

TERAPIA farmacologica del tabagismo

Vincenzo Zagà
Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)
Medico Pneumologo
Giornalista medico-scientifico

World No-Tobacco Day
Istituto Superiore di Sanità
31 maggio 2018



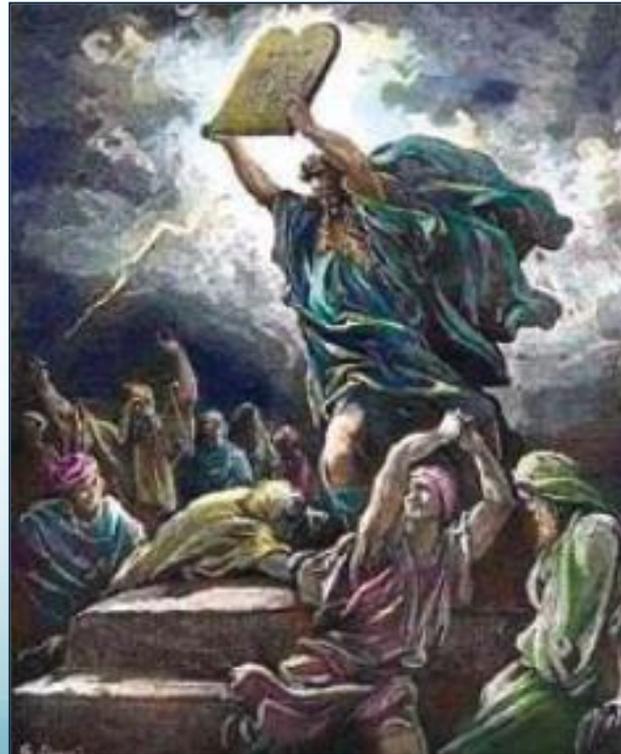
Linee Guida USA e ISS

This section compares the USA and Italian guidelines for tobacco treatment. The USA guideline (left) is a "Quick Reference Guide" from 2008, published by the U.S. Department of Health and Human Services. The Italian guideline (right) is an "Aggiornamento 2008" (2008 Update) published by SITAB and ENSP. The Italian cover features a blue and yellow color scheme and includes the text "Linee guida per il trattamento della dipendenza da tabacco" and "al fumo". The ENSP logo is at the bottom of the Italian cover.

LINEE GUIDA

“Raccomandazioni elaborate in modo sistematico per aiutare il medico ed il paziente a prendere decisioni relative al trattamento più opportuno alle specifiche circostanze cliniche”.

(Institute of Medicine di Washington - 1990)





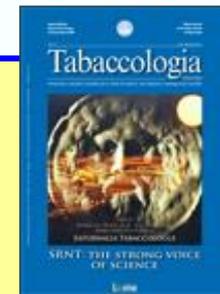
Sono utili le Linee Guida per la tabaccologia?

How much useful are Guidelines for Tobaccology?

Fabrizio Faggiano

Le Linee Guida possono essere utili alla tabaccologia per almeno due ragioni:

- a) per assicurare l'appropriatezza degli interventi di prevenzione e cessazione e
- b) per supportare la messa in atto di strategie complesse a livello di comunità.

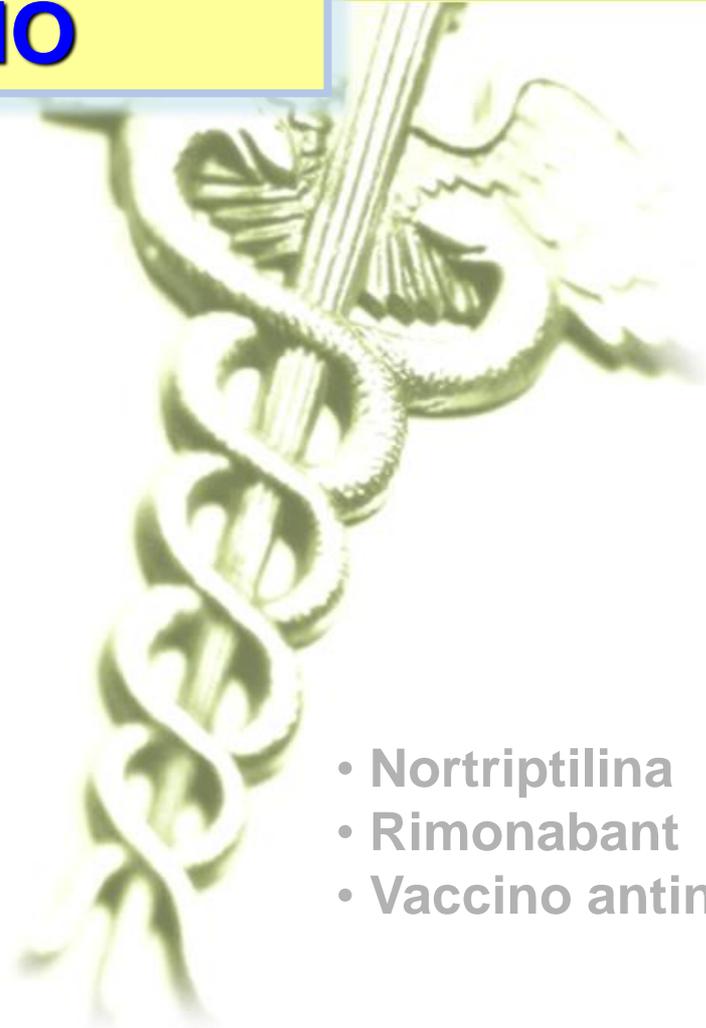


TERAPIA FARMACOLOGICA DEL TABAGISMO

- Nicotina
- Bupropione
- Vareniclina

[Citisina]

- Nortriptilina
- Rimonabant
- Vaccino antinicotina



Sostituti nicotinici (NRT)

(Strength of Evidence =

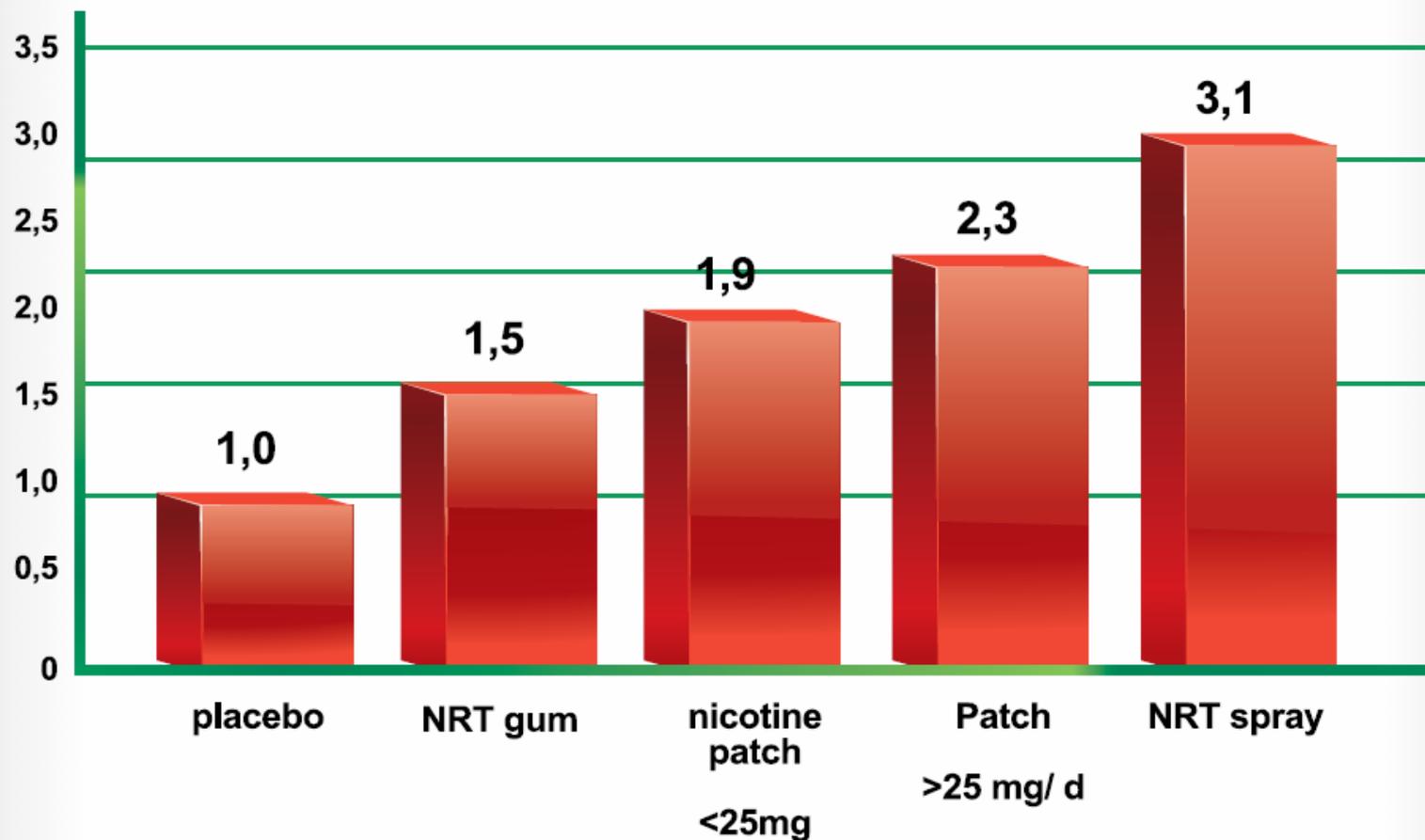
A)

LA TERAPIA FARMACOLOGICA

PREPARATI A RILASCIO DI NICOTINA (NRT)

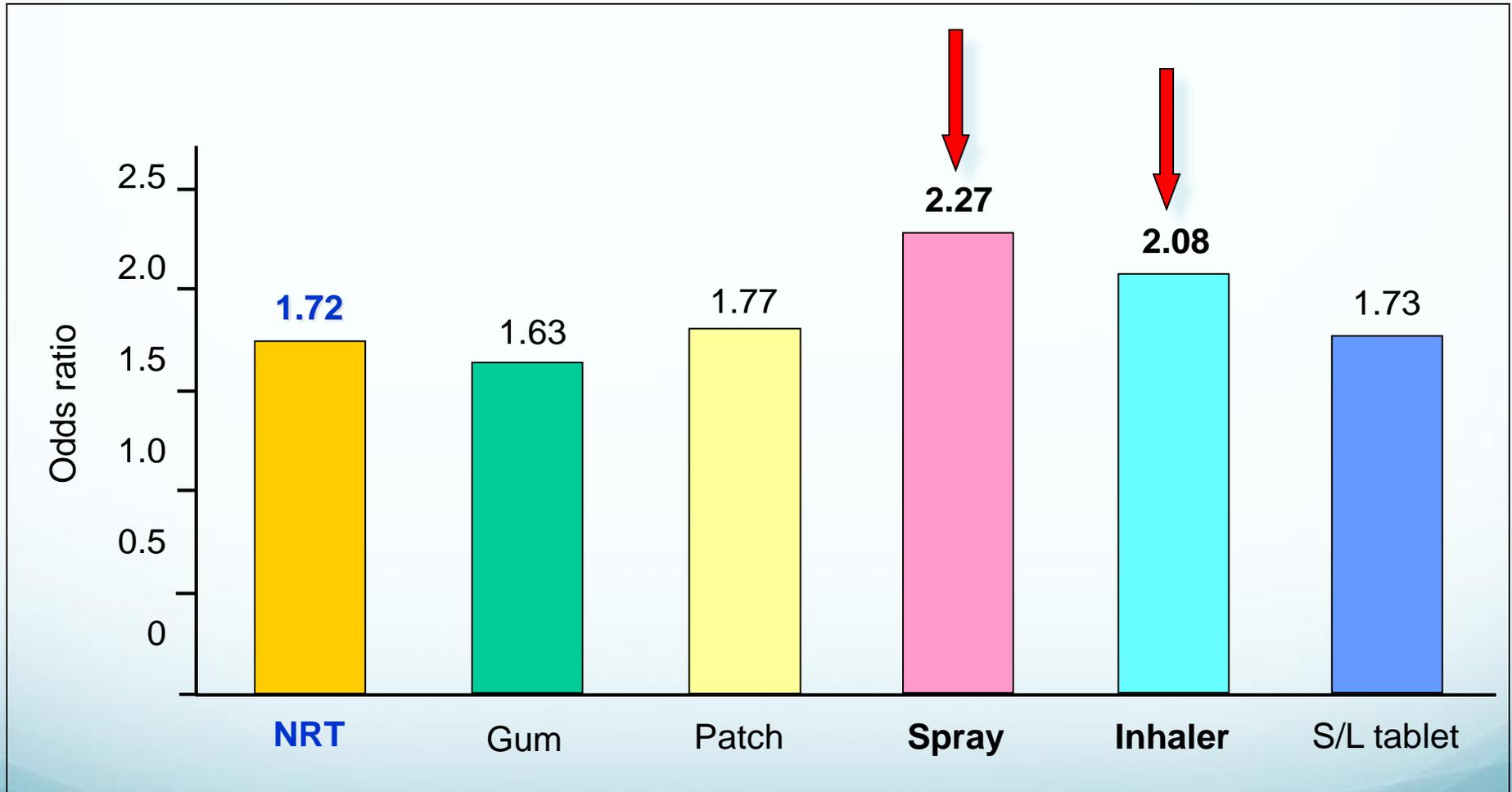
- *gomme da masticare*
- *cerotti transdermici*
- *bocchini inalatori*
- *compresse sublinguali*
- *tavolette masticabili*
- *spray nasale*

