

Farmacogenetica bij de behandeling van tabaksverslaving

M. QUAAK, F.J. VAN SCHOOTEN, C.P. VAN SCHAYCK

ACHTERGROND Rokers verschillen in hun genetische gevoeligheid voor tabaksverslaving en waarschijnlijk ook in hun reactie op stoppen-met-rokenbehandelingen.

DOEL Overzicht geven van de ontwikkelingen in de farmacogenetica bij de behandeling van tabaksverslaving.

METHODE Beschrijving van resultaten van eigen onderzoek en literatuuronderzoek naar de biologische processen geassocieerd met tabaksverslaving en de invloed van genetische variatie op rookgedrag en de effectiviteit van stoppen-met-rokenbehandelingen.

RESULTATEN Verschillende (combinaties van) varianten in rokengerelateerde genen beïnvloeden nicotineverslaving. Ook beïnvloeden verschillende varianten in roken- en behandelinggerelateerde genen de werkzaamheid van stoppen-met-rokenbehandelingen, vaak afhankelijk van het type farmacotherapie, vooral met andere werkingsmechanismen.

CONCLUSIE Er is veel vooruitgang geboekt op het gebied van de (farmaco)genetica van tabaksverslaving. Er moet echter nog veel worden gedaan voordat gepersonaliseerde stoppen-met-rokenbehandelingen kunnen worden toegepast in de praktijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 891-898]

TREFWOORDEN (farmaco)genetica, stoppen-met-rokenbehandelingen, tabaksverslaving

Recent onderzoek laat zien dat rokers verschillen in onderliggende genetische gevoeligheid om verslaafd te raken aan roken. Omdat de farmacologische behandelingen die gebruikt worden om rokers te helpen tijdens een stoppoging gericht zijn op de processen die tabaksverslaving veroorzaken, is het waarschijnlijk dat aangeboren verschillen in deze aan roken gerelateerde genen ook invloed hebben op de werkzaamheid van deze behandelingen. Bovendien is het waarschijnlijk dat verschillen in genen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak/of eliminatie van de medicijnen die gebruikt worden ter ondersteuning van een stoppoging, en dus de hoeveelheid en duur ervan in het lichaam bepalen, ook de effectiviteit van de

behandeling beïnvloeden (behandelinggerelateerde genen).

Hoewel de meeste rokers zeer gemotiveerd zijn om te stoppen, lukt het met de huidige behandelingen slechts 15-30% van hen om blijvend te stoppen (zie tabel 1). Door de behandeling af te stemmen op de genetische gevoeligheid van individuele rokers kunnen deze stoppercentages waarschijnlijk worden verhoogd. Dit zal resulteren in een efficiënter gebruik van stoppen-met-rokenbehandelingen, hogere stoppercentages en uiteindelijk een vermindering in het aantal rokengerelateerde zieken en sterfgevallen.

In deze bijdrage geven wij een overzicht van de ontwikkelingen op het gebied van de farmaco-

genetica bij de behandeling van tabaksverslaving. Hiervoor zullen we eerst kort de biologische processen die geassocieerd zijn met tabaksverslaving bespreken. Dit wordt gevolgd door een uiteenzetting van de invloed van genetische variatie op rookgedrag en op stoppen-met-rokenbehandelingen (voor uitgebreidere reviews zie Quak e.a. 2009a, 2009b) en de resultaten van ons eigen onderzoek op dit gebied.

BIOLOGISCHE PROCESSEN GEASSOCIEERD MET TABAKSVERSLAVING

Nicotine is verantwoordelijk voor de verslavende effecten van roken. Hoeveel nicotine in het lichaam blijft en hoe lang dit aanwezig blijft, worden bepaald door de snelheid waarmee het wordt afgebroken. De belangrijkste enzymen verantwoordelijk voor de afbraak van nicotine zijn de leverenzymen cytochroom P450-2A6 (CYP2A6) en -2D6 (CYP2D6). Hiervan is CYP2A6 de belangrijkste voorspeller, omdat dit enzym verantwoordelijk

