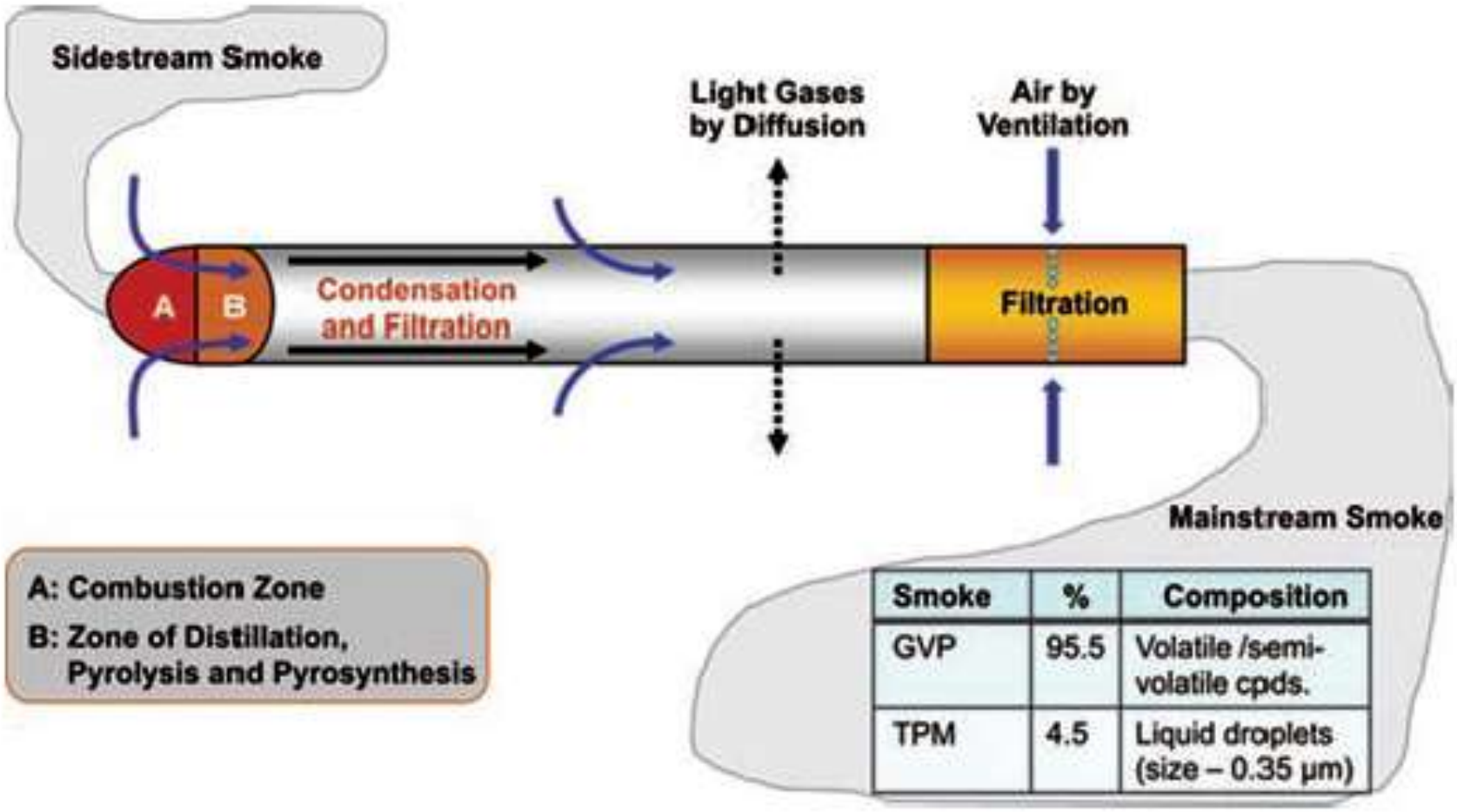
  Φυσικοχημικές μελέτες

- Επίδρασης του αερολύματος

  Τοξικολογικές μελέτες in vitro και in vivo

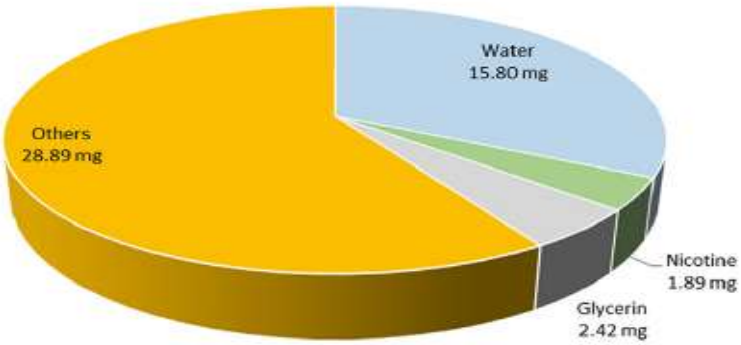
  Τοξικολογικά συστήματα

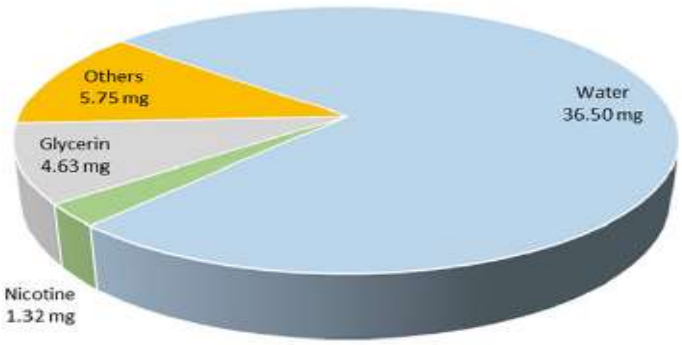
  Κλινικές μελέτες



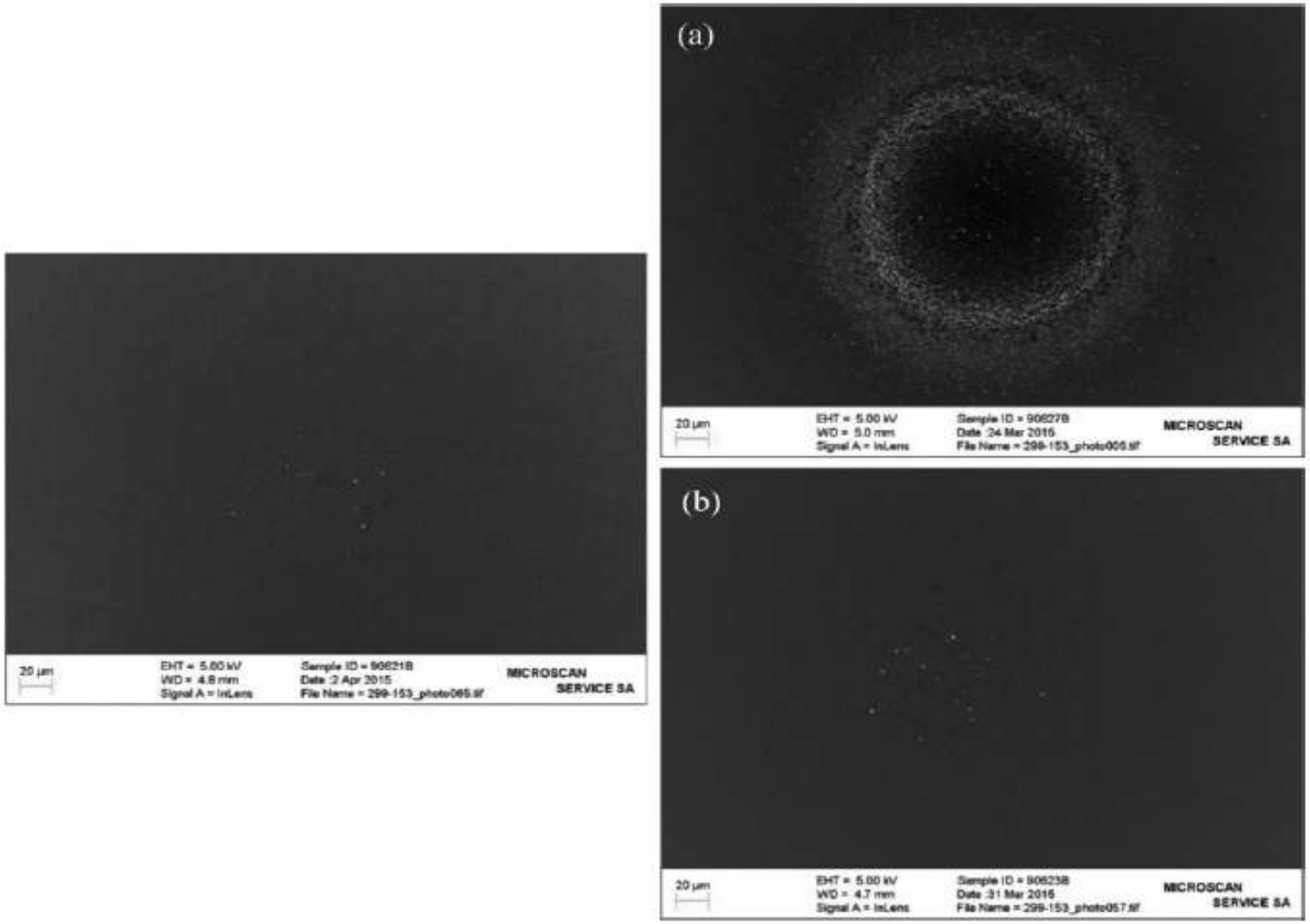
Smoke	%	Composition
GVP	95.5	Volatile /semi-volatile cpds.
TPM	4.5	Liquid droplets (size – 0.35 μm)