ASTINENZA con NRT A 6 MESI vs PLACEBO



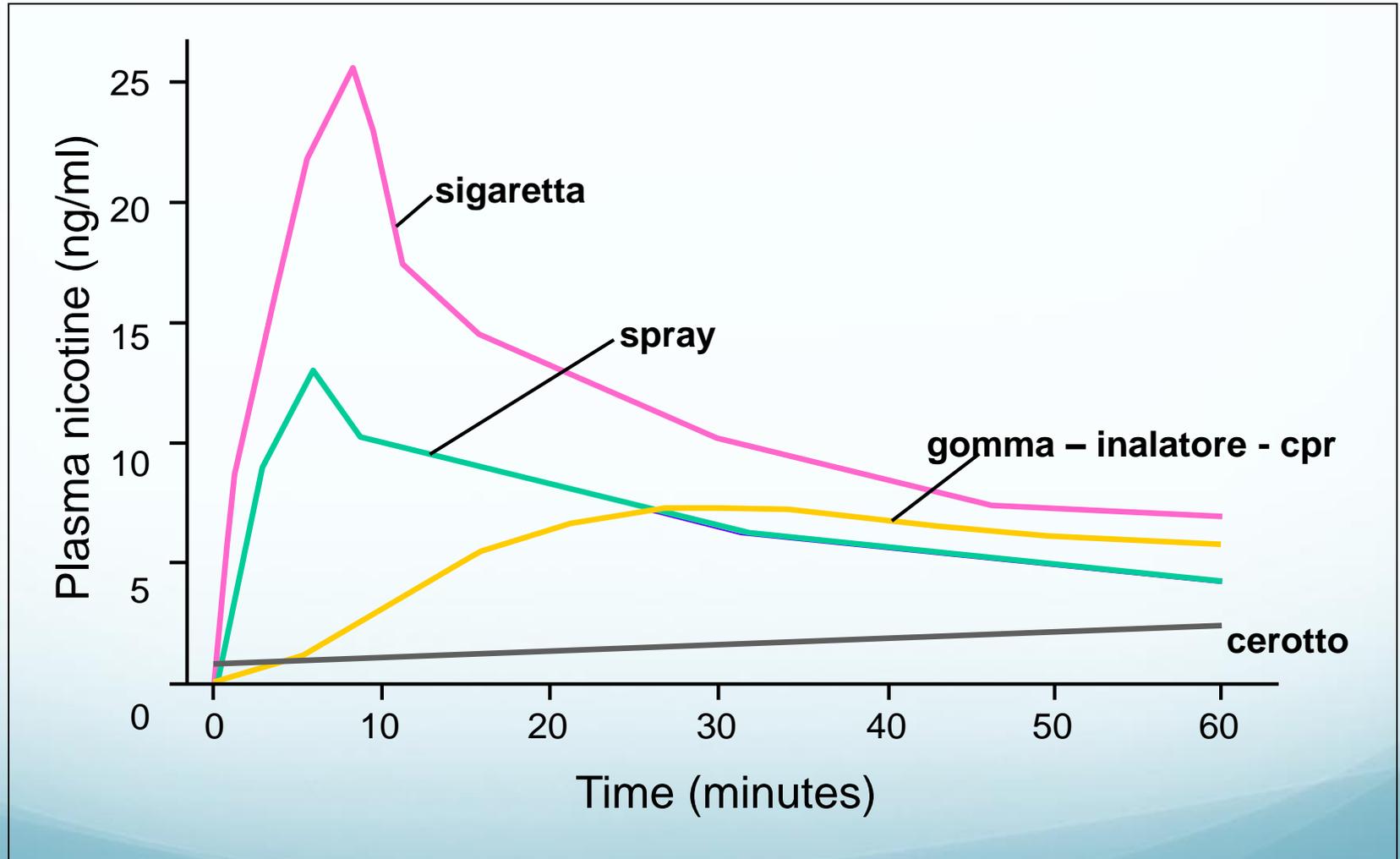
Six-month abstinence expressed by odds ratio compared to controls for various nicotine replacement therapy according to meta-analysis by Michael C. Fiore in the U.S. Physician's Guide to Smoking Cessation (2008)

Efficiacia NRT dopo 12 mesi di trattamento



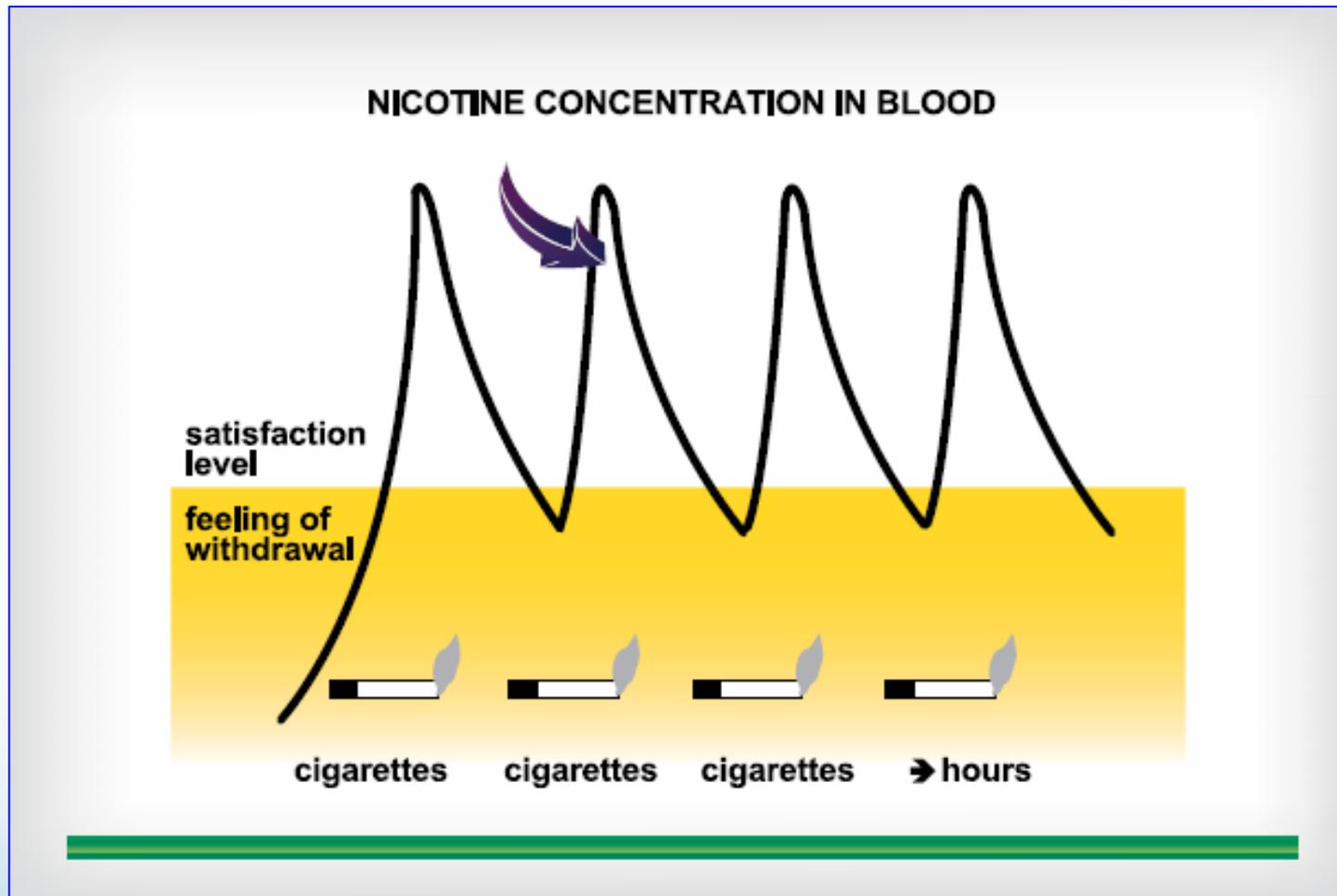
(Silagy et al, The Cochrane Library 1999)

Livelli plasmatici nicotina: differenze NRT vs sigaretta



(Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians 2000)

Concentrazione della nicotina nel sangue



Evolution of nicotine levels in the cerebral arteries
with repeated nicotine consumption



Cerotti NRT

- Nicotina per via transdermica su pz arruolati consecutivamente (4 T): successi del **4%**.
- Stessa via di somministrazione su pazienti volontari, quindi motivati: successi del **13%**.

(Strength of Evidence =

(Law M, Tang JL, Arch Intern Med 1995; 155:1933-41)

Il cerotto OTC è più efficace del placebo

(Strength of evidence = B)

(Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Public Health Service. May 2008.)



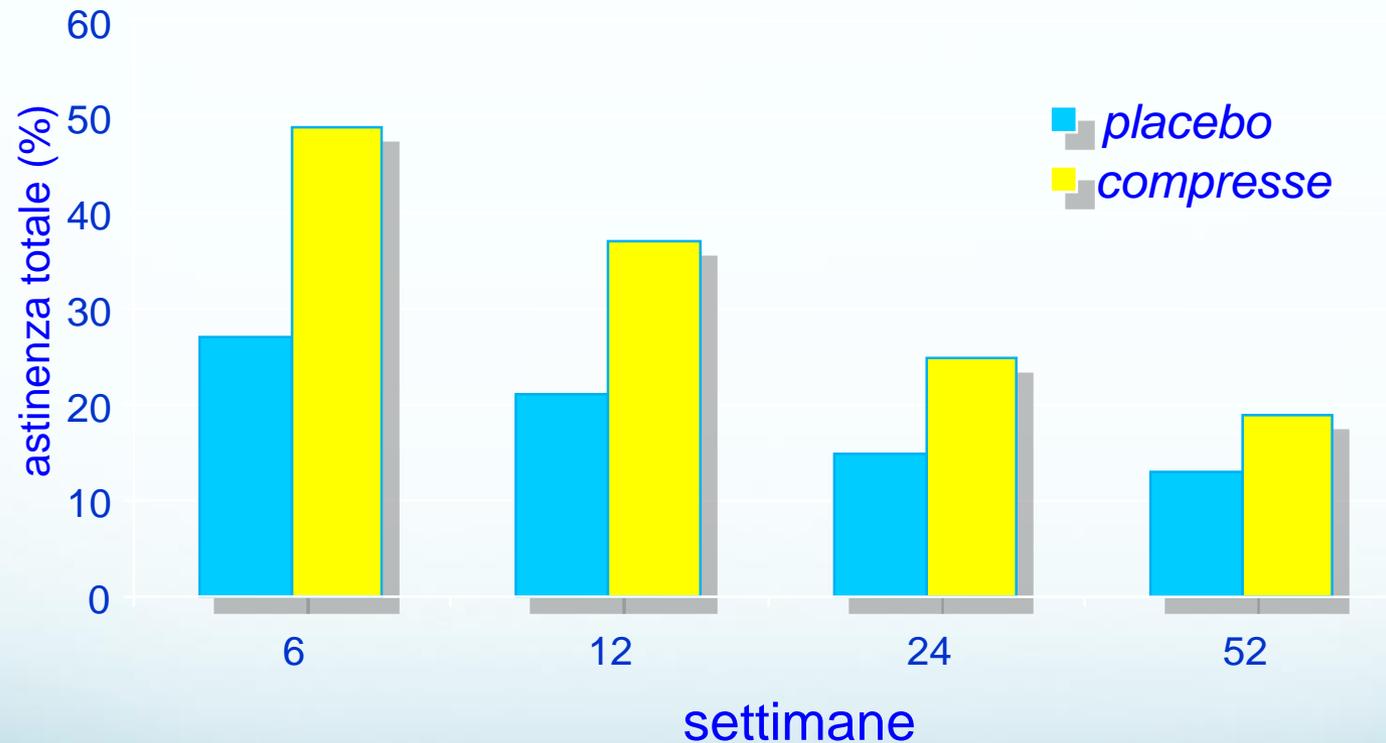
NICOTINA CEROTTO

<u>VANTAGGI</u>	<u>SVANTAGGI</u>
IL CEROTTO RILASCIAM BUONI LIVELLI DI NICOTINA	LA DOSE NON PUO' ESSERE DIVISA (?)
FACILE DA USARE	CI POSSONO ESSERE REAZIONI ALLERGICHE
BUONA COMPLIANCE	IL CEROTTO DA 16 ORE PUO' PROVOCARE CRAVING AL MATTINO
APPLICARE AL TORACE o AL DELTOIDE	PRESENZA DI PATOLOGIE DERMATOLOGICHE

Comprese NRT vs. placebo

(astinenza totale dal fumo)

(Strength of evidence = B)



(Law M, Tang JL, Arch Intern Med. 1995; 155:1933-41)

NICOTINA COMPRESSE

<u>VANTAGGI</u>	<u>SVANTAGGI</u>
PUO' SODDISFARE IL CRAVING ORALE	EFFETTI AVVERSI GASTROINTESTINALI
FACILE DA USARE AL BISOGNO	RAPIDA METABOLIZZAZIONE EPATICA
LA DOSE PUO' ESSERE ADATTATA AI SINTOMI ASTINENZIALI	
Vanno SUCCHIATE LENTAMENTE	

Gomme NRT

- Gomme da masticare da **2 mg** di nicotina in pz consecutivi (15 T): successi del **3%**.
- Lo stesso trattamento in pazienti volontari, e quindi verosimilmente più **motivati**, (13 T): successi dell'**11%**.