TABEL 1		Effectiviteit van stoppen-met-rokenbehandelingen	
Type behandeling	Standaarddosering en duur	Stoppercentage (uitersten)	OR 12 maanden na behandeling (95%-BI)*
placebo		12,6% (0-46)	1,00**
Gedrags therapie			
individuele therapie	wekelijkse sessies van 10-60 min, 2-16 weken	15,3% (0-43)	1,65 (1,35-2,01)***
groepstherapie	1-3 sessies/week van 45 min-2 h, 2-14 weken	15,1% (0-38)	2,17 (1,37-3,45)****
Antidepressiva			
bupropion	150 mg/dag, 3 dagen + 300 mg/dag, 7-12 weken	20,2% (3-43)	1,94 (1,72-2,19)
nortriptyline	75-100 mg/dag, 10-12 weken	22,6% (9-31)	2,34 (1,61-3,41)
SSRI's	afhankelijk van type SSRI dat wordt gebruikt	15,1% (10-27)	0,90 (0,69-1,18)
venlafaxine	225 mg/dag, 8 weken	23,0%	1,29 (0,58-2,88)
Nicotinevervangers			
kauwgom	2-4 mg (aanbevolen 10-15/dag), 1-4 maanden	23,7% (3-60)	1,66 (1,52-1,81)
pleisters	4-6 weken 21 mg + 2 weken 14 mg + 2 weken 7 mg	15,8% (7-38)	1,84 (1,65-2,06)
inhalator	6-16 cartridges (van 4 mg)/dag, 12 weken	20,2% (11-28)	2,14 (1,44-3,18)
spray	8-40 doses/dag (0,5 mg/neusgat), 8 weken	24,5% (18-27)	2,35 (1,63-3,38)
(zuig)tabletten	9 (zuig)tabletten/dag, 6 weken + 6 weken afbouwen	17,1% (12-23)	2,05 (1,62-2,59)
Partiële nicotinerceptoragonisten			
varenicline	0,5-1 mg 1-2/dag, 6-12 weken	21,8% (14-23)	3,22 (2,43-4,27)
cytisine	1,5 mg tablet; dag 1-3: 6/dag; 4-12: 5/dag; 13-16: 4/dag; 17-20: 3/dag	21,0%	1,77 (1,30-2,40)*****
Opioidantagonisten			
naltrexon	25-100 mg/dag, 4-12 weken	17,0% (9-20)	1,34 (0,49-3,69)
naloxon	10 mg/dag subcutaan of 0,1-1,6 mg intraveneus	-	-
buprenorfine	4-8 mg/dag met afnemende dosering, 10-14 dagen	-	-
Andere behandelingen			
clonidine (bloeddrukverlager)	oraal: 150-750 µg/dag, 4-10 weken of transdermaal: 0,1-0,3 µg/dag, 6-12 weken	28,4% (14-57)	1,89 (1,30-2,74)
acupunctuur	4-20 sessies voor 2-4 weken of blijvende naald voor 1-4 weken	18,2% (6-40)	0,99 (0,68-1,44)
lasertherapie	12 sessies voor 4 weken	18,0%	0,99 (0,56-1,75)
elektrostimulatie	5-8 sessies voor 20-60 minuten voor 1-3 weken	35,2% (27-40)	1,23 (0,72-2,09)*****

*Oddsratio's (OR's) op basis van de Cochrane-database van systematische reviews.
 **Referentiecategorie.
 ***Versus 'minimaal contact'.
 ****Versus 'geen interventie'.
 *****2 jaar follow-up.
 *****6 maanden follow-up.

is voor ongeveer 90% van de afbraak van nicotine in het inactieve cotinine (Messina e.a. 1997).

De effecten van nicotine worden gemedieerd door binding aan nicotineacetylcholinereceptoren (nAChR's) in de hersenen. Deze binding activeert deze receptoren, wat resulteert in de afgifte van verschillende neurotransmitters en hormonen die verantwoordelijk zijn voor de gedragseffecten geassocieerd met roken (zie figuur 1) (Benowitz 1999).