Αερόλυμα καπνού Τσιγάρου και IQOS



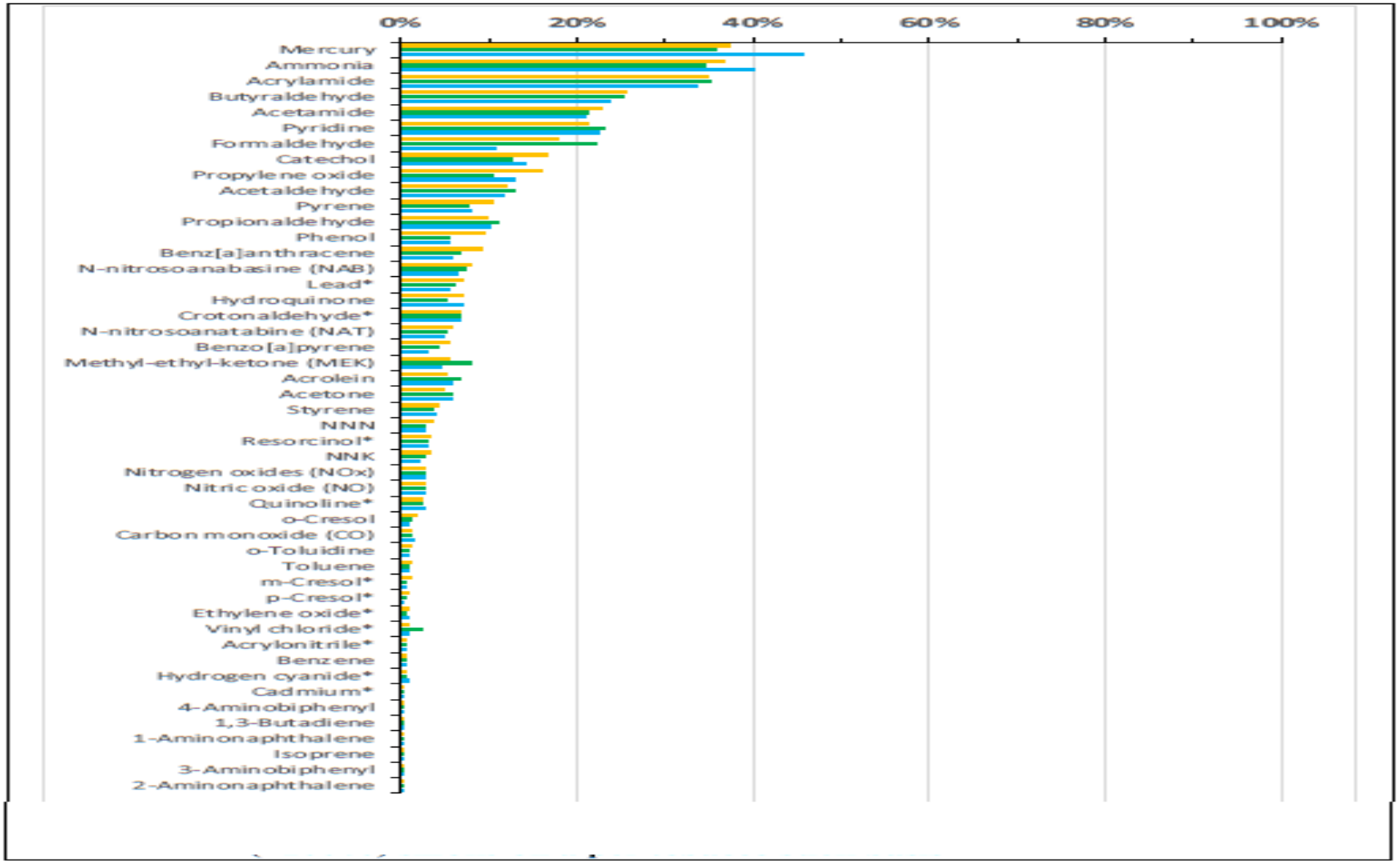


Άθροισμα UFP (α) 3R4F (β) ΣΘΚ



Human and Experimental Toxicology 2017; 36(11): 1115

Εκατοστιαία αναλογία συστατικών σε αερόλυμα IQOS και συμβατικού τσιγάρου



Συστατικά αερολύματος ΣΘΚ vs του καπνού του τσιγάρου

- Έλεγχος 54 ΕΔΕΣ
- Μείωση συγκέντρωσης ΕΔΕΣ

Μέση >90%

Εύρος 54-99.9% (ανά Stick)

Εύρος 25-99.8% (σταθ.νικοτίνης)

Συστατικά αερολύματος ΣΘΚ vs του καπνού του τσιγάρου

Από την ανασύνθεση του καπνού:

- NNN, NNK μείωση 92-98%

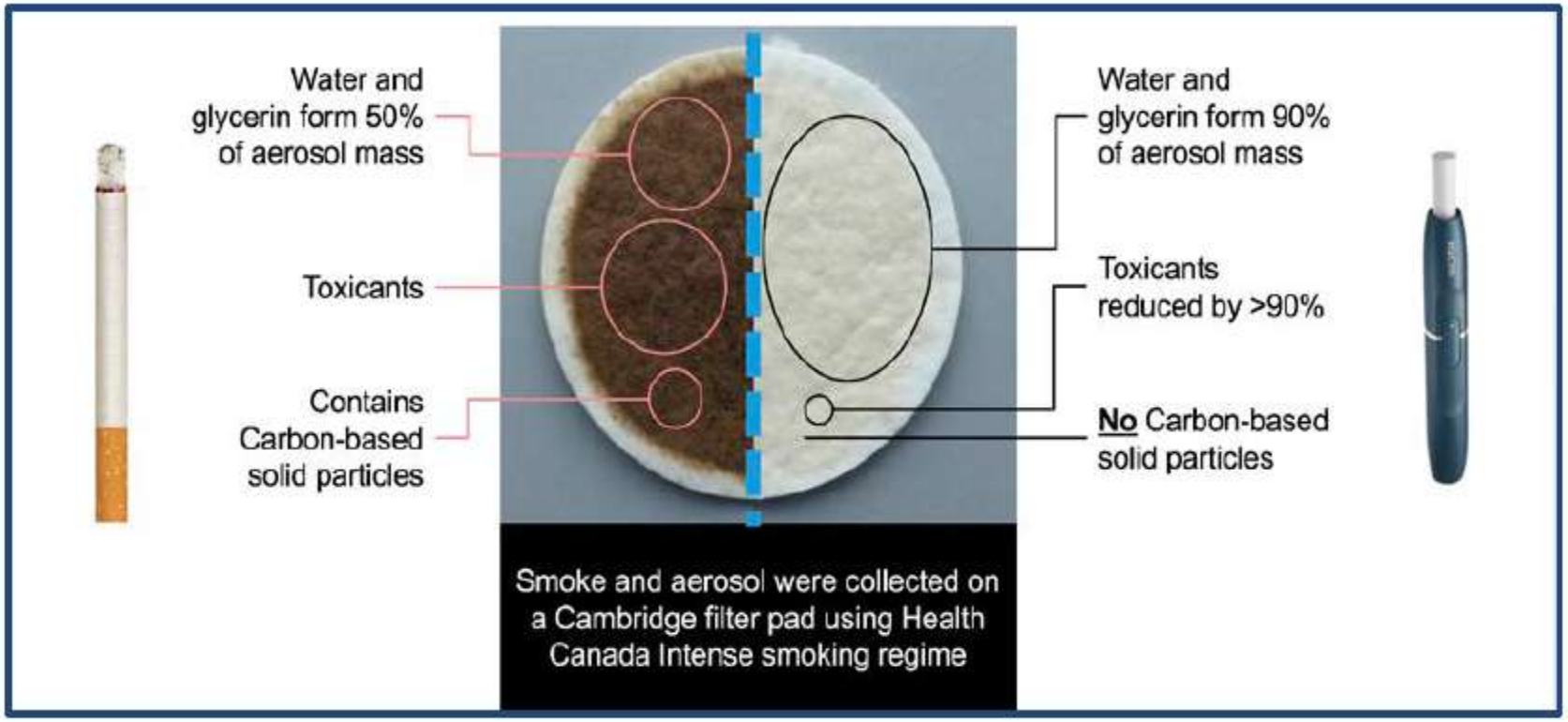
Από την γλυκερόλη :

- Φορμαλδεΰδη μείωση 66-91%
- Ακρολεινη μείωση 89-95%
- CO, Nox μείωση 97-98%

Άλλα (180-210°)