(Strength of Evidence = A)

(Law M, Tang JL., Arch Intern Med. 1995; 155:1933-41)

- Ai forti fumatori dovrebbero essere offerte gomme da **4 mg**

(Strength of evidence = B)

(Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Public Health Service. May 2008.)

NICOTINA GOMMA DA MASTICARE

<u>VANTAGGI</u>	<u>SVANTAGGI</u>
PUO' SODDISFARE IL CRAVING ORALE	PUO' NON ESSERE SOCIALMENTE ACCETTABILE
PUO' RITARDARE IL GUADAGNO DI PESO	DIFFICILE DA USARE CON PROTESI
CONTROLLO DEI SINTOMI DA ASTINENZA	EFFETTI AVVERSI DA MASTICAZIONE ECCESSIVA (acidità gastrica, algie temporo-mandibolari, etc.)
MASTICARLE LENTAMENTE	

Consigli per chi utilizza NRT/1

Compresse o gomme

- ❑ **L'assorbimento della nicotina** attraverso la mucosa orale si verifica in maniera ottimale solo se il **pH della bocca è neutro**, motivo per cui l'utente dovrebbe evitare di mangiare o bere, in particolare bibite contenenti soda (che sono acide) **30 minuti prima** di assumere una forma orale di terapia sostitutiva nicotinic.
- ❑ La nicotina viene assorbita attraverso il rivestimento del **cavo orale** durante la masticazione, **per tutta la durata della masticazione, e fino a 15-30 minuti dopo aver finito di masticare**. Il **progressivo aumento** della nicotina nel sangue arterioso, quindi, è molto meno brusco rispetto a quello determinato dalle sigarette o dallo spray nasale,
- ❑ In ogni caso deve essere chiaro al paziente che le gomme non devono essere utilizzate come comuni gomme da masticare, ma vanno **masticate lentamente** e la saliva deve essere deglutita il più lentamente possibile.

Consigli per chi utilizza/2 compresse o gomme

- ❑ **Aggiustamento del dosaggio dopo 24-72 ore.** I medici dovrebbero essere pronti a individuare i segni di sovradosaggio (rari) e i segni di sotto-dosaggio (frequenti) nelle prime 24-72 ore dopo la cessazione.
- ❑ Se il paziente prende più di **8-10 dosi di formulazioni orali o più sigarette al giorno nonostante l'applicazione di un cerotto**, è meglio **applicare un secondo cerotto** per garantire una fornitura costante di nicotina.
- ❑ **I rischi dei farmaci sostitutivi nicotinici sono simili a quelli della nicotina nel tabacco. Non vi è alcun rischio aggiuntivo** a causa della sostituzione parziale o totale della nicotina fornita dal tabacco rispetto a quella fornita da sostituti.



Inhaler NRT

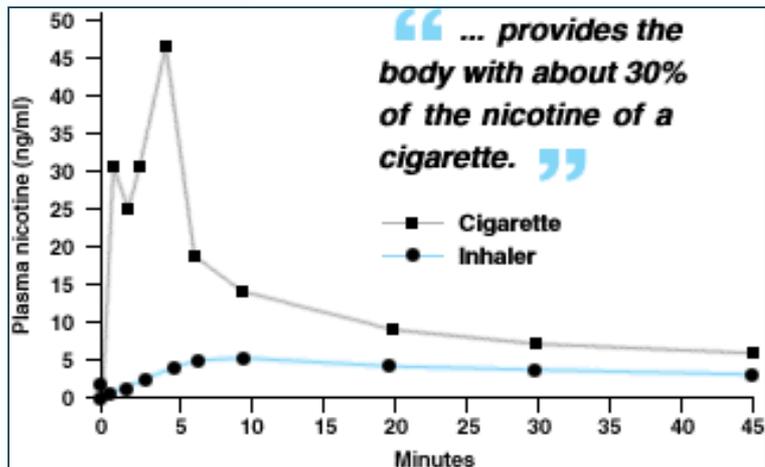


(Strength of Evidence =

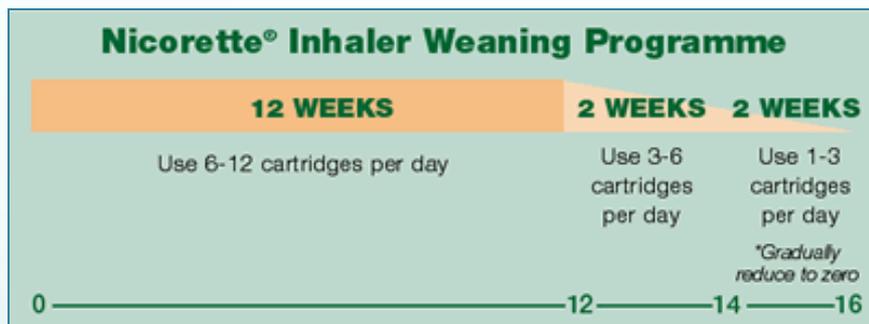
Nicorette® Inhaler Weaning Programme



(Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Public Health Service. May 2008.)



- Contenuto nicotina mentolata: **10/15 mg/** cartuccia.
- In tot. vengono **inalati 4 mg** di nicotina di cui **2 mg sono assorbiti.**
- Picchi in 15 min, assorbita prevalentemente per bocca (<5% dal sistema bronco-polmonare).



(Strength of Evidence =

A)

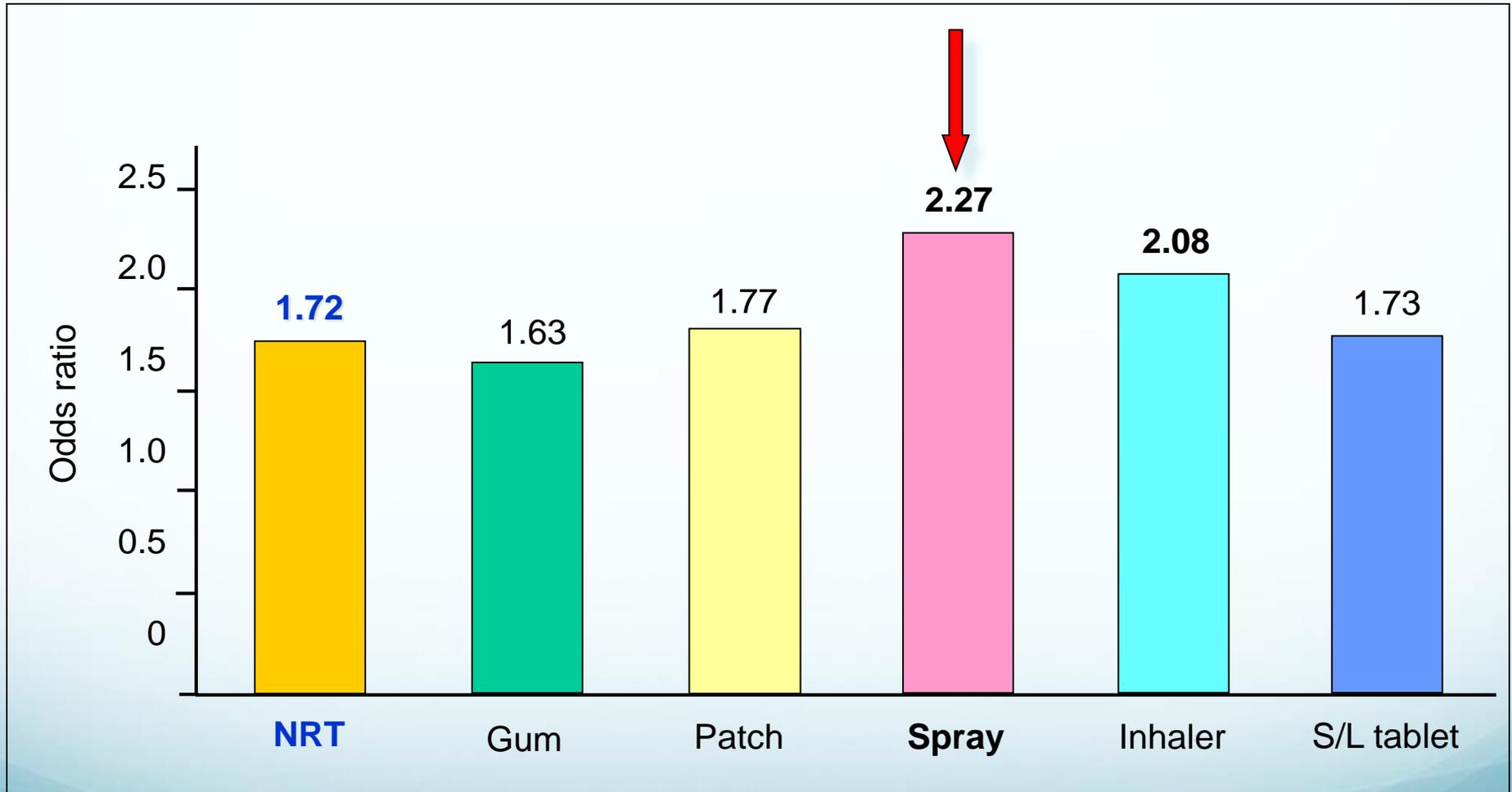
(Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Public Health Service. May 2008.*)

NICOTINA INALATORE



<u>VANTAGGI</u>	<u>SVANTAGGI</u>
PAZIENTE PUO' CONTROLLARE I SINTOMI ASTINENZIALI	IRRITAZIONE MUCOSA ORALE
IL SOGGETTO MIMA LA GESTUALITA' DEL FUMARE	LE CARTUCCE NON DEVONO ESSERE TENUTE AL CALDO
SODDISFA I RIFLESSI DI SUZIONE E MANO-BOCCA	CAUTELA IN PAZIENTI CON BRONCOSPAMO...

Efficiacia NRT dopo 12 mesi di trattamento



(Silagy et al, The Cochrane Library 1999)

NICOTINA SPRAY NASALE



<u>VANTAGGI</u>	<u>SVANTAGGI</u>
LA DOSE PUO' ESSERE ADATTATA AI SINTOMI ASTINENZIALI	IRRITAZIONE NASALE
PRESENTA UN'ELEVATA EFFICACIA	ACIDITA' GASTRICA, GASTRALGIE
	PAZIENTI CON PATOLOGIE DELLE VIE AEREE SUPERIORI
	ATTENDERE > 5 MIN. PRIMA DI GUIDARE

Trattamento farmacologico della dipendenza **A CHI E COME PRESCRIVERE NRT**

- Da utilizzare soprattutto in pz. >10 sigg/die o < 10 sigg. che dovrebbero smettere per una patologia fumo-correlata sospetta o evidente.
- In pz. con precedenti tentativi di disassuefazione anche con basso Fagerstrom.
- Modulare la posologia sugli eventuali sintomi di astinenza o sovradosaggio.
- La scelta della forma va fatta sul tipo di fumatore, preferenza del paz, event. patologie, effetti collaterali.
- OTC (ma meglio RICETTA con prescrizione tipo).

Quando si iniziano e per quanto tempo si usano i sostituti nicotinici

- ❑ La cessazione tabagica può avvenire **gradualmente** o **bruscamente**, ma individuando una **data definita**. Normalmente i farmaci nicotinici si usano dalla data di cessazione stabilita.
- ❑ Alcuni studi hanno mostrato che iniziare i farmaci nicotinici (NRT) **prima** della data di cessazione **incrementa i tassi di astinenza a lungo termine**; tale incremento è significativo per il cerotto nicotinic (OR 2,17 95% IC 1,46-3,22) [*Shiffman S, Fergusson SG. Addiction 2008; 103: 557-663*].
- ❑ Gli **NRT** possono essere **utilizzati in associazione fra loro e con Vareniclina e Bupropione**. Alcune formulazioni si prestano bene ad essere utilizzate in momenti critici di craving.
- ❑ Abitualmente i farmaci nicotinici si usano continuativamente per **8-12 settimane poi si interrompono spesso con gradualità**. Alcuni studi supportano l'utilità, per pz. difficili, di proseguirne nel tempo l'uso.