Dopamine is één van de belangrijkste neurotransmitters die wordt geactiveerd door nicotine, omdat het verantwoordelijk is voor de plezierige (belonende) effecten. Nicotine moduleert ook de afgifte van glutamaat, dat de afgifte van dopamine vergemakkelijkt. Ook beïnvloedt nicotine de afgifte van gamma-aminoboterzuur (GABA), dat op zijn beurt de dopamineafgifte remt. Verder stimuleert nicotine de afgifte van serotonine, dat betrokken is in de regulatie van stemming, impulscontrole, hongergevoel en agressie. Ook zijn verlaagde serotoninehoeveelheden geassocieerd met depressie en verschillende gedragskenmerken die leiden tot een verhoogde kans om te gaan roken, nicotineverslaving en problemen om te stoppen (o.a. neurose, *novelty seeking* en angstgerelateerde persoonskenmerken).

Door een chronische blootstelling aan nicotine ontwikkelt het lichaam een tolerantie tegen

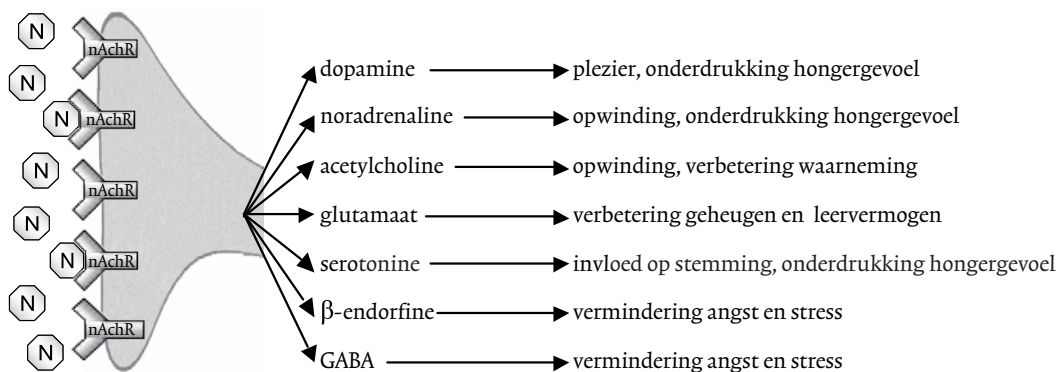
de afgifte van een groot deel van deze neurochemische stoffen. In de afwezigheid van nicotine leidt dit tot een relatieve deficiëntiestatus, die wordt gekarakteriseerd door symptomen die tegenovergesteld zijn aan de acute effecten van nicotine. Daarnaast wordt de GABA-gemedieerde remming minder, terwijl de glutamaatgemedieerde stimulering blijft bestaan, en dus wordt de prikkelbaarheid van dopamineneuronen en daarmee de gevoeligheid voor nicotine verhoogd (Mansvelder & McGehee 2002).

INVLOED GENETISCHE VARIATIE OP ROOKGEDRAG

Hoewel de invloed van genetische variatie op roken aanvankelijk slechts beperkt leek, laten recentere tweeling- en adoptiestudies significante genetische invloeden zien op het rookgedrag. Genetische factoren lijken verantwoordelijk voor ongeveer 40-75% van de variatie in de kans dat iemand start met roken, 70-80% van de variatie in voortzetten van het rookgedrag, circa 50% van de variatie in stoppen-met-rokensucces en 30-50% van de variatie in het risico op ontwenningssverschijnselen (Batra e.a. 2003; Quaak e.a. 2009a, 2009b; Sullivan & Kendler 1999; Vink e.a. 2004, 2005).

Twee algemene klassen van genen beïnvloeden het rookgedrag: ten eerste genen die de res-

FIGUUR 1 Neurochemische en gerelateerde psychische effecten door binding van nicotine (N) aan nicotineacetylcholinereceptor (nAChR) (naar Benowitz 1999); GABA: gamma-aminoboterzuur



pons op nicotine beïnvloeden (nicotineafbraak en -receptoren) en ten tweede genen die predisponeren voor verslavingsgedrag door hun invloed op de neurotransmitters geactiveerd door nicotine (Batra e.a. 2003; Quaaq e.a. 2009a, 2009b; Sullivan & Kendler 1999; Vink e.a. 2004, 2005). Over het algemeen lijken rokers met een verhoogde nicotineafbraak en verlaagde dopaminebeschikbaarheid meer verslaafd te zijn, een grotere kans te hebben om te roken, op een jongere leeftijd te beginnen met roken, meer sigaretten te roken en minder (succesvolle) stoppogingen te doen. Dit komt waarschijnlijk doordat deze groep meer moet roken om te compenseren voor de verhoogde nicotineafbraak en de relatieve deficiëntie van dopamine (en mogelijk ook andere neurotransmitters) die zij ervaren. Er lijkt ook een effect te zijn van varianten in processen betrokken bij de neurotransmitter serotonine, maar de aard van deze relatie is nog niet duidelijk. Recenter onderzoek laat ook een effect zien van varianten in de nACHR's, vooral de CHR5-A3-B4-cluster (Berrettini & Doyle 2012).