- Αμμωνία – ακρυλαμίδη μείωση 63-68%

Αερόλυμα IQOS και καπνός Τσιγάρου



Σύστημα θερμαινόμενων τσιγάρων (ΣΘΤ) IQOS

Μελέτες

- Σύστασης αερολύματος

  Φυσικοχημικές μελέτες

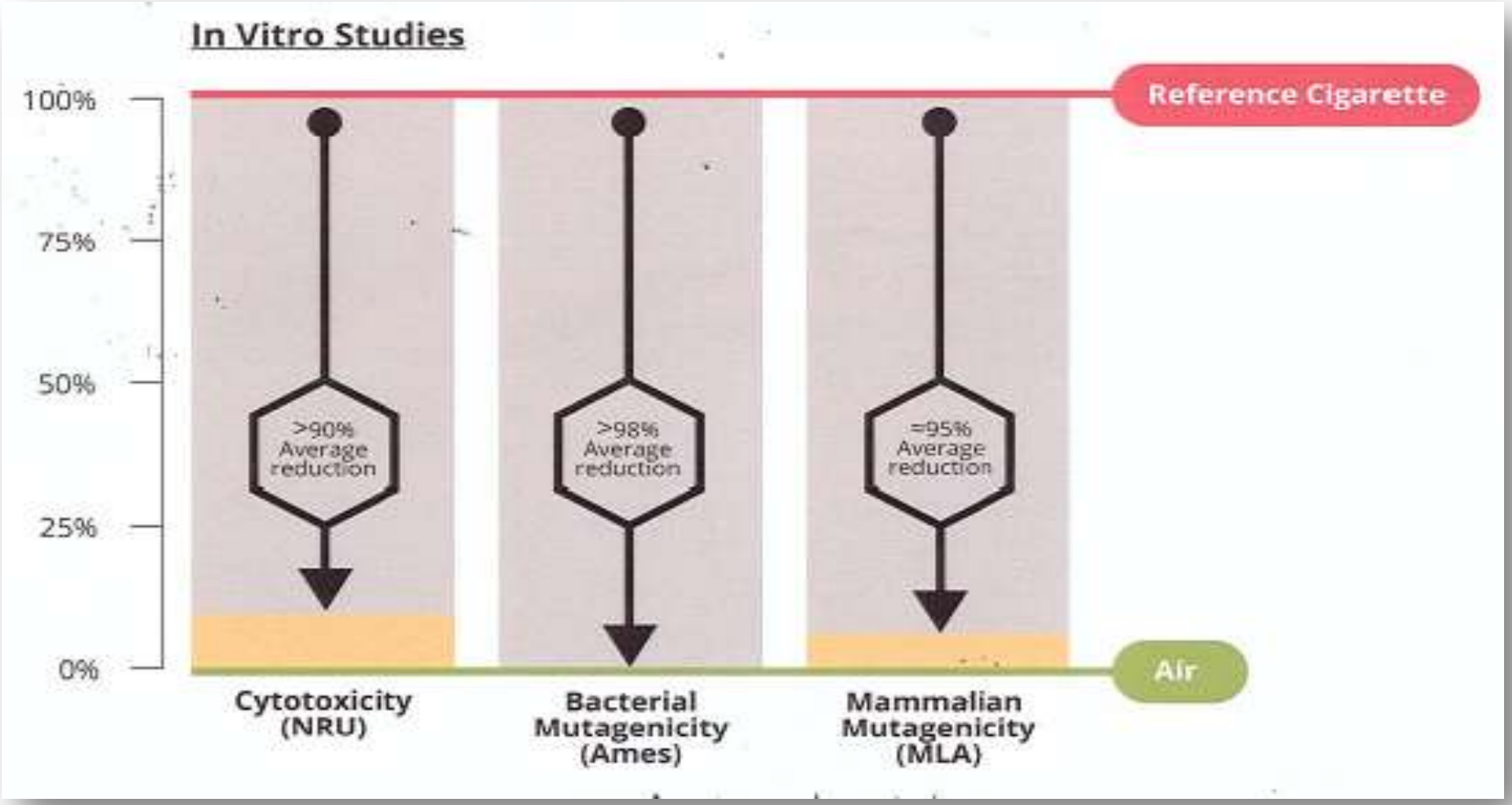
- Επίδρασης του αερολύματος

  Τοξικολογικές μελέτες in vitro και in vivo

  Τοξικολογικά συστήματα

  Κλινικές μελέτες

Τοξικολογικά και μεταλλαξιογόνα αποτελέσματα με αερόλυμα ΣΘΤ vs 3R4F



Regul Toxicol Pharmacol 2016, 81 suppl 2: S27-S47

Τοξικολογικά αποτελέσματα με αερόλυμα ΣΘΤ vs 3R4F

In vivo μελέτες σε αρουραίος 90 ημερών (No2) και σε A/J ποντίκια 18μηνών

- Μικρότερη αναπνευστική τοξικότητα
- Μείωση της γονιδιακής και πρωτεϊνικής έκφρασης της φλεγμονής του αναπνευστικού μετά την αντικατάσταση του αερολύματος με αυτό του ΣΘΚ
- Πνευμονική λειτουργία και βαθμός εμφυσήματος ίδια με αυτά του καθαρού αέρα

Regulatory Toxicology and Pharmacology xxx (2016) 1e30

Σύστημα θερμαινόμενων τσιγάρων (ΣΘΤ) IQOS

Μελέτες

- Σύστασης αερολύματος

  Φυσικοχημικές μελέτες

- Επίδρασης του αερολύματος

  Τοξικολογικές μελέτες in vitro και in vivo

  Τοξικολογικά συστήματα

  Κλινικές μελέτες

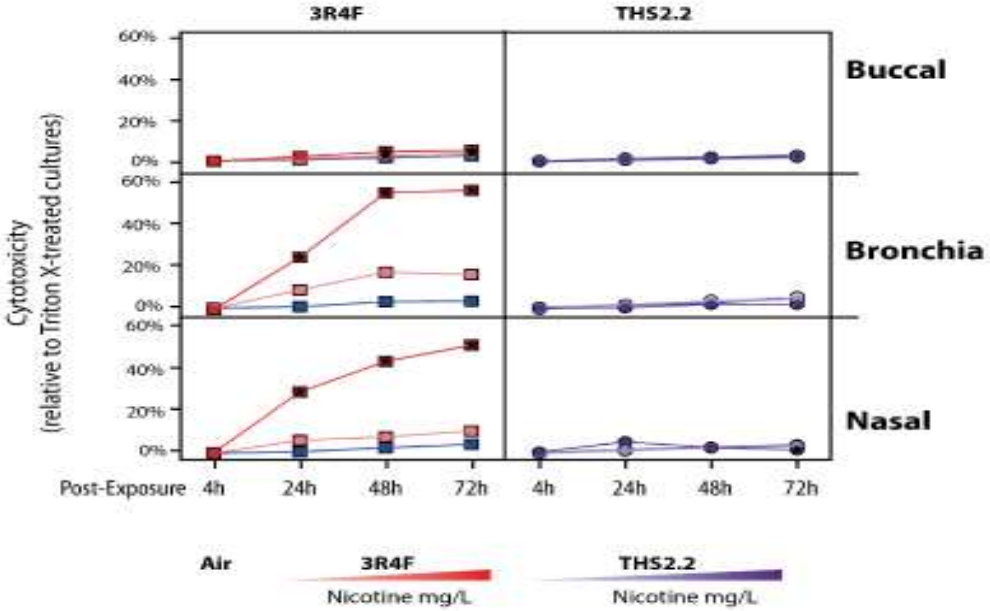
Επίδραση αερολύματος ΣΘΚ και τσιγάρου στο βαθμό της βλάβης και του κινδύνου ασθενειών

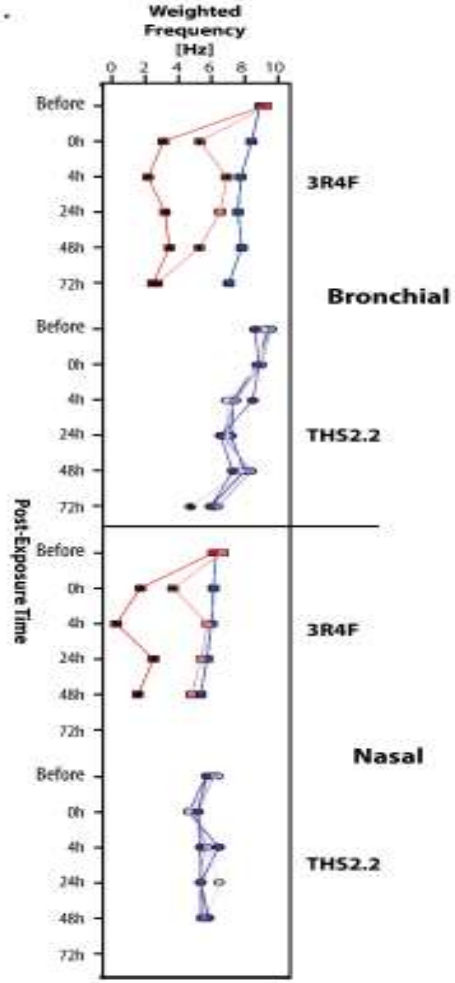
Συστήματα τοξικολογίας

- Κυτταρολογικές δοκιμασίες (πχ κυτταροτοξικότητας)
- Εκτίμηση προφλεγμονωδών δεικτών
- Ιστολογική ανάλυση
- Μοριακή και γονιδιακή ανάλυση

Toxicology Research 2017; 6:631, Altex 2017 34:25, Toxicology in vitro 2017; 3:39