Controindicazioni NRT

- a) Ipersensibilità alla molecola o al collante del cerotto.
- b) Alcune forme di NRT non vanno utilizzate nei soggetti con:
- precedenti di ulcera gastroduodenale o gastriti acute.
(gomme e compresse).
 - patologie cutanee o ipersensibilità (cerott)

Cautela: infarto miocardico recente, angina pectoris instabile o aggravata, angina di Prinzmetal, aritmia cardiaca grave, ictus acuto, gravidanza...

I rischi dei farmaci sostitutivi nicotinici sono simili a quelli della nicotina nel tabacco. Non vi è alcun rischio aggiuntivo a causa della sostituzione parziale o totale della nicotina fornita dal tabacco rispetto a quella fornita dai sostituti.

Effetti collaterali della nicotina

Effetti collaterali comuni (più di una persona su 100):

Cefalea

Vertigini

Singhiozzo

Gola infiammata

Irritazione o secchezza della bocca

Nausea, vomito, disturbi digestivi

Non comuni (più di una persona su 1000):

Palpitazioni

Effetti collaterali rari (più di una persona su 10.000):

Presenza di tachicardia o aritmie

Raccomandazioni finali Terapia Sostitutiva Nicotinic

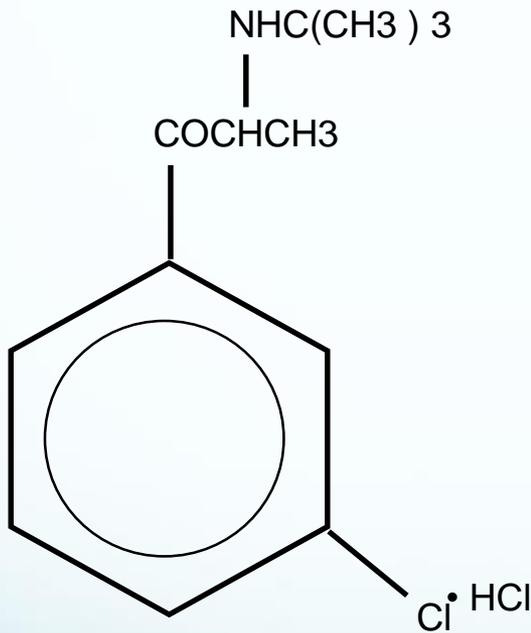
- ❑ La terapia sostitutiva nicotinic (NRT) è raccomandata come una **farmacoterapia efficace e sicura** per la cessazione dal fumo **(evidenza di livello A)**.
- ❑ Una **combinazione di NRT orale e di cerotti**, che viene titolata allo scopo di avvicinarsi all'assunzione giornaliera di nicotina che l'individuo raggiungeva quando fumava, **aumenta la probabilità di smettere (evidenza di livello A)**.
- ❑ L'uso prolungato di NRT **oltre 14 settimane** ha dimostrato di **aumentare il successo** nella cessazione dal fumo **(evidenza di livello A)**.

A close-up photograph of several large, vibrant green tobacco leaves. The leaves are layered, with some in the foreground and others in the background, creating a sense of depth. The lighting is bright, highlighting the intricate vein patterns on the leaf surfaces. The overall color palette is dominated by various shades of green, from light lime to deep forest green.

Bupropione

(Strength of Evidence =
A)

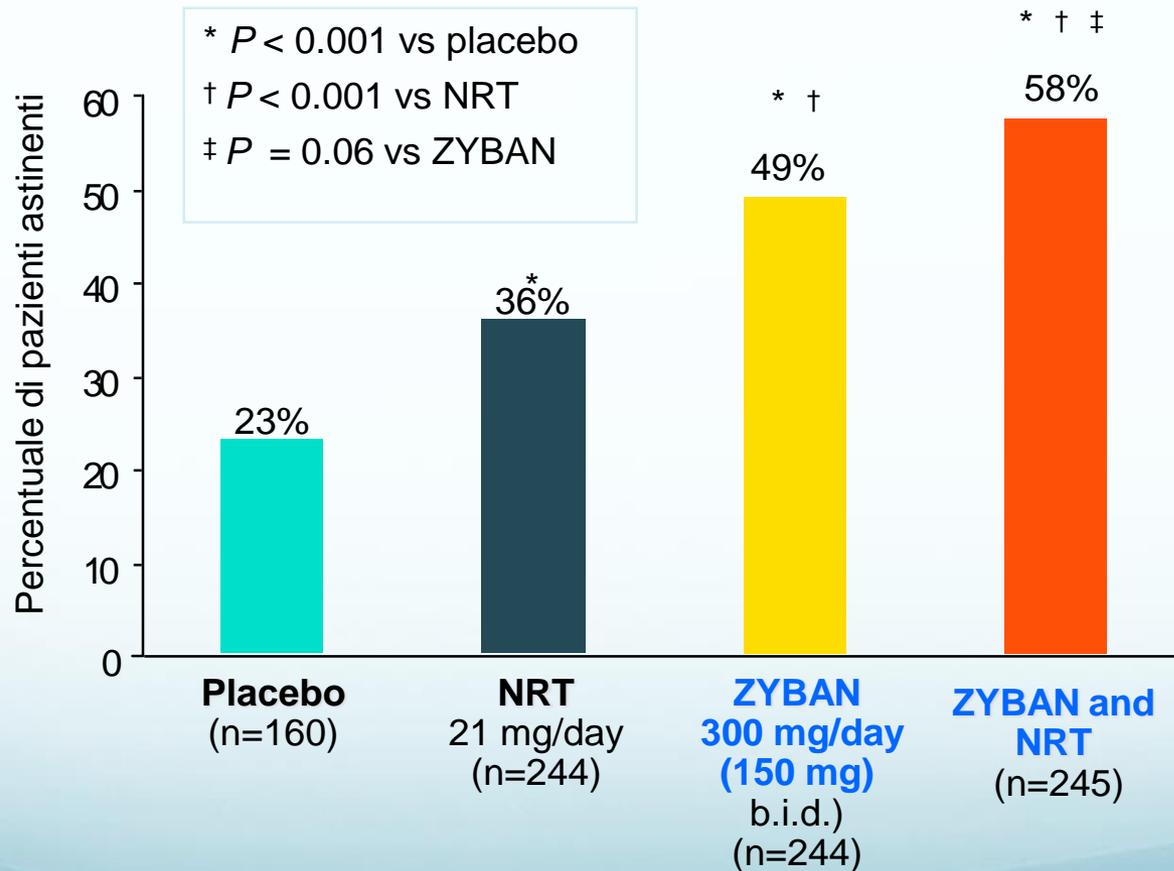
Bupropione SR



- Farmaco **non nicotinic** per la cessazione del fumo.
- Non e' chimicamente simile ad altri farmaci contro le dipendenze ne' alla nicotina.
- Il meccanismo d'azione non e' del tutto noto.
- Si presume determini un **re-up take** di dopamina e noradrenalina nel sistema mesolimbico.

Bupropione SR

Studio di Confronto :
astinenza continua per 4 settimane



(Jorenby et al., NEJM 1999)

Studi di efficacia vs placebo

Una meta-analisi **Cochrane** di 44 studi randomizzati supporta l'efficacia del bupropione nel trattamento della dipendenza da nicotina e conclude che il bupropione **aumenta significativamente il tasso di astinenza a lungo termine rispetto al placebo** (OR di 1,62; 95%, CI 1,49-1,76).

[Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.](#)

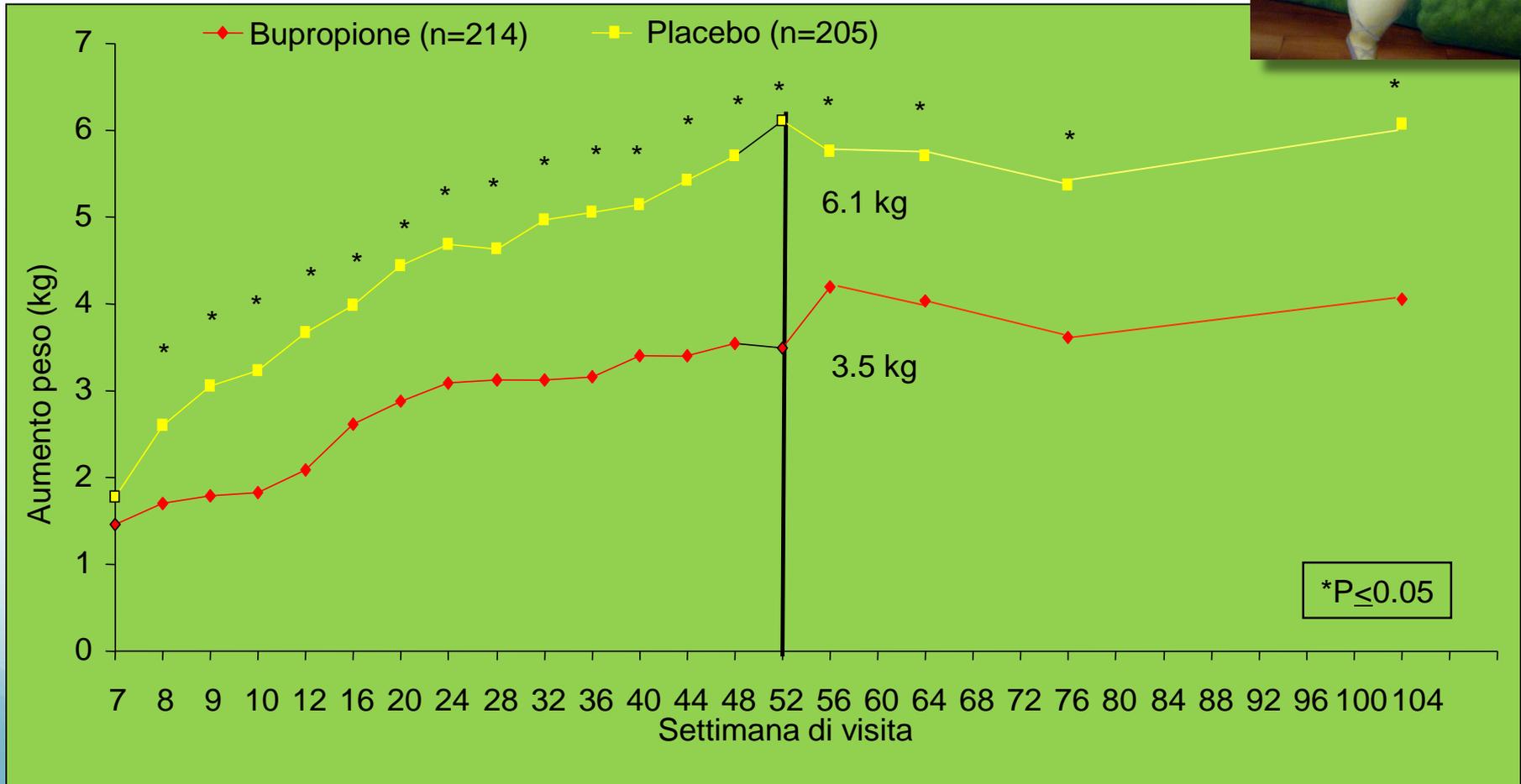
Inoltre, il tasso di **astinenza a lungo termine** nei pazienti trattati con bupropione **era doppio quando accompagnato dalla terapia comportamentale rispetto al placebo**

[Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained release Bupropion in the management of smoking cessation. Drugs 2002; 62:Suppl.2:45-52.](#)

Bupropione SR

Effetto sull'aumento di peso corporeo

(modificato da Rigotti et al. 2000)



Terapia farmacologica: Bupropione

- **Farmaco:** bupropione cloridrato a rilascio prolungato
- **Controindicazioni/precauzioni:** storia di convulsioni; storia di disordini alimentari; epatopatie gravi
- **Effetti collaterali:** crisi convulsive, **insonnia**; prurito generalizzato; secchezza delle fauci
- **Dosaggio:** 150 mg = 1 cp/die per 7 giorni, poi – a seguire – 300 mg = 1 cp x 2/die
- **Durata:** 7-12 settimane di mantenimento



Dosaggio ridotto a 150/die nei: nefropatici, epatopatici e soggetti anziani

Bupropione raccomandato in pazienti...