Het is waarschijnlijk dat verschillende varianten in een groot aantal genen bijdragen aan de individuele gevoeligheid voor tabaksverslaving. Tot nu toe heeft men in de meeste studies echter slechts afzonderlijke genen of varianten onderzocht. Daarom hebben wij het effect van een groot aantal genetische varianten en hun interacties in meerdere aan roken gerelateerde genen onderzocht (Quaaq 2012).

We vonden dat verschillende varianten in rokengerelateerde genen nicotineverslaving beïnvloeden en dat combinaties van genetische varianten een effect kunnen hebben, zelfs als ze op zichzelf geen effect hebben. Daarom is het belangrijk om het gecombineerde effect van meerdere genetische varianten te onderzoeken. Daarnaast vonden we dat de verschillende aspecten van nicotineverslaving door verschillende groepen van genen lijken te worden beïnvloed. Zo leek 'ochtendroken' (bepaald met de *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND), items 1, 3 en 5) voornamelijk beïnvloed te worden door genen die de

respons op nicotine beïnvloeden, terwijl 'rookpatroon' (FTND-items 2, 4 en 6) voornamelijk geassocieerd was met genen die de neurotransmitters beïnvloeden.

Deze informatie kan helpen om een beter inzicht te krijgen in de biologische processen die nicotineverslaving en de verschillende aspecten van nicotineverslaving veroorzaken. Dit kan helpen bij de ontwikkeling van nieuwe farmacotherapieën en om de behandeling (zowel farmacologisch als niet-farmacologisch) beter af te stemmen op de individuele behoeften van rokers die willen stoppen.

INVLOED VAN GENETISCHE VARIATIE OP STOPPEN-MET-ROKENBEHANDELINGEN

Het meeste onderzoek naar de rol van genetische varianten op stoppen-met-rokenbehandelingen heeft zich gericht op de nicotinevervangers (NRT's) en het antidepressivum bupropion (Quaaq e.a. 2009a, b).

Nicotinevervangers Rokers met genetische varianten geassocieerd met een verlaagd dopamineniveau en een verlaagd nicotinemetabolisme bereiken waarschijnlijk betere stoppercentages met NRT. Verder lijken rokers met een verminderde activiteit van de dopamine- en nicotine-receptoren meer baat te hebben bij een nicotine-spray, terwijl rokers met verhoogde activiteit van de μ -opioïdreceptor meer succes hebben met nicotinepleisters. Varianten in serotoninegenen lijken geen effect te hebben op stoppercentages bij het gebruik van NRT (Quaaq e.a. 2009a, b).

Antidepressiva Over het algemeen lijken genetische varianten geassocieerd met een verhoogde beschikbaarheid van dopamine een betere reactie op bupropion te voorspellen (Quaaq e.a. 2009a, b). Omdat eerder is gesuggereerd dat varianten in serotoninegenen (vooral de serotoninetransporter; SERT) de werkzaamheid van antidepressiva gebruikt voor stoppen met roken kunnen beïnvloeden, hebben we de invloed van

drie functionele genetische varianten van SERT (5-HTTLPR, STin2 en rs25531) op stoppercentages bij het gebruik van de antidepressiva bupropion en nortriptyline onderzocht (Quaak e.a. 2012a). Beide antidepressiva bleken de stoppercentages te verhogen, wellicht zelfs te verdubbelen, maar alleen onder de dragers van varianten van de serotoninetransporter met een hoge activiteit. Dit komt waarschijnlijk doordat ze de verhoogde activiteit van de serotoninetransporter blokkeren en daarmee de serotoninehoeveelheden verhogen.