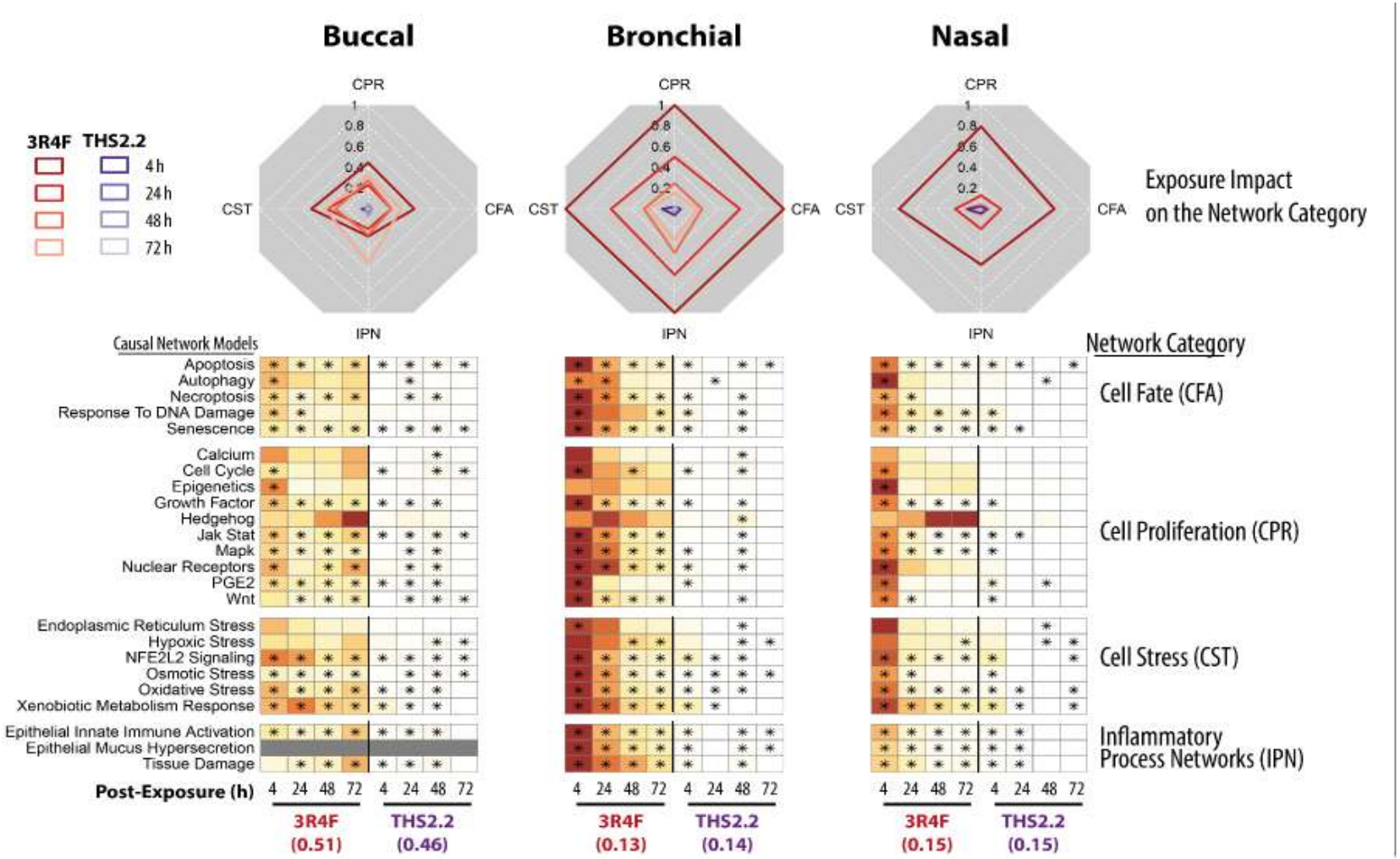
Αξιολόγηση επίδρασης αερολύματος ΣΘΚ και τσιγάρου σε οργανοτυπικές καλλιέργειες αναπνευστικού επιθηλίου





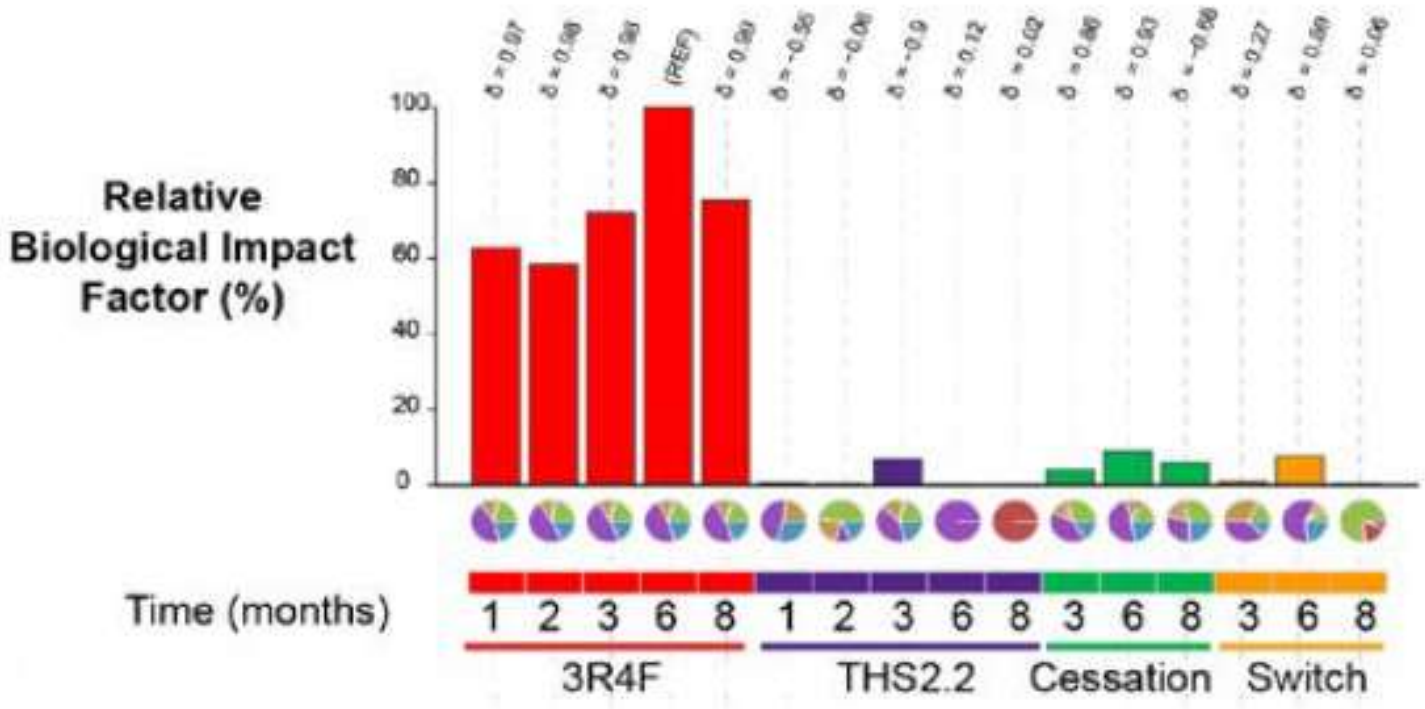
Toxicology Research 2017; 6:631, Altex 2017 34:25, Toxicology in vitro 2017; 3:39

Αξιολόγηση επίδρασης αερολύματος ΣΘΚ και τσιγάρου σε οργανοτυπικές καλλιέργειες αναπνευστικού επιθηλίου



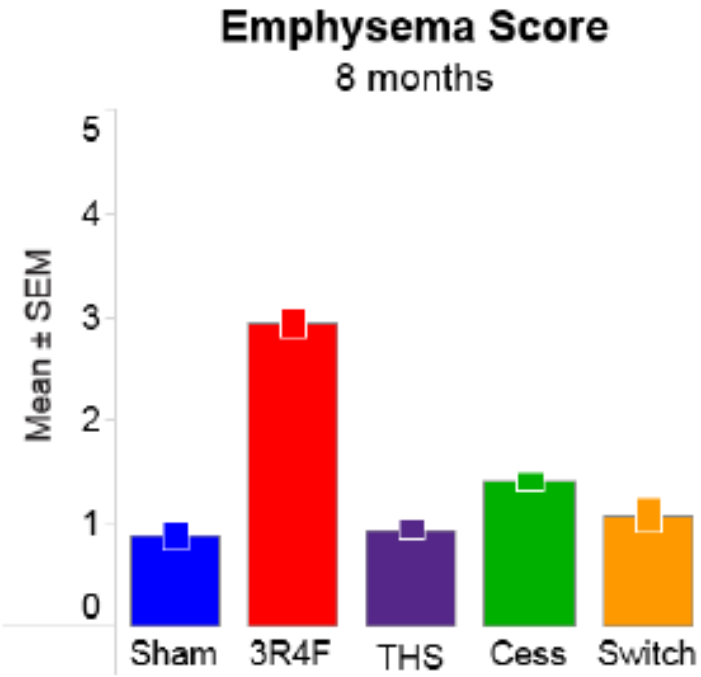
Toxicology Research 2017; 6:631, Altex 2017 34:25, Toxicology in vitro 2017; 3:39

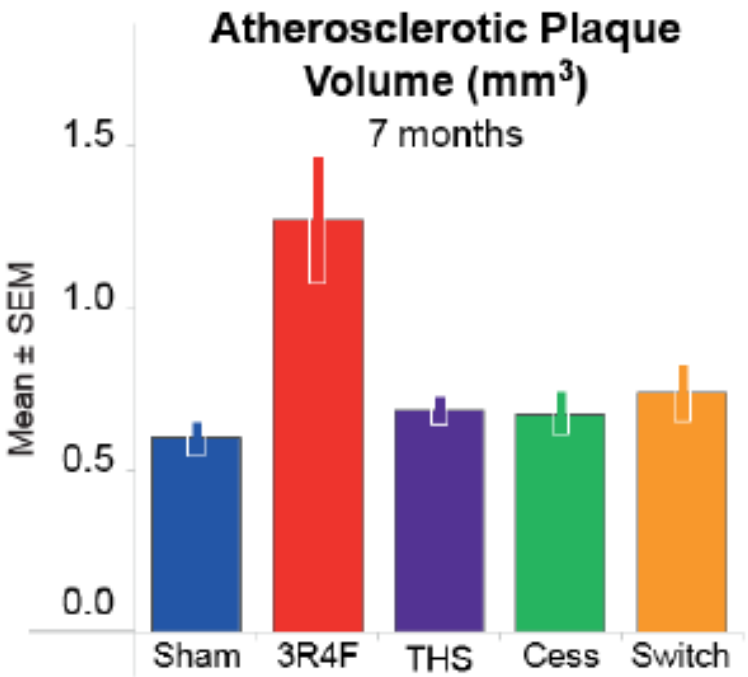
Αξιολόγηση επίδρασης αερολύματος ΣΘΚ και τσιγάρου σε ποντίκια Apoe -/-