Il **bupropione è raccomandato** come un **efficace** farmaco per la cessazione dal fumo, anche nelle seguenti situazioni:

- a) Per evitare l'aumento di peso post-astinenza: Hays et al. riportano in una indagine un miglior controllo del peso e un più alto tasso di astinenza rispetto al placebo, un anno dopo la fine del periodo di trattamento con bupropione. [Hays J., Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained release Bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation, a randomized, controlled trial, Ann.Intern. Med., 2001;135(6):423-33.]
- b) Per prevenire la ricaduta in pazienti a rischio che hanno smesso di fumare ricevendo bupropione per 7 settimane, **continuando la terapia fino a 52 settimane** hanno ritardato la ricaduta nel fumo.
- c) Per prevenire la ricaduta nei pazienti alcolisti (in assenza di epatopatie) nella fase di recupero.
- d) Nei pazienti con malattia polmonare cronica ostruttiva (**BPCO**).
[GarciaRio F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Villamor J. Safety profile of Bupropion for chronic obstructive pulmonary disease, Lancet 2001;358:1009 - 010.]



A Randomized Comparison of a Nicotine Inhaler & Bupropion for Smoking Cessation and Relapse Prevention.

(Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, et al. "Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention". *Mayo Clin Proc* 2007; 82:186-196)

Questo studio compara la combinazione della nicotina inhaler e il bupropione SR per tutte tre le aree della tabacco-dipendenza (trattamento iniziale, ri-trattamento e prevenzione delle ricadute).

Prevalenza di astinenti dal fumo a 3 mesi

(confermata col CO espirato):

(1.700 fumatori seguiti per 15 mesi)

34% Inhaler + Bupropion

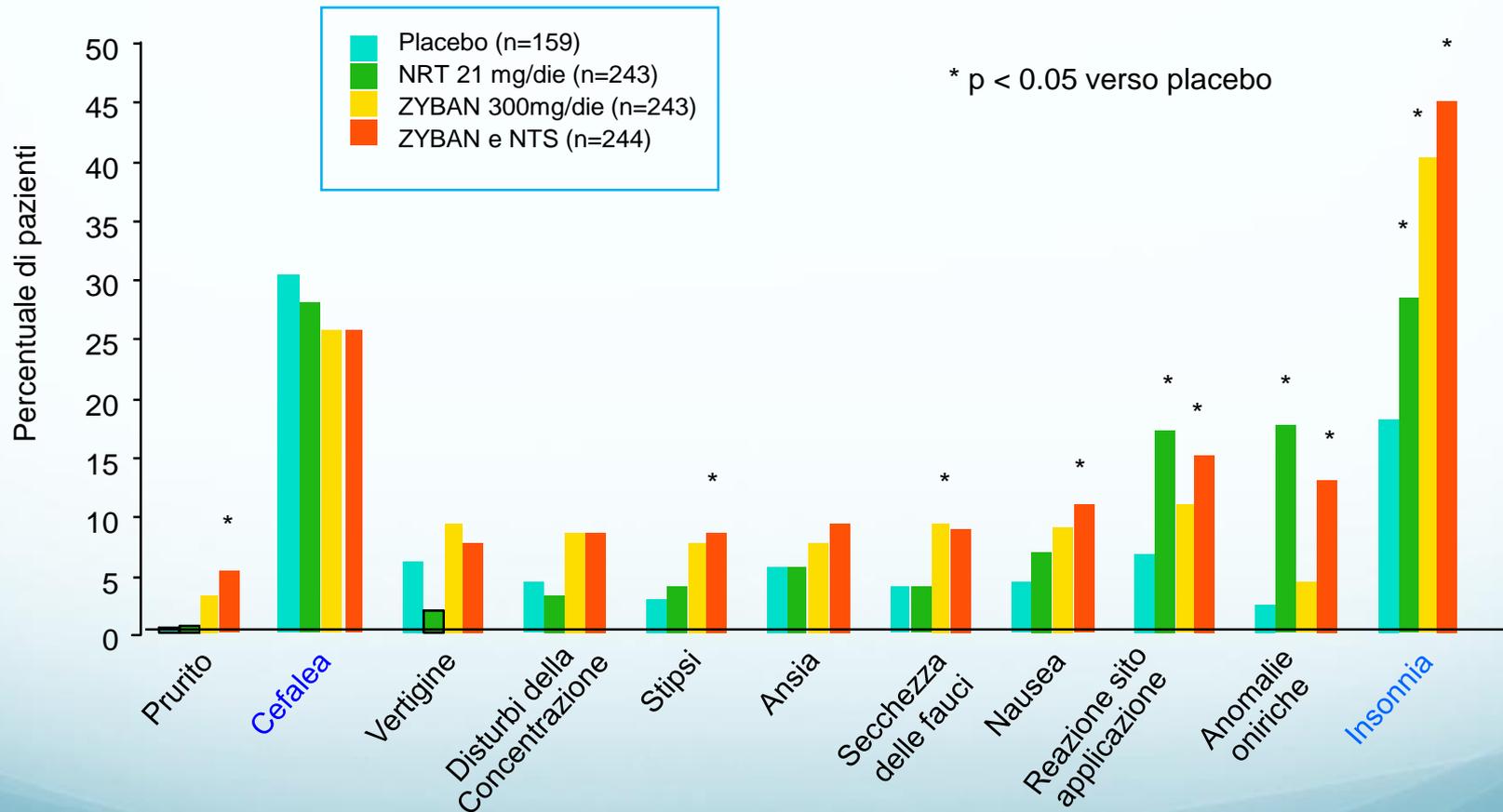
26% Bupropion

14% Inhaler

- **Efficacia significativa dell'associazione nei primi 3 mesi vs uso singolo.**
- La continuazione della combinazione per altri 3 mesi è efficace fino a 6 mesi scemando nei mesi successivi.
- Il ri-trattamento immediato dopo fallimento del trattamento iniziale non sembra essere efficace, per cui occorrono altri studi per stabilire la migliore tempistica da attuare.

Bupropione SR

Studio di confronto: eventi avversi riportati da >10% dei pazienti



(Elaborato da Jorenby et al. NEJM, 1999)

Possibile azione bradicardizzante e antidepressiva

Il Bupropione possiede un'azione inibitrice sul citocromo P450 che è risultata responsabile del possibile effetto **bradicardizzante in corso di terapia beta-bloccante.**

È necessario effettuare un monitoraggio del paziente in caso di associazione con questa categoria di farmaci.

(Landau J., Ajani AE: Bupropion and bradycardia . Letters MJA 2008; 189 (3): 180.)

Considerando i dati sull'associazione tra **malattia ischemica cardiaca recente** e lo **sviluppo di depressione**, che riguarda circa il **20-25%** dei pazienti cardiopatici, l'uso del **bupropione** potrebbe avere un'indicazione particolare in questo ambito clinico.

(Anne N. Thorndike, Nancy A. Rigotti et Al: Depressive Symptoms and Smoking Cessation After Hospitalization for Cardiovascular Disease. Arch Intern Med. 2008;168(2):186-191.)



Possibile azione ipertensiva in fumatori in trattamento con Bupropione

Vi sono state alcune segnalazioni sull'insorgenza di **ipertensione arteriosa, particolarmente in pazienti ipertesi**, in terapia con **Bupropione** soprattutto quando utilizzato in associazione con **NRT**.

Hays JT, Ebbert J. Bupropion Sustained Release for Treatment of Tobacco Dependence. Mayo Clin Proc. 2003;78:1020-1024

Issa JS, et al. Effectiveness of Sustained-Release Bupropion in the Treatment of Smoker Patients with Cardiovascular Disease. Arq Bras Cardiol 2007; 88(4) : 382-387

A close-up photograph of several large, vibrant green tobacco leaves. The leaves are layered, with some in the foreground and others in the background, creating a sense of depth. The lighting is bright, highlighting the intricate vein patterns on the leaf surfaces. The overall color palette is dominated by various shades of green, from light lime to deep forest green.

Vareniclina

(Strength of Evidence =

A)

Vareniclina: agonista parziale dei recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$

- **Agonista:** stimola il rilascio di dopamina sufficiente per **ridurre il craving** e l'**astinenza**
- **Antagonista:** blocca il legame della nicotina con i recettori e i conseguenti effetti di **gratificazione** e di **rinforzo** associati con il fumo

Keating GM, et al. Varenicline. A review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs*. 2006; 20:945-60.

Rollema H, et al. Pharmacological profile of the $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*. 2007; 52:985-94.

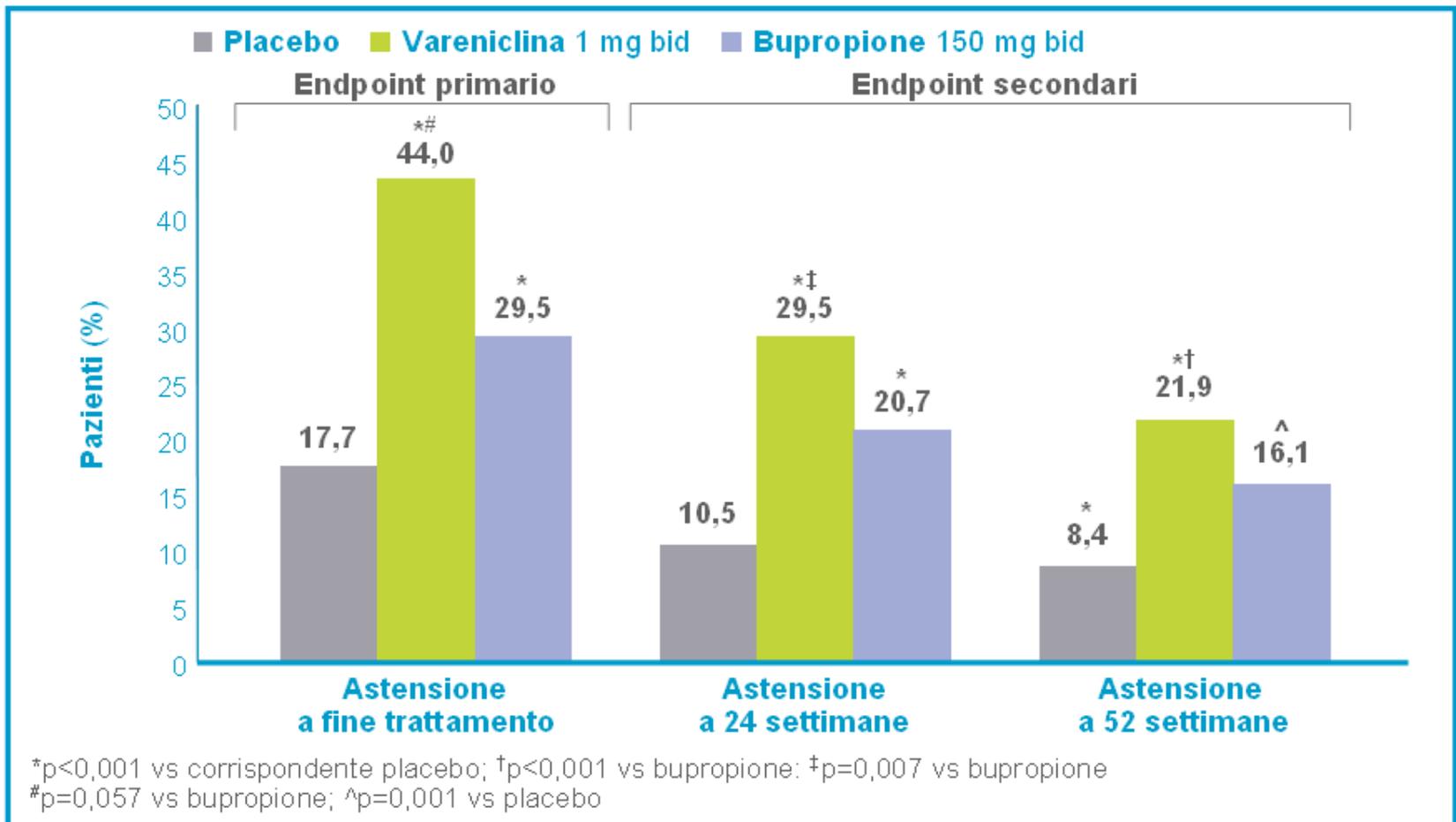
Vareniclina

Agonista parziale dei recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$

- La Vareniclina ha una **affinità** per i recettori nicotinici $\alpha_4\beta_2$ circa 20 volte superiore rispetto a quella della nicotina
- L'**effetto** della stimolazione recettoriale $\alpha_4\beta_2$ con la vareniclina varia dal **40%** al **60%** rispetto alla nicotina