Daarnaast bleken verschillende andere varianten in roken- en behandelingsgerelateerde genen de stoppercentages bij het gebruik van bupropion en nortriptyline ook te beïnvloeden (Quaak 2012). Sommige van deze genetische varianten hadden een vergelijkbaar effect voor beide antidepressiva, maar bij andere was het effect afhankelijk van het type antidepressivum dat werd gebruikt.

Beide antidepressiva bleken effectiever voor rokers met genetische varianten geassocieerd met een dopamine- of serotoninedeficiëntie (bijvoorbeeld verminderde synthese, verhoogde heropname of verhoogde afbraak), waarschijnlijk doordat de antidepressiva helpen deze deficiëntie te overkomen. Ook leken beide antidepressiva de verlaagde stoppercentages bij personen met een hoger nicotinemetabolisme (CYP2D6) tegen te gaan. Dit was niet significant voor nortriptyline, mogelijk omdat deze variant ook de afbraak van nortriptyline verhoogt. Bovendien bleken stoppercentages met bupropion verlaagd te zijn bij personen met een lagere afbraak van bupropion, waarschijnlijk doordat niet bupropion zelf, maar de metaboliet hydroxybupropion bepalend is voor de werking van bupropion bij het stoppen met roken (Zhu e.a. 2012). Echter, een variant in de acetylcholinesynthese had alleen een effect op de effectiviteit van nortriptyline. Tot slot lijken varianten in NACHR's ook een rol te spelen, maar de aard van deze associaties was niet duidelijk.

Varenicline Tot nu toe is er nog geen onderzoek gedaan naar de effecten van genetische verschillen op de effectiviteit van varenicline, maar

omdat dit een (gedeeltelijke) nicotinereceptoragonist is, zal varenicline waarschijnlijk in dezelfde categorie vallen als de NRT's. Varenicline kan echter wellicht beter gebruikt worden bij rokers met een hoog nicotinemetabolisme omdat NRT dan minder effectief is, terwijl bij een verhoogde eliminatie van varenicline (gemedieerd door OCT2) NRT beter is.

Verschillende varianten in roken- en behandelingsgerelateerde genen lijken dus de werkzaamheid van stoppen-met-rokenbehandelingen te beïnvloeden en de effecten zijn vaak kenmerkend voor het type farmacotherapie, vooral wanneer ze een ander werkingsmechanisme hebben. Het genotyperen van rokers kan mogelijk dus helpen bij het kiezen van de effectiefste behandeling. Figuur 2 laat zien hoe stoppen-met-rokenbehandelingen afgestemd zouden kunnen worden op basis van de huidige kennis. Rokers met varianten resulterend in een dopamine/serotoninedeficiëntie lijken meer baat te hebben bij antidepressiva zoals bupropion en nortriptyline. Rokers met een verlaagd nicotinemetabolisme en een effectieve neurotransmitterrespons en nicotinereceptoren, echter, zouden meer baat hebben bij behandeling met NRT's.

Verschillen in het metabolisme of eliminatie van de geneesmiddelen en de processen betrokken bij hun werkingsmechanisme kunnen ervoor zorgen dat een geneesmiddel binnen een groep effectiever is dan een ander of minder bijwerkingen geeft. Zo lijkt bupropion effectiever bij een hoog bupropionmetabolisme en een hoge nicotinereceptorexpressie, maar nortriptyline bij een laag nortriptylinemetabolisme en veranderingen in de acetylcholineprocessen.