Toxicological Sciences 2016; 149(2) 411-432

Αξιολόγηση επίδρασης αερολύματος ΣΘΚ και τσιγάρου σε ποντίκια Apoe -/-





Toxicological Sciences 2016; 149(2) 411-432

Αξιολόγηση επίδρασης αερολύματος ΣΘΚ και τσιγάρου σε ποντίκια Apoe -/-

- Μείωση της γονιδιακής και πρωτεϊνικής έκφρασης της φλεγμονής του αναπνευστικού με ΣΘΚ
- Μειωμένη βαθμολογία εμφυσήματος και αθηρωμάτωσης με ΣΘΚ
- Υποστροφή βαθμολογία εμφυσήματος και αθηρωμάτωσης με την αντικατάσταση του τσιγάρου με ΣΘΚ

Toxicological Sciences 2016; 149(2) 411-432

Σύστημα θερμαινόμενων τσιγάρων (ΣΘΤ) IQOS

Μελέτες

- Σύστασης αερολύματος

  Φυσικοχημικές μελέτες

- Επίδρασης του αερολύματος

  Τοξικολογικές μελέτες in vitro και in vivo

  Τοξικολογικά συστήματα

  Κλινικές μελέτες

Συγκριτικές κλινικές μελέτες με ΣΘΚ

Study code and Clinicaltrials.gov ID	Study Type	Investigational product	Comparators groups	Duration of exposure
ZRHR-**PK-01-EU** NCT01967732	PK/PD	THS	CC; NRT (NNS)	Single use
ZRHR-**PK-02-JP** NCT01959607	PK/PD	THS	CC, NRT (nicotine gum)	Single use
ZRHM-**PK-05-JP** NCT01967706	PK/PD	mTHS	mCC, NRT (nicotine gum)	Single use
ZRHM-**PK-06-US** NCT01967719	PK/PD	mTHS	mCC, NRT (NNS)	Single use
ZRHR-**REXC-03-EU** NCT01959932	Reduced Exposure	THS	CC; SA	5 days in confinement
ZRHR-**REXC-04-JP** NCT01970982	Reduced Exposure	THS	CC, SA	5 days in confinement
ZRHM-**REXA-07-JP** NCT01970995	Reduced Exposure	mTHS	mCC, SA	90 days (5 days confinement and 85 days ambulatory)
ZRHM-**REXA-08-US** NCT01989156	Reduced Exposure	mTHS	mCC; SA	90 days (5 days confinement and 86 days ambulatory)

Α. Φαρμακοκινητικές/Φαρμακοδυναμικές (Νο 4)

- Μονοκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διασταυρούμενες μελέτες έρευνας του φαρμακοκινητικού προτύπου και ασφάλειας σε υγιείς καπνιστές, μετά από μονήρη χρήση του ΣΘΚ 2.2 (±μενθόλη) σε σύγκριση με τη χρήση τσιγάρων (±μενθόλη), με τη τσίχλα νικοτίνης και του ρινικού εκνεφώματος νικοτίνης

- Αξιολόγηση ρυθμού και ποσοστού απορρόφησης της νικοτίνης με τη χρήση ΣΘΚ (± μενθόλη) συγκριτικά με τη χρήση τσιγάρου (± μενθόλη), τσίχλας και ρινικού σπρέι νικοτίνης

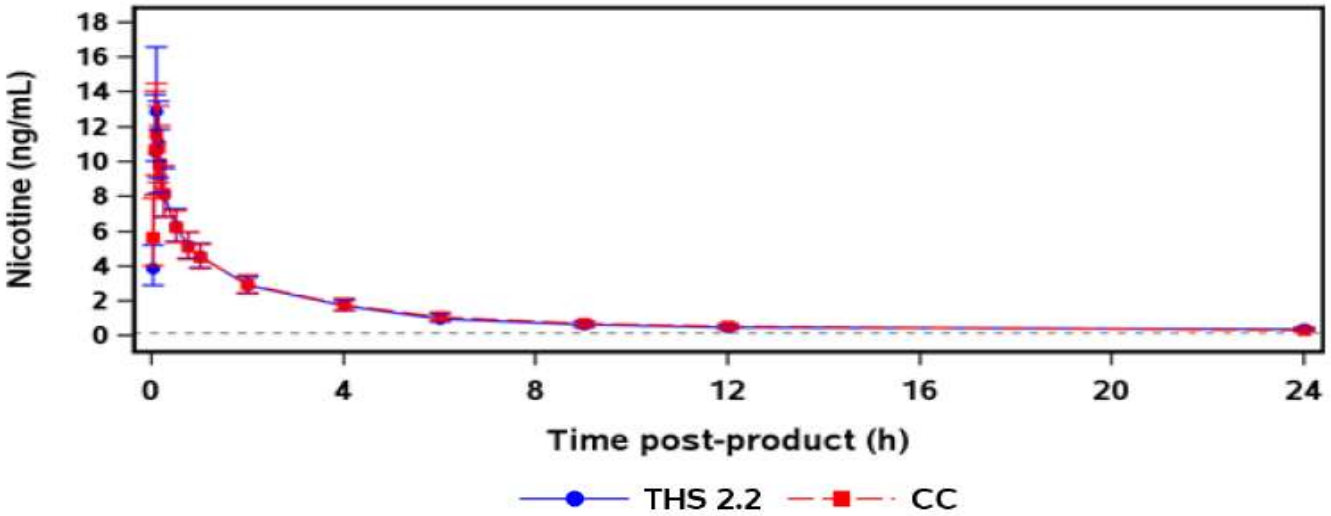
- Αξιολόγηση COHB%, exhCO, παρορμητικής επιθυμίας για κάπνισμα (QSU-brief), και ελκυστικότητας του ΣΘΚ (MCEQ)

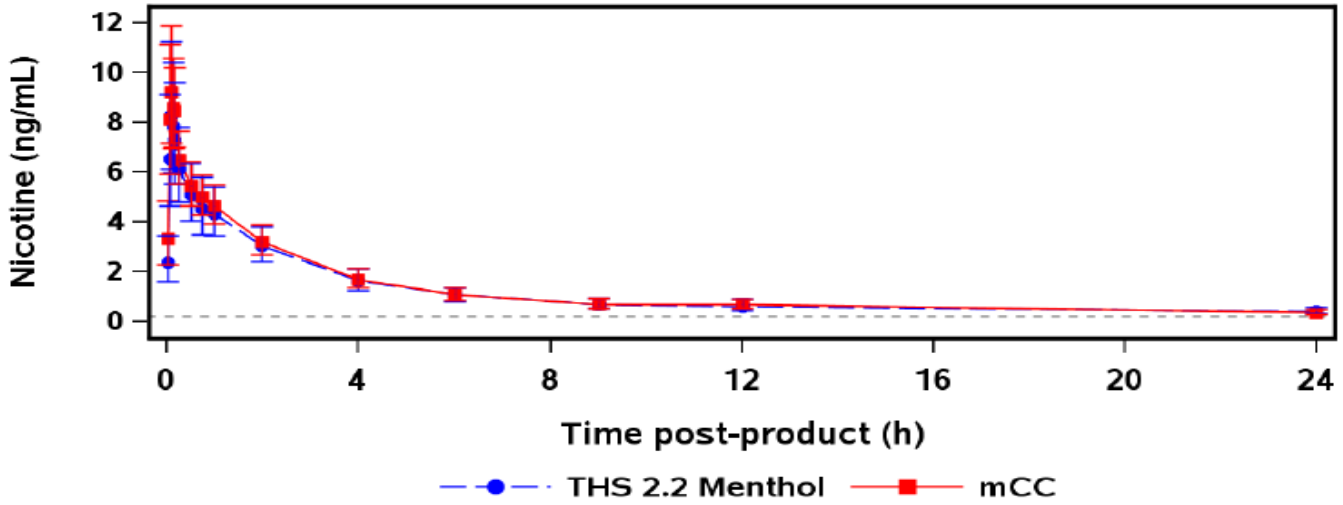
- Αξιολόγηση ασφάλειας

ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

Μονήρης χρήση ΣΘΚ και τσιγάρου (± μενθόλη)