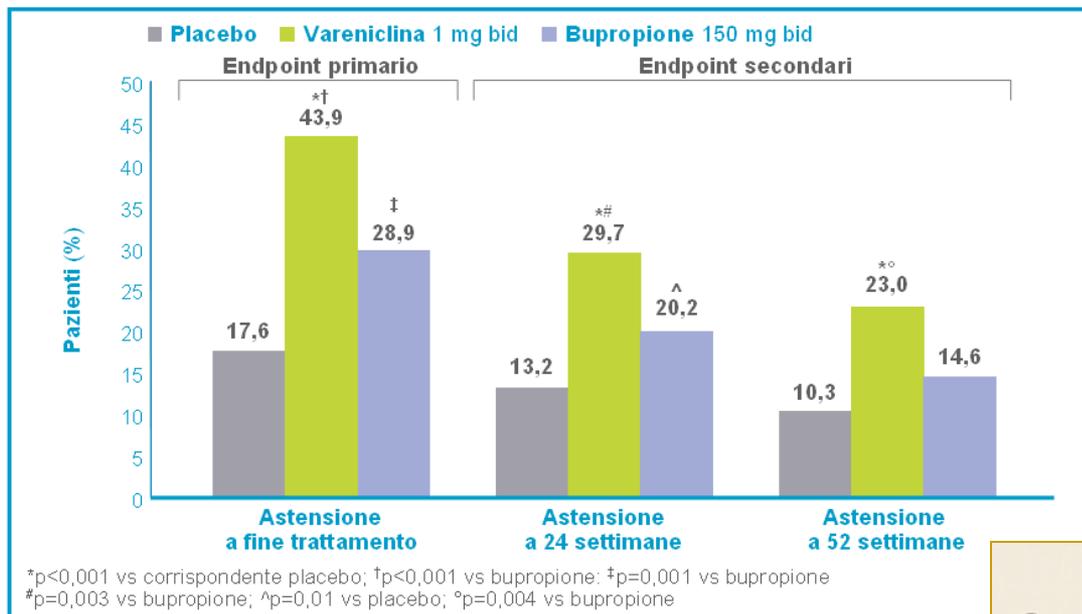
Vareniclina vs Bupropione

Risultati clinici: tassi di astensione dal fumo a 12 – 24 – 52 settimane

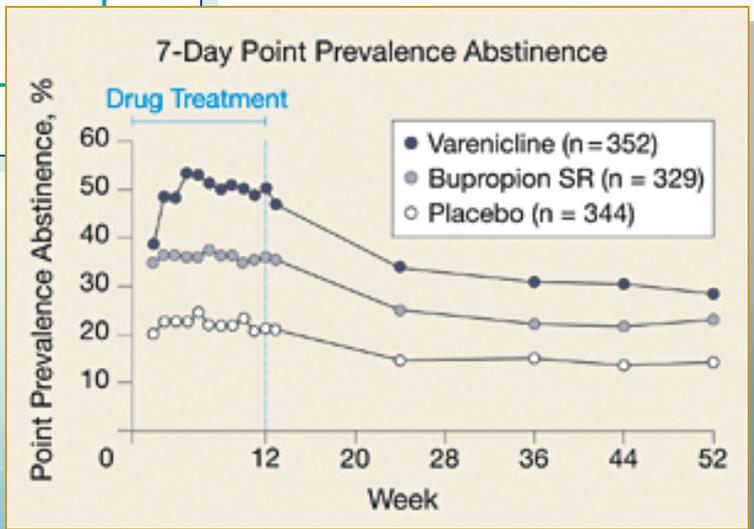


Risultati clinici: tassi di astensione dal fumo a 12 – 24 – 52 settimane

Vareniclina vs Bupropione e placebo

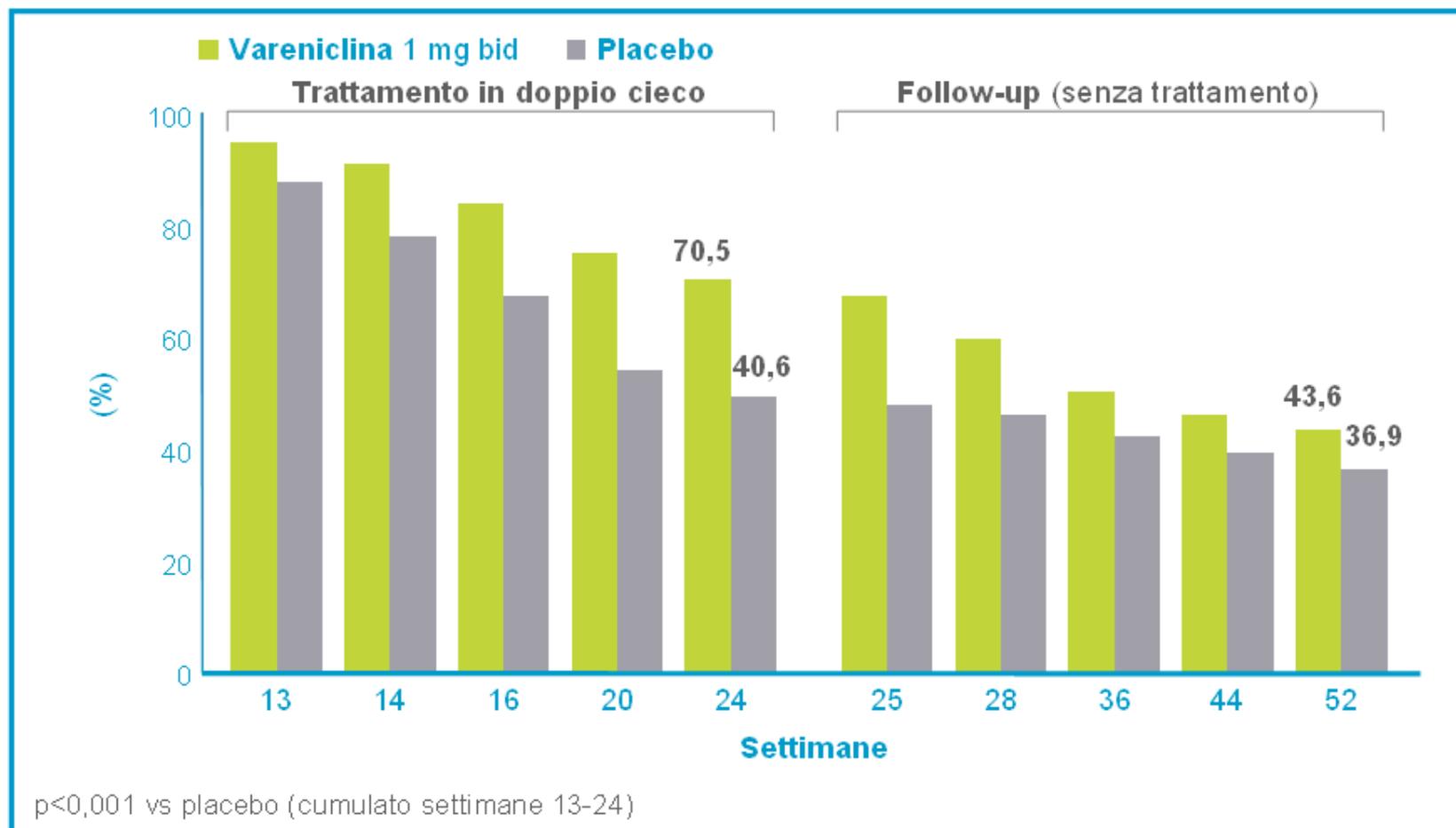


Jorenby DE, et al. JAMA. 2006.



Vareniclina vs placebo

Risultati clinici: tassi di astensione dal fumo a 24 – 52 settimane



Vareniclina: principali parametri farmacocinetici

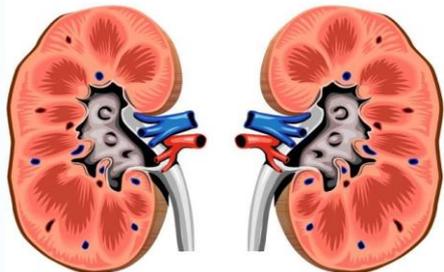
<i>Parametri farmacocinetici</i>	<i>Fumatori</i>	<i>Non fumatori</i>
Assorbimento		Completo
T _{max}		3-4 ore
C _{max} (1 mg os)	4,8 ng/ml	6,2 ng/ml
T _{1/2}		20-24 ore
Steady-state		4 giorni
AUC _{0→∞}	140 ng•h/ml	102 ng•h/ml
Vd (medio)		415 l
Legame proteine plasmatiche		20%
Metabolismo	Ossidazione-coniugazione: < 10%	
Eliminazione	Renale (OCT2): > 90%	

Non utilizzare in pz. con insuff. renale severa (creatinina clearance < 30 ml/min).

Keating GM, et al. Varenicline. A review of its use as an aid to smoking cessation therapy. *CNS Drugs*. 2006; 20:945-60.

Faessel HM, et al. Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46:991-8.

Champix. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. EMEA, 2006.



Vareniclina e insufficienza renale severa

Vareniclina in pazienti con **insufficienza renale severa** (creatinina clearance <30 ml/min) data la prevalente eliminazione renale della molecola ($>90\%$), il dosaggio va dimezzato a 0.5 mg/die per i primi 3 gg. Poi 0,5 mg x 2.

Trofor A., Mihaltan F., Mihaicuta S., Pop M., Todea D et.al. Romanian Society of Pulmonologists Smoking Cessation and Smoker's Assistance Guidelines (GREFA), 2-nd ed. •Tehnopress Iasi, 2010, www.srp.ro.

Vareniclina non è raccomandata nei pazienti con **malattia renale nello stadio finale**, poiché non ci sono sufficienti evidenze.

Keating GM et al. Varenicline. A review of its use as an aid of smoking cessation therapy. CSN Drugs 2006; 20: 945-60.

Modalità di trattamento

Paziente motivato a smettere + supporto medico-psicologico (counselling)

1. Fissare la data di completa cessazione del fumo (entro 1-2 settimane dalla terapia farmacologica)
2. Prescrivere vareniclina per 12 settimane con la seguente posologia:
 - 0,5 mg uid per 3 giorni, quindi
 - 0,5 mg bid per 4 giorni, quindi
 - 1 mg bid fino a fine trattamento*
3. Eventuale ulteriore trattamento di 12 settimane nei soggetti astinenti alla fine del primo ciclo di terapia

Comunque, quando mal tollerata, c'è evidenza di efficacia anche a dosaggio ridotto di 1 mg/die

(Oncken C et al, Arch Intern Med. 2006 Aug 14-28;166(15):1571-7.

La vareniclina è somministrata per via orale, indipendentemente dall'ingestione di cibo (può essere assunta prima o dopo il pasto), secondo due tempistiche.

Vareniclina e counselling

I dati sostengono **la maggiore efficacia della vareniclina quando è abbinata** a vari **programmi di trattamento comportamentali** compreso **il counselling telefonico proattivo** come avviene in un contesto reale (non RCT).

[Swan G.E., McClure J.B., PhD, Jack, M.J., Zbikowski S.M., Javitz H.S., Catz S.L., Deprey M., Richards J., McAfee T.A. Behavioral Counseling and Varenicline Treatment for Smoking Cessation, Am J Prev Med. 2010;38(5):482-490.]

Vareniclina in farmacoterapia combinata con NRT

I forti fumatori potrebbero trarre beneficio dalla terapia combinata con **vareniclina e sostituti nicotinici**, perché la vareniclina potrebbe non saturare completamente i recettori nicotinici col dosaggio standard di 1 mg x 2/die.

[Hurt R.D., Ebbert J.O., Hays T.J., McFadden D.D., Treating Tobacco dependence in a Medical Setting, CA Cancer J Clin. 2009;59:314-326.

Ramon JM1, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. BMC Med. 2014 Oct 8;12:172.]

Vareniclina vs Nicotina: il primo *trial* clinico di confronto

Trial clinico randomizzato e in aperto su 957 fumatori 24 Centri (18 EU e 6 USA)

Astinenti a 6 mesi: Vare 32,4% vs NRT 27,3% (P=118)

Astinenti ad 1 anno: Vare 26,1% vs NRT 20,3% (P=0,056)

(differenze non statisticamente significative)

[Aubin HJ, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised, open-label trial. Thorax published online 8 Feb 2008]

Efficacia Vareniclina vs placebo in paz. complessi

Efficacia nei pazienti con BPCO

[Tashkin D., Rennard S., Hays T., Ma W., Lee C.T., Efficacy and safety of Varenicline for smoking cessation in patients with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Chest Meeting, October 1, 2009.]

Efficacia nei pazienti con malattie cardiache

[Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of Varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial, Circulation 2010; 121:221-9.]