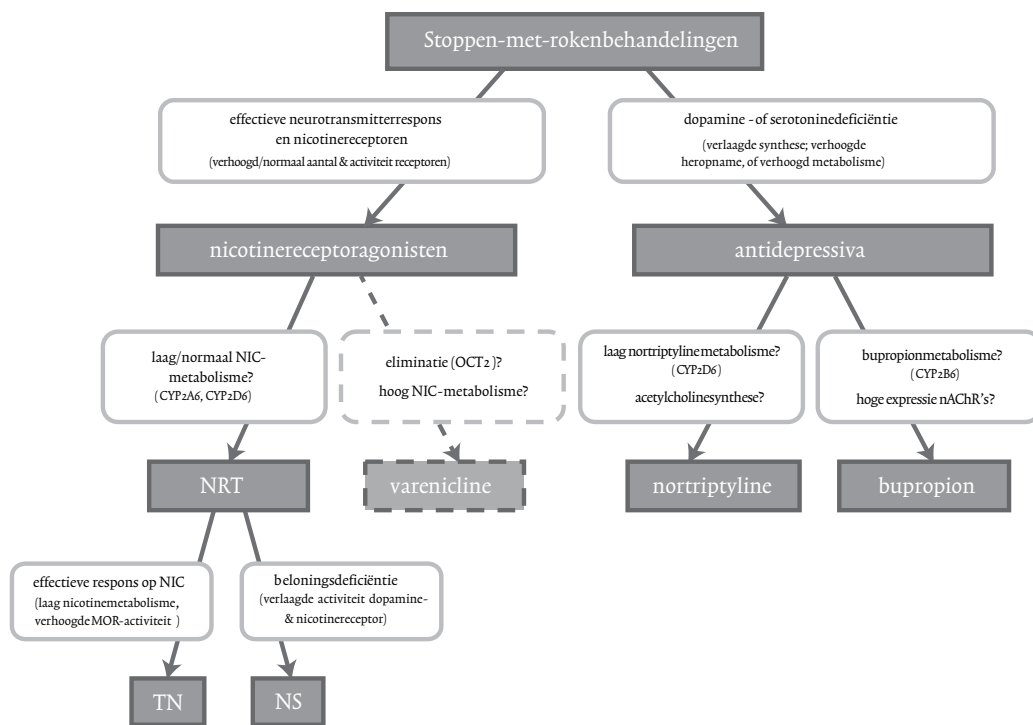
Bovendien hebben rokers met een verminderde nicotine- en mogelijk ook met een verminderde dopaminereceptoractiviteit waarschijnlijk meer baat bij de grotere belonende effecten van een nicotinespray, terwijl degenen met actievere μ -opioïdreceptoren meer baat hebben bij de grotere nicotinehoeveelheden die worden afgegeven door nicotinepleisters.

CONCLUSIES

Hoewel er veel vooruitgang is geboekt in het ontrafelen van het effect van genetische verschillen op rookgedrag en stoppen-met-rokenbehandelingen, en veelbelovende resultaten zijn gevonden, moet nog veel onderzoek worden gedaan voordat gepersonaliseerde stoppen-met-rokenbehandelingen op basis van genetische gevoeligheid kunnen worden toegepast in de klinische praktijk. In toekomstige studies moet het effect van meerdere genen en hun onderlinge interacties op verschillende behandelingen worden onderzocht, in grote, vergelijkbare studies in groepen met verschillende etnische achtergronden en per geslacht. Bovendien moeten prospectieve studies worden opgezet om het effect van de varianten volledig te bevestigen.

Het uiteindelijk gebruik van een genetische test voor (stoppen met) roken hangt bovendien af van de acceptatie van een dergelijke test door zowel rokers als zorgverleners. Zowel rokers als huisartsen lijken geïnteresseerd te zijn in een genetische test voor stoppen met roken, vooral als die wordt aangeboden door de huisarts (Quaak 2012; Quaak e.a. 2012b). Huisartsen lijken echter onvoldoende kennis over de invloed van genetische factoren op roken en stoppen met roken, en mogelijk zelfs genetica in het algemeen, te hebben. Voor een succesvolle invoering van een genetische test voor roken in de huisartsenpraktijk moet er dus eerst voldoende kennis zijn over de invloed van genetische factoren op roken en stoppen met roken en informatie hierover moet duidelijk worden gecommuniceerd naar de gebruikers.

FIGUUR 2 Hypothetisch model voor gepersonaliseerde stoppen-met-rokenbehandeling op basis van genetische gevoeligheid: op basis van huidige kennis (doorgetrokken lijnen) of afgeleid hiervan (stippellijnen); NIC: nicotine; NRT: nicotinevervangers; CYP2A6: cytochroom P450-2A6; CYP2B6: cytochroom P450-2B6; CYP2D6: cytochroom P450-2D6; OCT2: organische kationtransporter-2; nAChR: nicotineacetylcholinereceptor; MOR: μ -opioïdreceptor; TN: nicotinepleister; NS: nicotinespray