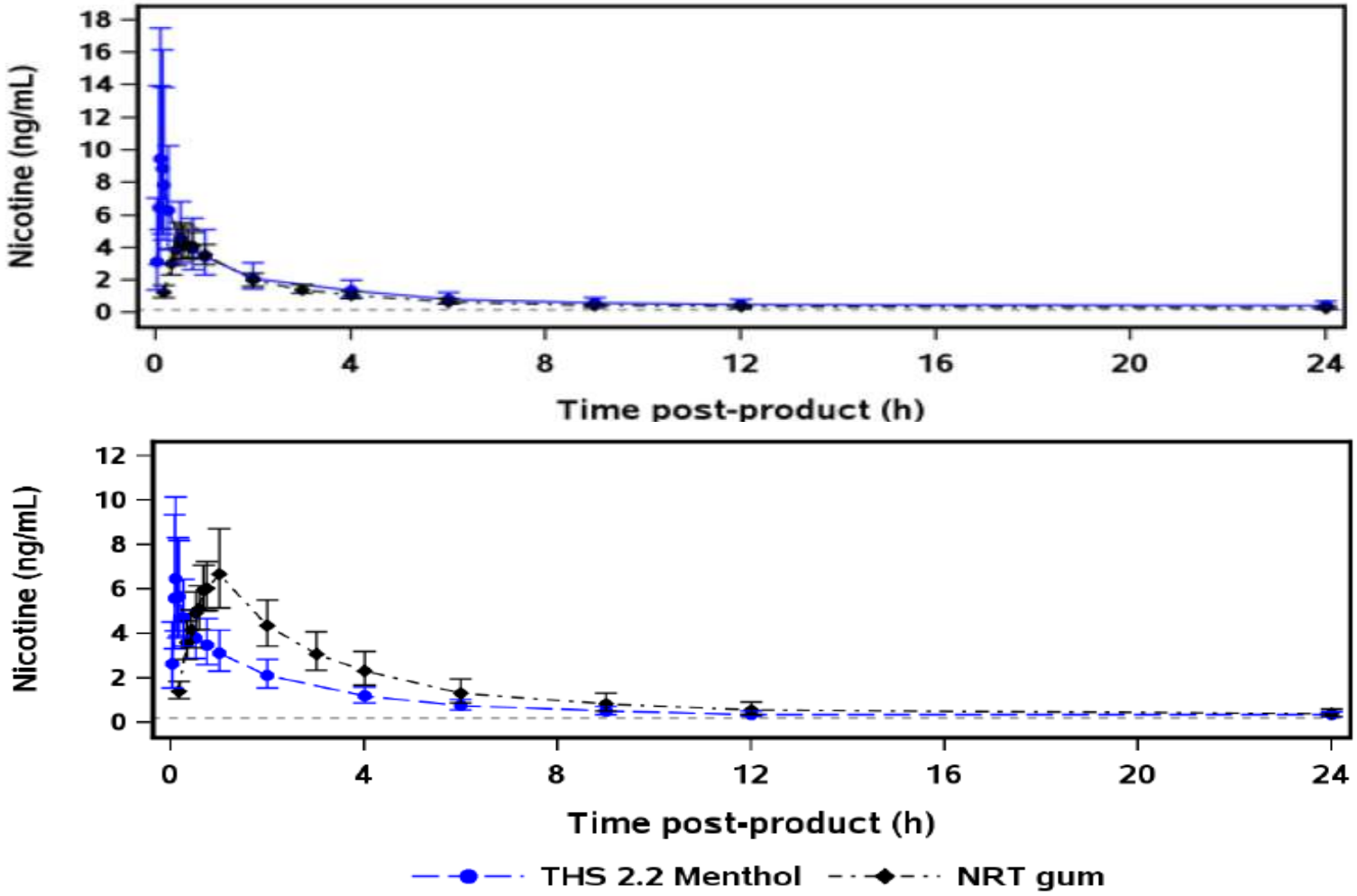
Συγκέντρωση νικοτίνης σχέση με το χρόνο





ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

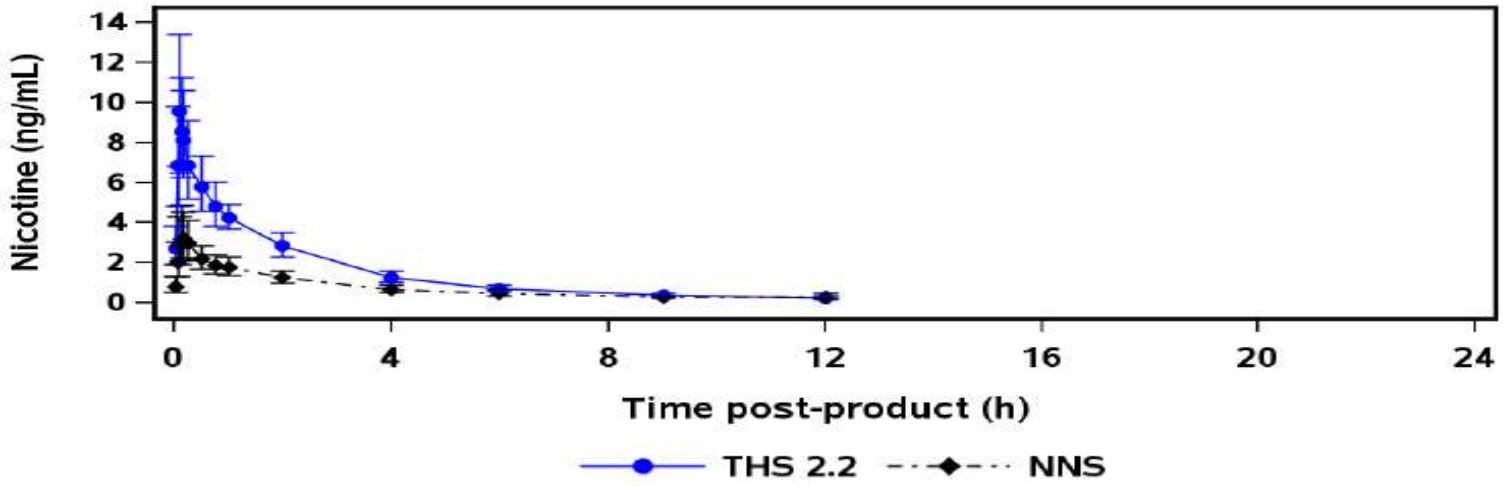
Μονήρης χρήση ΣΘΚ (± μενθόλη) και τσίχλας
Συγκέντρωση νικοτίνης σχέση με το χρόνο

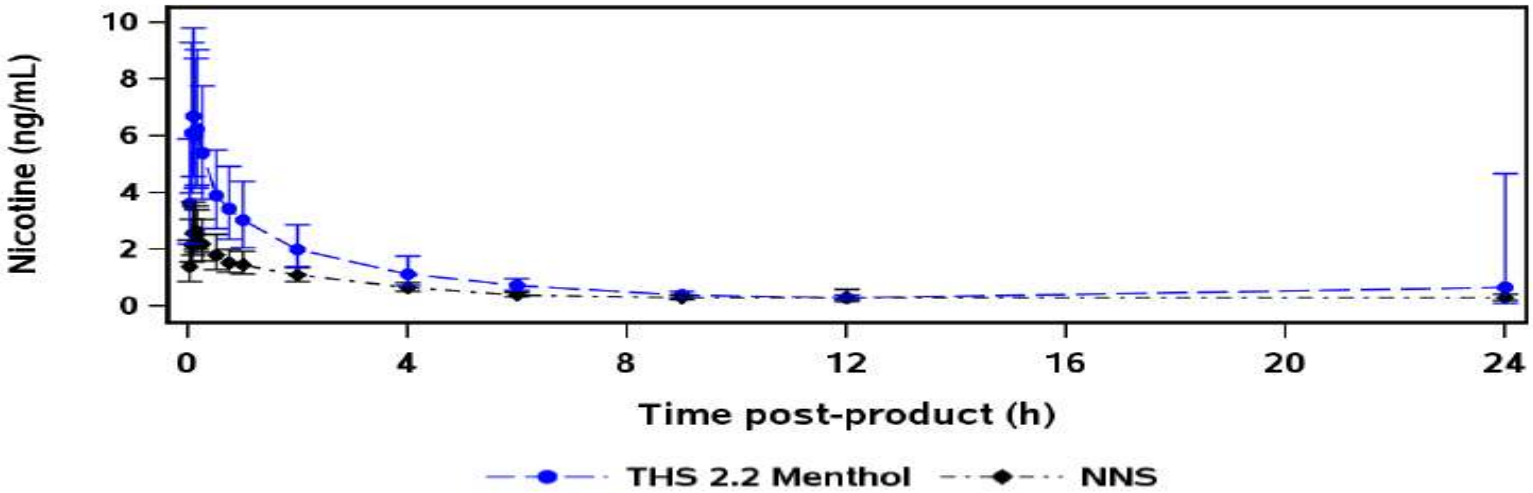


ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

Μονήρης χρήση ΣΘΚ (± μενθόλη) και ρινικού σπρέι

Συγκέντρωση νικοτίνης σχέση με το χρόνο





ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

ΣΘΚ vs Τσιγάρο vs Σκευάσματα νικοτίνης

Μονήρης χρήση ΣΘΚ (± μενθόλη) και τσιγάρου (± μενθόλη)

- Ο ρυθμός και η ποσότητα απορρόφησης της νικοτίνης, ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση και ο χρόνος ημίσειας ζωής της νικοτίνης στο πλάσμα ήταν συγκρίσιμα και παρόμοια

Μονήρης χρήση ΣΘΚ (± μενθόλη) και τσίχλας νικοτίνης

- Ο ρυθμός απορρόφησης και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (8΄vs 45΄) ήταν διαφορετικά, ενώ η μέγιστη συγκέντρωση και ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν συγκρίσιμα

Μονήρης χρήση ΣΘΚ (± μενθόλη) και ρινικού σπρέι νικοτίνης

- Ο ρυθμός απορρόφησης, ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση ήταν συγκρίσιμα, ενώ η μέγιστη συγκέντρωση ήταν μεγαλύτερη και ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν μικρότερος για το ΣΘΚ

ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

ΣΘΚ vs Τσιγάρο vs Σκευάσματα νικοτίνης

Παρορμητική επιθυμία για κάπνισμα (QSU-brief)

- Παρόμοια μείωση για ΣΘΚ και τσιγάρο (± μενθόλη)
  21% - 27% και 34% -36% αντίστοιχα σε To +15 min
- Παρόμοια μείωση για ΣΘΚ (± μενθόλη) και ρινικού σπρέι
  34% και 31% σε To +15 min και To +45 min αντίστοιχα
- Παρόμοια μείωση για ΣΘΚ (± μενθόλη) και τσίχλας
  28% και 22% σε To +15 min και To +60 min αντίστοιχα

ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

ΣΘΚ vs Τσιγάρο vs Σκευάσματα νικοτίνης

	ΣΘΚ	Τσιγάρο	Τσίχλα	Σπρέι
COHB I	2.3%	2.4%	2.3%	2.2%
COHB2 II (To+60')	2.3-2.6%	**3.3%***	2.3-2.6%	2.2-2.5%

* ΣΘΚ/Τσιγάρο COHB II **82%** (95%CI 79,85) **ΣΘΚ-Τσιγάρο exhCO II Δ **1.4ppm** (95%CI 1.1,1.7)

ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

ΣΘΚ vs Τσιγάρο vs Σκευάσματα νικοτίνης

	ΣΘΚ	Τσιγάρο	Τσίχλα	Σπρέι
COHB I	2.3%	2.4%	2.3%	2.2%
COHB2 II (To+60')	2.3-2.6%	**3.3%***	2.3-2.6%	2.2-2.5%
exhCO I	3ppm	2.9ppm		3.7ppm
exhCO II	2.5-2.8ppm	**5.1ppm****	2.6-2.9ppm	3.7-4.2ppm

* ΣΘΚ/Τσιγάρο COHB II **82%** (95%CI 79,85) **ΣΘΚ-Τσιγάρο exhCO II Δ **1.4ppm** (95%CI 1.1,1.7)

ZRHR-PK-02-JP, ZRHM-PK-05-JP, ZRHR- PK-01-EU και ZRHM-PK-06-US.

Β. Μελέτες μειωμένης έκθεσης σε ΕΔΕΣ

- Αξιολόγηση της έκθεσης σε επιβλαβή και δυνητικά επιβλαβή συστατικά του καπνού (ΕΔΕΣ)
- Συγκριτική αξιολόγηση χρηστών ΣΘΚ, καπνιστών, πρώην καπνιστών
- **Μελέτες διάρκειας 5 ημερών** (υπό περιορισμό)

  (1) *ZRHR-REXC-03-EU*, (2) *ZRHR-REXC-04-JP*

  (3) Regul Toxicol Pharmacol 2016, 81 suppl 2: S27-S4
- **Μελέτες διάρκειας 90 ημερών** (με αρχικό περιορισμό 5 ημερών)

  ZRHM-REXA-07-JP, *ZRHM-REXA-08-US*

Επιβλαβή και δυνητικά επιβλαβή συστατικά με τους αντίστοιχους βιοδείκτες

List of biomarkers of exposure and corresponding harmful and potentially harmful constituents.

Acronym	Biomarker of exposure	HPHC
Total NNAL[a]	Total 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol	4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)
Total NNN	Total N-nitrosonornicotine	N-nitrosonornicotine (NNN)
MHBMA	Monohydroxybutenyl mercapturic acid	1,3-butadiene
3-HPMA	3-hydroxypropylmercapturic acid	Acrolein
S-PMA	S-phenylmercapturic acid	Benzene
COHb	Carboxyhemoglobin[1]	Carbon monoxide
Total 1-OHP[b]	Total 1-hydroxypyrene	Pyrene
Total 3-OH-B[a]P	3-hydroxy-benzo(a)pyrene	Benzo(a)pyrene
4-ABP	4-aminobiphenyl	4-aminobiphenyl
1-NA	1-aminonaphthalene	1-aminonaphthalene
2-NA	2-aminonaphthalene	2-aminonaphthalene
o-tol	o-toluidine	o-toluidine
CEMA	2-cyanoethylmercapturic acid	Acrylonitrile
HEMA	2-hydroxyethylmercapturic acid	Ethylene oxide
3-HMPMA	3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid	Crotonaldehyde
S-BMA	S-benzylmercapturic acid	Toluene

Μετρήθηκαν 14 από τα 18 HPHC του FDA 9 του WHO
Δεν μετρήθηκαν η αμμωνία, η φορμαλδεΰδη, η ακεταλδεΰδη και η ισοπρένη
Μετρήθηκαν τα 1-OHP (PAH) και το o-tol (καρκινογόνα πεπτικού και ουροδόχου κύστεως

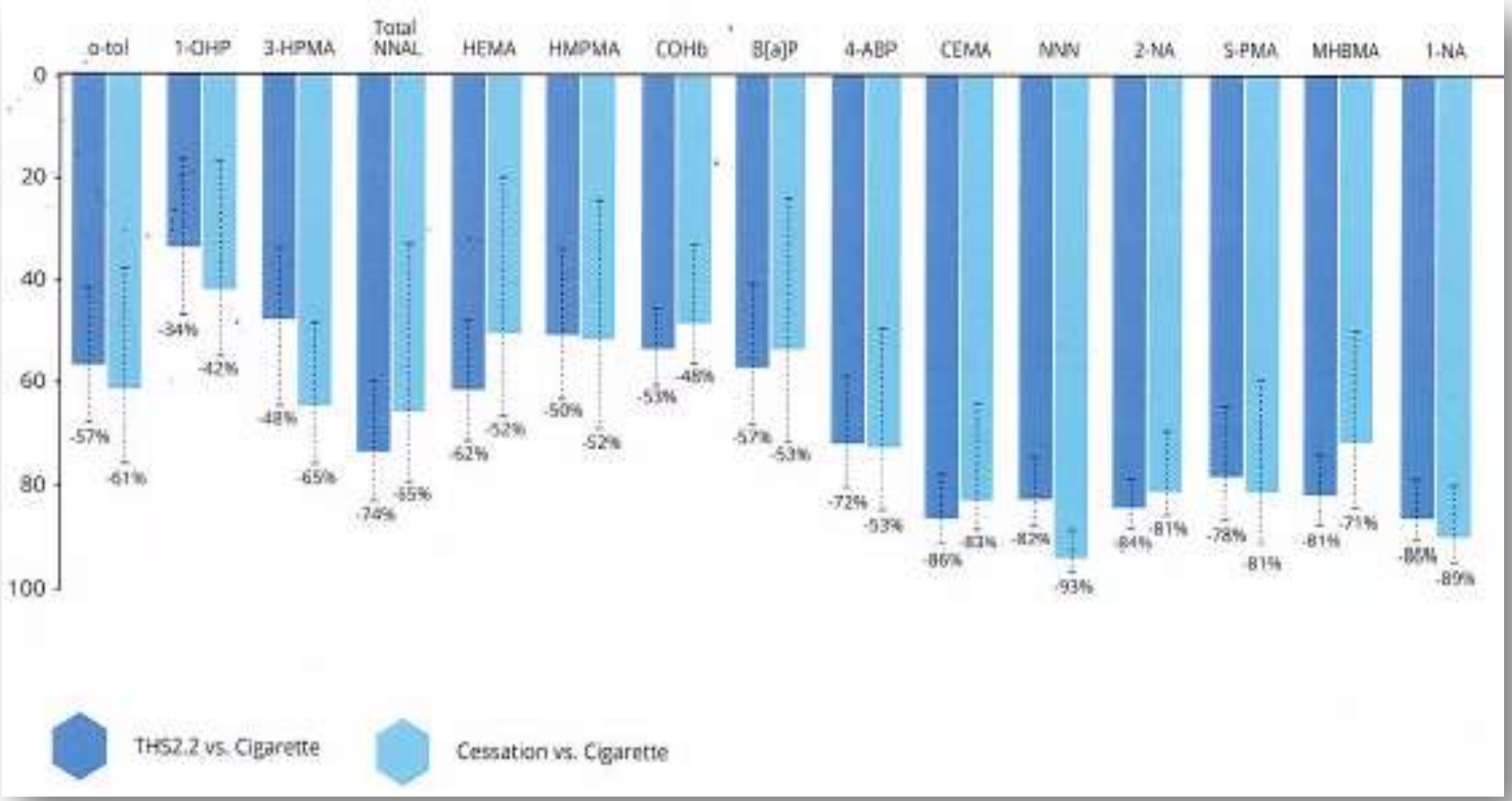
Regul Toxicol Pharmacol 2016, 81 suppl 2: S27-S4

Έκθεση σε ΕΔΕΣ (HBHC)

Biomarkers of exposure	Ratio THS/CC (% and CI)
NEQ (mg/g creat)	104.89 (92.03; 119.55)
Nicotine[a] (ng/mL)	112.91 (91.36; 139.54)
Cotinine[a] (ng/mL)	96.14 (70.73; 130.67)
Total NNAL (pg/mg creat)	49.03 (41.95; 57.30)
Total NNN (pg/mg creat)	30.06 (23.74; 38.06)
COHb[b] (%)	47.10 (44.30; 50.08)
MHBMA (pg/mg creat)	23.09 (18.41; 28.95)
3-HPMA (ng/mg creat)	52.86 (45.67; 61.17)
S-PMA (pg/mg creat)	15.68 (13.09; 18.78)
Total 1-OHP (pg/mg creat)	46.44 (41.32; 52.19)
4-ABP (pg/mg creat)	18.21 (15.29; 21.69)
1-NA (pg/mg creat)	4.44 (3.80; 5.18)
2-NA (pg/mg creat)	17.62 (14.72; 21.08)
o-tol (pg/mg creat)	50.52 (42.28; 60.38)
CEMA (ng/mg creat)	21.21 (18.10; 24.86)
HEMA (pg/mg creat)	46.50 (39.53; 54.69)
3- HMPMA (ng/mg creat)	37.71 (31.57; 45.05)
Total 3-OH- B[a]P (fg/mg creat)	29.99 (24.84; 36.20)