Efficacia nei pazienti con disturbi psichiatrici

Studio COMPASS/efficacia *(McClure J.B., Swan G.E., Catz S.L., Jack L., Javitz H., McAfee T. Mona Deprey M., Richards, Zbikowski S.M. Smoking Outcome by Psychiatric History after Behavioral and Varenicline Treatment, J Subst Abuse Treat 2010;38(4):394*

Studio Eagles/sicurezza *[Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, Ascher J, Russ C, Krishen A. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016;387(10037):2507-2520.]*

Eventi avversi

La vareniclina è generalmente ben tollerata, quando gli eventi avversi sono comparati con il bupropione o il placebo

	Varenicline	Bupropion	Placebo
Nausea	28%	9%	9%
Insomnia	14%	21%	13%
Headache	14%	11%	12%

Vareniclina vs placebo

Morti ed effetti collaterali CVS in pz. on pregresse patologie CVS

Comparison of **death and cardiovascular side effects** among patients of the Rigotti study with **previous cardiovascular**

Patients with previous cardiac disease	Varenicline	Placebo
Cardiovascular death	0.3%	0.6%
All mortalities	0.6%	1.4%
Cardiovascular event	7.1%	5.7%
All severe adverse events	6.5%	6.0%

LE RICADUTE



**VARENICLINA e NICOTINA GOMME,
ma non gli
INTERVENTI COMPORTAMENTALI
riducono le ricadute nelle persone
che hanno smesso di fumare**

***Nicotine Gum and Varenicline, but Not Behavioral Interventions,
Reduce Relapse in Persons Who Have Stopped Smoking.***

Annals of Internal Medicine. July 21, 2009, 151(2): JC1-H-11. Bentz, C.J. <http://www.annals.org/cgi/reprint/151/2/JC1-h-11>

- Il trattamento con Vareniclina si è rivelata, in vari studi, molto efficace nella prevenzione delle ricadute in fumatori che hanno smesso da poco tempo.
- Due trials con NRT orale hanno evidenziato un significativo effetto sulle ricadute.
- Gli stessi effetti di Vare e NRT non sembrano aversi col Bupropione.
- Ma la cosa più eclatante è che dagli studi finora disponibile tutti gli interventi specifici comportamentali utilizzati da soli presentano una “insufficiente evidenza” di efficacia nella prevenzione delle ricadute a medio/lungo termine.



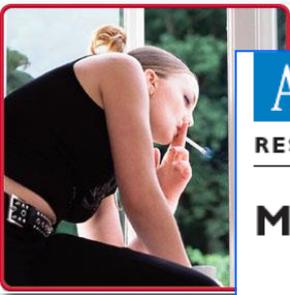
VARENICLINA RITARDA LA RICADUTA eventuale

La varenicina non solo riduce notevolmente il desiderio di fumare e i sintomi d'astinenza, ma riduce anche significativamente l'effetto gratificante della nicotina e ritarda la ricaduta.

Zheng-Xiong Xi, Preclinical pharmacology, efficacy, and safety of Varenicline in smoking cessation and clinical utility in high risk patients, Drug, Healthcare and Patient Safety 2010;2:39-48.

Questi dati sostengono la **raccomandazione di continuare i trattamenti di cessazione senza interruzione** per i fumatori che sono **motivati** a rimanere nel percorso di cessazione, **nonostante la mancanza di successo nei primi mesi di trattamento**.

Hitomi Tsukahara, RN; Keita Noda, MD; Keijiro Saku, MD A Randomized Controlled Open Comparative Trial of Varenicline vs Nicotine Patch in Adult Smokers • Efficacy, Safety and Withdrawal Symptoms (The VN- SEESAW Study) Circulation Journal, 2010;74:771-8.*



Menstrual phase effects on smoking relapse

Sharon S. Allen, Tracy Bade, Bruce Center, Deborah Finstad & Dorothy Hatsukami

Tobacco Use Research Center of the University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA



Minori ricadute se si inizia in fase pre-ovulatoria

Scopo del lavoro: vedere se la fase mestruale d' inizio influenza le ricadute e quindi la tenuta dell' astinenza nel tempo.

202 donne randomizzate in fase follicolare (F) o in fase luteinica (L) seguite x 26 settimane per smoking cessation.

Con l' analisi di prevalenza puntuale al 14° giorno l' 84% del gruppo F erano ricadute comparate con il 65% del gruppo L [P=0.002; odds ratio (OR) = 2.871].

Al 30° giorno l' 86% del gruppo F era ricaduto rispetto al 66% del gruppo L [P=0.001; OR=3.178, 95%].

Le donne che hanno smesso in fase F (pre-ovulatoria) hanno avuto un risultato meno favorevole di quelle che hanno smesso in fase L (post-ovulazione).

Ciò probabilmente è correlato all' influenza degli ormoni ovarici che potrebbero giocare un ruolo importante nella smoking cessation delle donne.



Cerotti alla nicotina per i giovani fumatori

Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M, Cadet JL, Pickworth WB, Heishman SJ, Schroeder JR. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4): 407-14

Questo trattamento è stato inserito nelle linee guida del National Institute For Clinical Excellence (NICE).

- In Gran Bretagna la percentuale di fumatori tra le persone di età compresa tra gli 11 e i 15 anni è del **9%**.
- L'età minima per acquistare le sigarette è stata alzata dai 16 ai **18 aa.**

“Siccome si può diventare dipendenti dalla nicotina anche pochissimo tempo dopo aver iniziato, anche i giovani hanno bisogno dello stesso sostegno dei fumatori più anziani”.

(Peter Littlejohns, direttore clinico del NICE)



Vareniclina e Bupropione: farmaci sicuri ed efficaci negli adolescenti

Studio preliminare sui farmaci utilizzati per smettere di fumare negli adolescenti: la **vareniclina e il bupropione risultano sicuri e di equivalente efficacia** anche in questa fascia di età.

Kevin M. Gray et al. Varenicline versus Bupropion XL for Smoking Cessation in Older Adolescents: A Randomized, Double-Blind Pilot Trial. *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 14, Number 2 (February 2012) 234–239

VARENICLINA

Controindicazioni

Le controindicazioni all'uso di vareniclina sono poche:

- **ipersensibilità ai principi attivi o agli eccipienti,**
- **età inferiore ai 18 anni,**
- **gravidanza e allattamento.**

Vareniclina

Precauzioni

- **Pz. con storia psichiatrica**
- **Sindr. ansioso/depressiva**
- **Insufficienza renale severa (creatinina <30 ml/min)**
- **Prudenza in cardiopatici non stabilizzati,**
- **Guidatori su lungo raggio**
- **Pz. con seri problemi vista.**

Trattamento con Vareniclina QUANTO DOVREBBE DURARE? Problema compliance

QUANTO DOVREBBE:

Posologia del Champix riportata nel foglietto illustrativo: utilizzo per 12 settimane, ma spesso i pz. ne accorciano arbitrariamente l' utilizzo.

QUANTO DURA IN REAL LIFE:

Studio di post-marketing in New Zealand: 3.415 pz.

Risultati: **38% 14 gg.**

22% 6 settimane

12% 4 settimane

8% più di 12 settimane

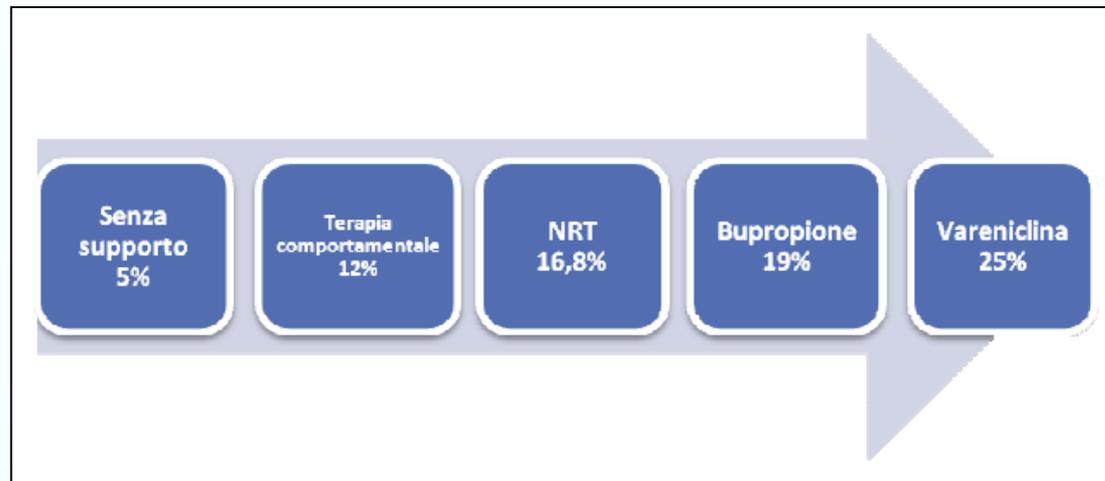
4% 12 settimane

La Vareniclina è costo/efficace nella smoking cessation

**La costo/efficacia della vareniclina
dipende dal
suo costo commerciale
e dal
costo delle vite salvate
attraverso la riduzione della morbidità
e mortalità, come confermato da vari studi.**

**Keiding H. Cost-effectiveness of varenicline for smoking cessation.
Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2009 9 (3):215-21**

Percentuale di cessazione dal fumo a 12 mesi



Sintesi delle revisioni sistematiche Cochrane

Conclusioni

Which drug to be used in smoking cessation?

Philip Tonnesen

Department Pulmonary Medicine Gentofte University Hospital, Copenhagen, Denmark

(Pol Arch Med Wewn 2008 118(6):373-6)

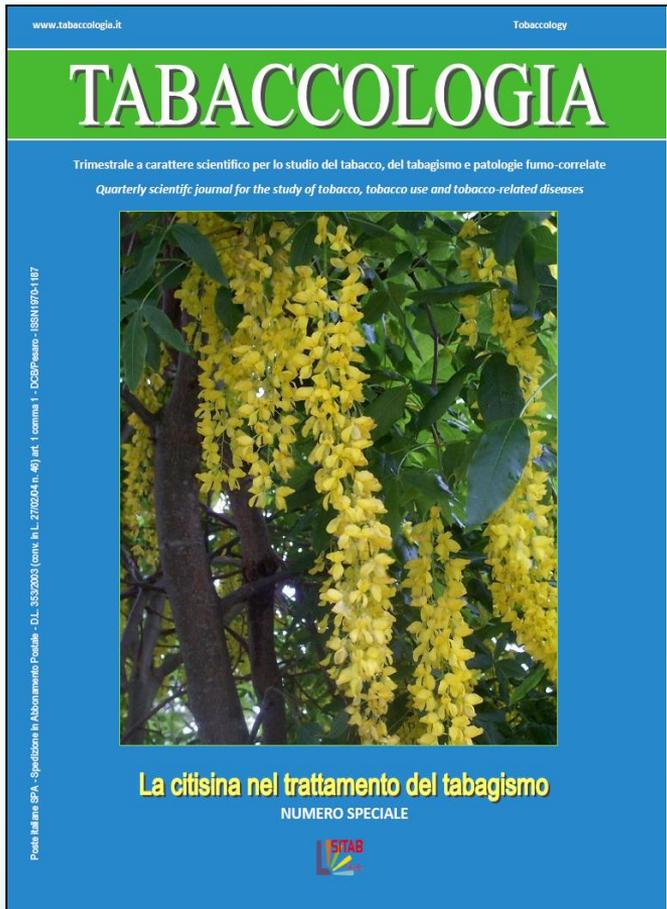
I 3 farmaci di prima linea sono efficaci

- ❑ **NRT** (scarsi o nulli effetti collaterali).
- ❑ **Vareniclina** (medio-forti fumatori e nelle ricadute ex NRT).
- ❑ **Bupropione** (nelle S. ansioso-depressive, problemi di peso, fumatori che hanno fallito con gli altri due farmaci).
- ❑ **La loro efficacia aumenta ad 1 anno se tutti 3 i farmaci vengono associati al counseling psico-comportamentale, meglio se prolungato nel tempo.**

A close-up photograph of a citrus plant, likely Citisina, showing large, vibrant green leaves and a cluster of small yellow flowers in the upper right corner. The background is bright and slightly blurred.

Citisina

(Strength of Evidence =
B)



Maggiociondolo

(*Cytisus Laburnum anagyroides* Medik, 1787)

- Si tratta di un **alberello** (3-6 metri) dalle **appariscenti infiorescenze gialle** pendule che appaiono nel mese di maggio, appartenente alla famiglia delle Fabaceae.
- Contiene un **alcaloide** chinolizidinico che può essere molto tossico, la **Citisina**.
- Da diverso tempo tale alcaloide è presente **in commercio nell'est Europa** (Tabex), dove entra nella composizione di prodotti usati per smettere di fumare, con buoni risultati, come farmaco di prima linea.
- Dalla molecola della Citisina è stata sintetizzata la **Vareniclina**.

Citisina

(caratteristiche)



- La citisina è un **agonista parziale** dei recettori nicotinici alfa4beta2, dotata di una affinità recettoriale 7 volte maggiore alla nicotina e di una **emivita di circa 4,8 ore**.
- E' un **farmaco efficace ed economico** nei confronti di altre molecole (costo di circa 7-10 volte inferiore a quelle di altri prodotti utilizzati nella smoking cessation).
- In Italia il farmaco è disponibile solo da circa 4 anni come sostanza per **preparazioni galeniche** e viene utilizzato da alcuni Centri per il Trattamento del Tabagismo.