LITERATUUR

- Batra V, Patkar AA, Berritini WH, Weinstein SP, Leone FT. The genetic determinants of smoking. *Chest* 2003; 123: 1730-39.
- Benowitz NL. The biology of nicotine dependence: from the 1988 Surgeon General's Report to the present and into the future. *Nicotine Tob Res* 1999;1 Suppl 2: S159-63.
- Berrettini WH, Doyle GA. The CHRNA5-A3-B4 gene cluster in nicotine addiction. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 856-66.
- Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 317-24.
- Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 70: 439-46.
- Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002; 53: 606-17.
- Messina ES, Tyndale RF, Sellers EM. A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1608-14.
- Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya K, Yokoi T, Nagashima K, Inoue K, e.a. Role of human cytochrome P4502A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 1212-7.
- Quaak M. Assessment of genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool? (proefschrift). Maastricht: OCE Business Service; 2012.
- Quaak M, van Schayck CP, Knaapen AM, van Schooten FJ. Genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool for chronic respiratory diseases? *Eur Respir J* 2009a; 33: 468-80.
- Quaak M, van Schayck CP, Knaapen AM, van Schooten FJ. Implications of gene-drug interactions in smoking cessation for improving the prevention of chronic degenerative diseases. *Mutat Res* 2009b; 667: 44-57.
- Quaak M, van Schayck CP, Postma DS, Wagena EJ, van Schooten FJ. Genetic variants in the serotonin transporter influence the efficacy of bupropion and nortriptyline in smoking cessation. *Addiction* 2012a; 107: 178-87.
- Quaak M, Smerecnik C, van Schooten FJ, de Vries H, van Schayck CP. Knowledge, attitudes and preferences regarding genetic testing for smoking cessation. A cross-sectional survey among Dutch smokers. *BMJ Open* 2012b; 2: e000321.
- Sullivan PM, Kendler K. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1999; 1: S51-7.
- Vink JM, Beem AL, Posthuma D, Neale MC, Willemsen G, Kendler KS, e.a. Linkage analysis of smoking initiation and quantity in Dutch sibling pairs. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 274-82.
- Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet* 2005; 35: 397-406.
- Zhu AZX, Cox LS, Nollen N, Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Benowitz NL, e.a. CYP2B6 and bupropion's smoking cessation pharmacology: The role of hydroxybupropion. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 771-7.

AUTEURS

MARIEKE QUAAK, postdoctorand, Universiteit Maastricht, CAPHRI.

FREDERIK JAN VAN SCHOOTEN, hoogleraar Genetische Toxicologie, Universiteit Maastricht, NUTRIM.

ONNO VAN SCHAYCK, hoogleraar Preventieve Geneeskunde, Universiteit Maastricht, CAPHRI.

Correspondentieadres: Marieke Quaak, Universiteit Maastricht, afd. Toxicologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

E-mail: m.quaak@maastrichtuniversity.nl

Strijdige belangen: O. van Schayck ontving financiering (grants en/of reis- of verblijfskosten) van AstraZeneca, Boehringer Ingelheim en Pfizer, maar deze waren niet gerelateerd aan het in dit artikel beschreven onderzoek.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-4-2013.

SUMMARY

Pharmacogenetics in the treatment of tobacco addiction – M. Quaak, F.J. van Schooten, C.P. van Schayck –

BACKGROUND Smokers vary in their genetic susceptibility to become addicted to smoking and probably also in their reaction to smoking cessation pharmacotherapies.

AIM To provide an overview of the developments on the pharmacogenetics of the treatment of tobacco addiction.

METHOD Review article describing the biological processes associated with tobacco addiction, and the influence of genetic variants on smoking behavior and the efficacy of smoking cessation therapies.

RESULTS Several (combinations of) genetic variants in smoking-related genes influence nicotine dependence. Moreover, several genetic variants in smoking- and treatment-related genes seem to influence the efficacy of smoking cessation therapies which are distinctive for the different forms of pharmacotherapy, especially when they have a different mechanism-of-action.

CONCLUSION Much progress has been made in unraveling the (pharmaco)genetics of tobacco addiction, but much still remains to be done before genetically tailored smoking cessation therapy can be implemented in clinical practice.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 891-898]

KEY WORDS (pharmaco)genetics, smoking cessation therapy, tobacco addiction