Regul Toxicol Pharmacol 2016, 81 suppl 2: S27-S4

Έκθεση σε ΕΔΕΣ (HBHC)
ΣΘΚ – Αποχή - Κάπνισμα



Regul Toxicol Pharmacol 2016, 81 suppl 2: S27-S47

Έκθεση σε ΕΔΕΣ (HBHC)
ΣΘΚ vs Αποχή vs Κάπνισμα

ΣΘΚ vs Κάπνισμα

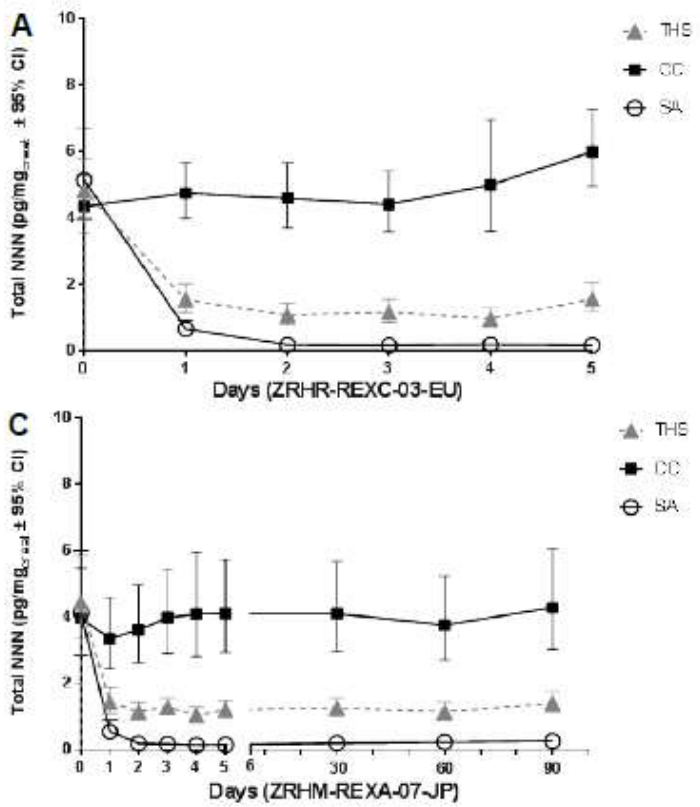
- Μείωση 47% - 96% των ΕΔΕΣ
- Μείωση κατά 70% του 3-OH-B[a]P
- Μείωση 25% της δραστηριότητας του CYP1A2

ΣΘΚ vs Αποχή

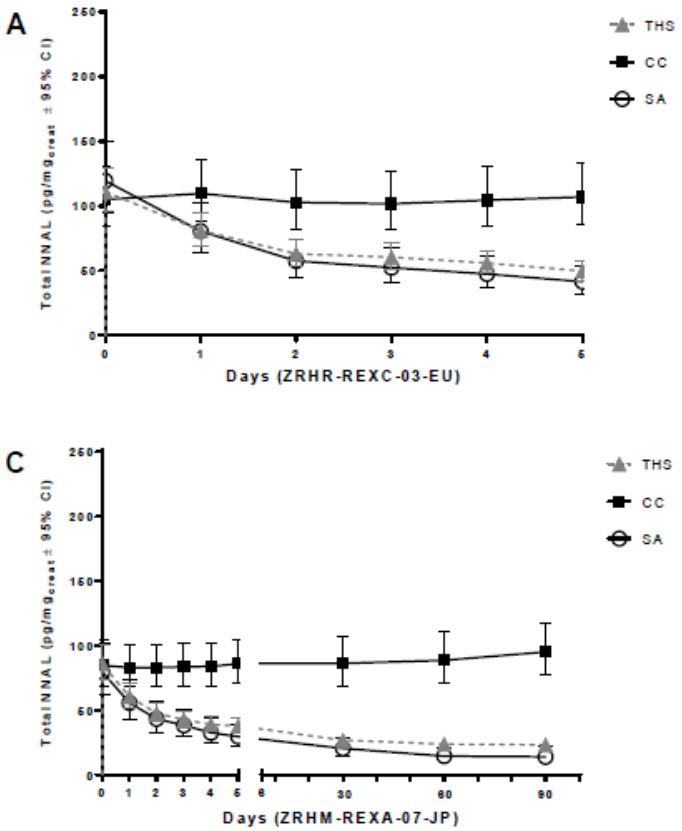
- Συγκρίσιμη μείωση ΕΔΕΣ
  (πλην total NNN, 3-HPMA, total NNAL, total 3-OH-B[a]P and HMPMA)
- Συγκρίσιμη μείωση του 3-OH-B[a]P
- Συγκρίσιμη μείωση CYP1A2

Έκθεση σε νιτροζαμίνες με ΣΘΚ και Τσιγάρο

NNNadjC ούρων



NNALadjC ούρων



ZRHR-REXC-03-EU, ZRHR-REXC-04-JP, ZRHM-REXA-07-JP, ZRHM-REXA-08-US

Έκθεση σε νιτροζαμίνες με ΣΘΚ και Τσιγάρο

ΣΘΚ vs Τσιγάρο

- Μείωση NNK και NNAL στο αερόλυμα >90%
- Μείωση έκθεσης κατά 60%-80% (5ημέρες)
- Μείωση έκθεσης κατά 54%-82% (90ημέρες)

Αποχή vs Τσιγάρο

- Μείωση έκθεσης κατά 94%-97% (5ημέρες)
- Μείωση έκθεσης κατά 81%-86% (90ημέρες)

ZRHR-REXC-03-EU, ZRHR-REXC-04-JP, ZRHM-REXA-07-JP, ZRHM-REXA-08-US

Μεταβολές στις κλινικές εκβάσεις κινδύνου με την αντικατάσταση του τσιγάρου με ΣΘΚ

Disease Mechanisms	Expected Direction of Change	Effect of Cessation	Effect of Switching to THS2.2	Direction of Change
Lipid Metabolism (HDL-C)	Increase	6.4 mg/dL ↑	4.5 mg/dL ↑	Same direction as cessation
Inflammation (WBC)	Decrease	-0.40 10^9/L ↓	-0.57 10^9/L ↓	Same direction as cessation
Airway Impairment (FEV_1)	Increase	1.93% pred ↑	1.9% pred ↑	Same direction as cessation
Endothelial Dysfunction (sICAM-1)	Decrease	10.9 % ↓	8.7 % ↓	Same direction as cessation
Oxidative Stress (8-epi-$PGF_{2\alpha}$)	Decrease	5.9 % ↓	12.7 % ↓	Same direction as cessation
Clotting (11-DTX-B_2)	Decrease	19.4 % ↓	9.0 % ↓	Same direction as cessation

Σύνοψη
Έκθεση σε αερόλυμα ΣΘΚ vs Τσιγάρου

- Μείωση >90% της έκθεσης σε τοξικά καθώς και μείωση των μεταλλάξεων και του CYP1A2
- Μείωση των κυτταρικών μεταβολών >90% και των μεταβολών στην έκφραση γονιδίων, πρωτεϊνών και λιπιδίων
- Μείωση >90% του προκαλούμενου εμφυσήματος και της εισροής κυττάρων στο πνευμονικό παρέγχυμα
- Χωρίς μείωση της συχνότητας κίνησης των κροσσών
- Βελτίωση κλινικών δεικτών κινδύνου

Χρήσιμη βιβλιογραφία

- Tobacco heating system (IQOS) – FDA

  https://www.fda.gov/.../advisorycommittes/committes

- FDA briefing materials

  https://www.fda.gov/.../AdvisoryCommittes/Committes

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΑΠΝΟΥ

ΠΑΡΑΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ IQOS

Μ.ΤΟΥΜΠΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

Αρνητικές δημοσιεύσεις για IQOS

1. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke
2. Revolution or redux? Assessing IQOS through a precursor product
3. Heated tobacco product regulation under US law and the FCTC
4. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes
5. Modelling the impact of a new tobacco product: Review of Philip Morris International's Population Health Impact Model as applied to the IQOS heated tobacco product
6. Heated tobacco products: the example of IQOS
7. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS
8. Possible hepatotoxicity of IQOS
9. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure
10. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells
11. Light and mild redux: heated tobacco products' reduced exposure claims are likely to be misunderstood as reduced risk claims

Προειδοποιήσεις σχετικές με το IQOS

- Τα θερμαινόμενα τσιγάρα περιέχουν νικοτίνη η οποία είναι εθιστική
- Μειωμένος κίνδυνος δεν σημαίνει μηδενικός κίνδυνος. Η πλήρης εξαφάνιση του κινδύνου επιτυγχάνεται με τη πλήρη διακοπή της χρήσεως καπνικών προϊόντων
- Η αντικατάσταση του καπνίσματος με IQOS δεν έχει καταδείξει μείωση του κινδύνου πρόκλησης νοσημάτων σχετικών με το κάπνισμα
- Η χρήση του IQOS μπορεί να βλάψει την υγεία σας