Note Citisina



- **Citisina (Tabex)** prodotto e commercializzato dalla società bulgara Sopharma Pharmaceuticals dal settembre 1964 (www.tabex.bg).
- Se non si ottiene l'effetto desiderato, il trattamento viene interrotto e un **tentativo successivo può essere effettuato** dopo due o tre mesi.
- **Esperienza Italiana SITAB:** Si tratta di un modello che permette un approccio più graduale, ad **induzione lenta**, che aiuta il paziente a riconoscere eventuali eventi avversi, abituarsi alla terapia e fornisce un periodo di protezione dal craving più prolungato.
[Tinghino B, Baraldo M, Mangiaracina G, Zaga` .La citisina nel trattamento del tabagismo, Tabaccologia 2015; 2:1-8]
- La citisina sembra aumentare i tassi di cessazione, tuttavia la prova è limitata a tre trials (**livello di evidenza B**)



Farmacinetica

- Dopo **somministrazione orale** viene rapidamente assorbita dal tratto **gastrointestinale** con un T_{max} di 0.5-2 ore.
- La **biodisponibilità**, ovvero la % assorbita immodificata, è del **32-42%** suggerendo un **scarso assorbimento** e/o un metabolismo presistemico.
- Le **più alte concentrazioni** di Citisina si ritrovano nelle **vie biliari, fegato, ghiandole surrenali e rene**.
- Comparata alla Nicotina, la **Citisina penetra debolmente la BEE**.
- Il **90-95%** della Citisina viene eliminata rapidamente come farmaco immodificato dal **rene**.
- **In conclusione, da un punto di vista strettamente farmacocinetico, la sua utilità clinica è limitata dallo scarso assorbimento e dalla scarsa penetrazione attraverso la BEE.**

Tutka P, Zatonski W. Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. Pharmacological Reports 2005; 58: 777-798.

Astroug Henri, Simeonova R, Kassabova LV et al. Pharmacokinetics of cytosine after single intravenous and oral administration in rabbits. Interdisc Toxicol. 2010; 3: 15-20.

Sig. XXX YYYY

Si prescrive Citisina in preparazione galenica, N. 165 compresse da 1,5 mg ciascuna, da assumere secondo lo schema sottostante.

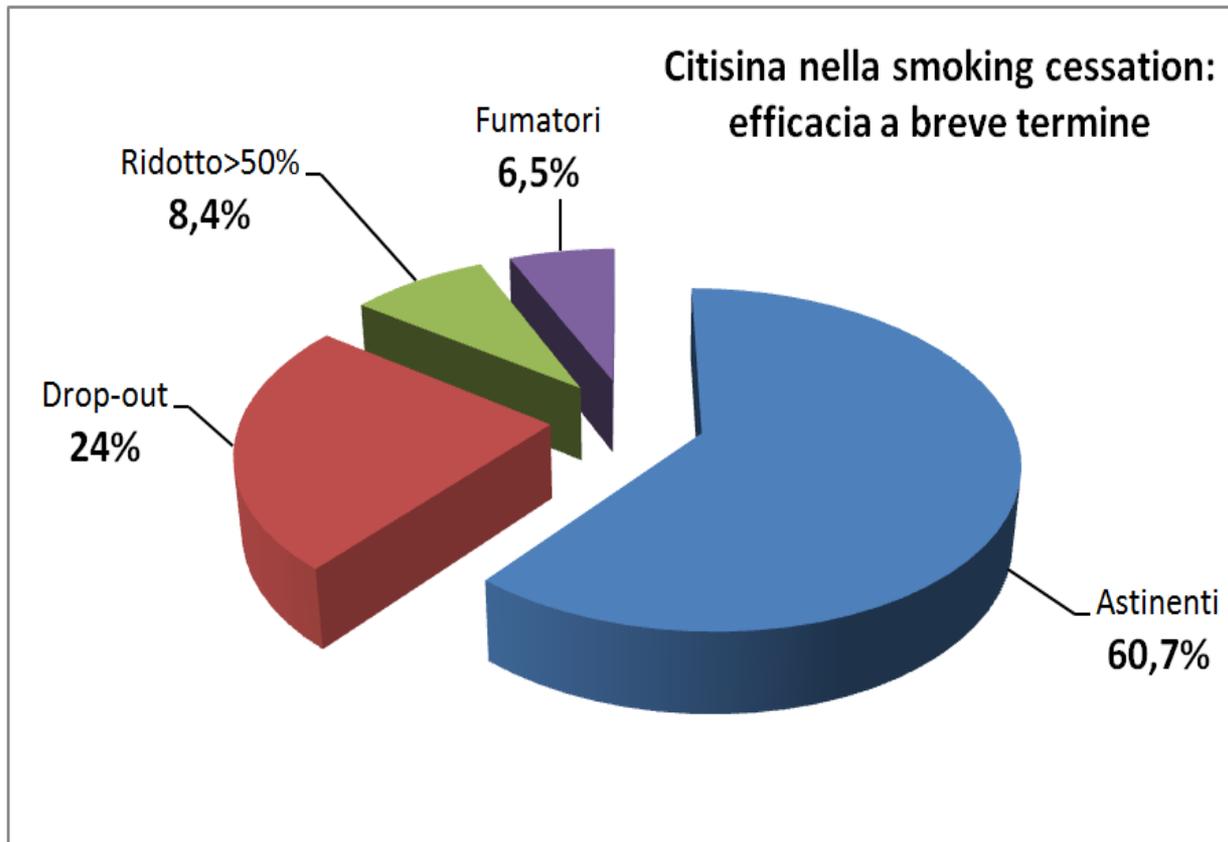
Giorno	N. cpr/die	Frequenza assunzione
1	2	1 cpr ogni 12 ore (ore 8,20)
2	3	1 cpr ogni 6 ore (ore 8,14,20)
3	4	1 cpr ogni 4 ore (ore 8,12,16,20)
4-7	5	1 cpr ogni 3 ore (ore 8,11,14,17,20)
8-14	6	1 cpr ogni 2 ore e mezza (ore 8.00; 10.30; 13.00; 15.30; 18.00, 20.30)
15-21	5	1 cpr ogni 3 ore (ore 8,11,14,17,20)
22-28	4	1 cpr ogni 4 ore (ore 8,12,16,20)
29-35	3	1 cpr ogni 6 ore (ore 8,14,20)
36-40	2	1 cpr ogni 12 ore (ore 8,20)





Esito alla fine del trattamento con scalaggio protratto (40 gg.)

Base dati: N.156 pz



Citisina

**Esito a 1 mese
dalla fine del trattamento
con scalaggio protratto (40 gg)**

Base dati: N.156 pz

**Tasso di cessazione:
57,2%**



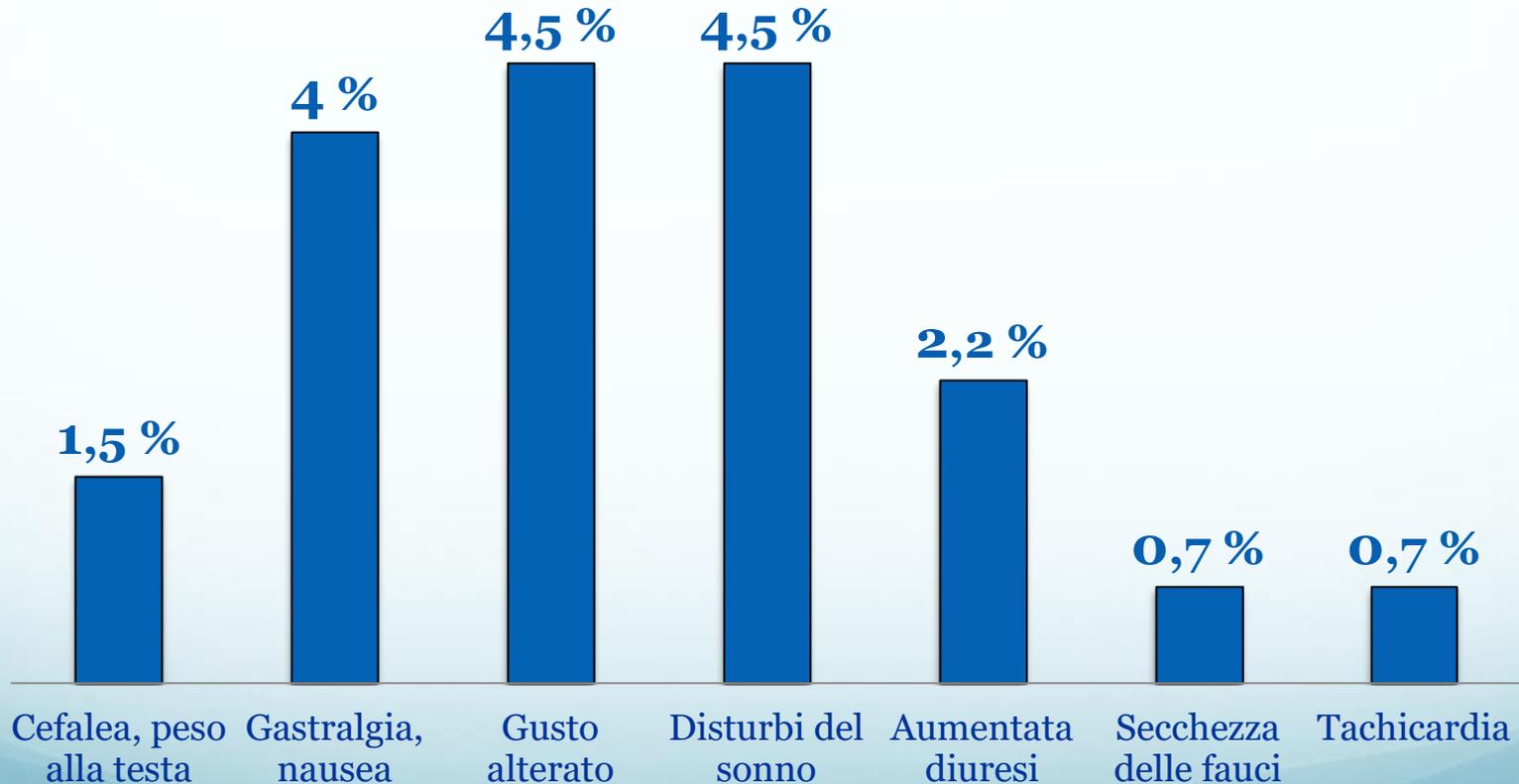
Effetti collaterali

- **Non sono state riscontrate *interazioni farmacologiche*** con antidepressivi, neurolettici e insulina.
- Tra gli effetti collaterali, **non** si è riscontrato un **aumento ponderale significativo**.
- E' stato osservato un aumento nei **valori di pressione arteriosa**.
- Il trattamento con Citisina è generalmente **ben tollerato**.



Prevalenza di eventi avversi

Base dati: N.156 pz



Conclusioni

- La citisina è un **farmaco efficace** per la cessazione dal fumo.
- Può essere considerata un farmaco di **prima linea**.
- La preparazione galenica si è dimostrata **sicura e di agevole utilizzo**.
- Uno dei vantaggi più importanti è il **basso costo** della terapia.
- Gli **eventi avversi sono pochi** e generalmente ben tollerati.
- Lo schema di **trattamento in 40 giorni**, con fase di induzione e scalaggio protratto è apparentemente **più efficace** del trattamento di 25 giorni.
- Si auspicano **ulteriori studi** (campione più numeroso, con gruppo di controllo, randomizzato) per confermare lo schema trattamentale protratto.



Terapia del Tabagismo

Pur non esistendo ancora il **GOLD STANDARD** della disassuefazione dal fumo di tabacco, tuttavia esistono alcuni tratti comuni e punti fermi per tutte le metodologie impiegate in questo campo, entrate nelle linee-guida nazionali e internazionali:

- 1) Non si può prescindere da un' azione di **counselling**, indipendentemente dalla sua durata, intensità e articolazione.
- 2) Gli **NRT**, **Bupropione**, **Vareniclina** (e Citisina) al momento rappresentano la prima linea della farmacoterapia nella smoking cessation e consentono di avere una marcia in più in questo campo, specie se combinate fra loro.
- 3) **Counselling & farmacoterapia**, se associati, migliorano i risultati a breve e lungo termine.

**Al di là delle metodologie applicate, e
delle terapie utilizzate chi fa veramente
la differenza è**

**l'operatore
formato e aggiornato!**

**SMETTERE
DI FUMARE
... È UNA
MISSIONE
POSSIBILE!**



V. Zagà 2018

presidenza@tabaccologia.it



**Grazie
per l'attenzione**





Grazie per l'attenzione

presidenza@tabaccologia.it

SITAB
Società Italiana di Tabacologia

**XIV
CONGRESSO
NAZIONALE**

FIRENZE
8-9 NOVEMBRE 2018
Hotel AC Firenze

T A B A G I S M O
SCENARI IN MOVIMENTO

SEGRETERIA SCIENTIFICA
SITAB

COORDINAMENTO SCIENTIFICO E PROVIDER ICM
sintex
Un modo nuovo di comunicare in Senti

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

www.tabaccologia.it

