

# LA CESSAZIONE DEL FUMO IN PAZIENTI CON MALATTIE RESPIRATORIE: ALTA PRIORITA', COMPONENTE INTEGRANTE DELLA TERAPIA

TRADUZIONE A CURA DI: L. Carrozzi<sup>1</sup>, C. Lazzaro<sup>2</sup>, S. Nardini<sup>3</sup>, F. Pistelli<sup>3</sup>, P. Silvi<sup>4</sup>, G. Viegi<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiotoracico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; <sup>2</sup>Consulente di Economia Sanitaria, Milano; <sup>3</sup>Divisione di Pneumotisiologia, Ospedale Civile di Vittorio Veneto (TV); <sup>4</sup>Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa.

Traduzione del documento prodotto dalla ERS Task Force on Smoking Cessation:

“Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. P Tønnesen, L Carrozzi, KO Fagerström, C Gratiou, C Jimenez-Ruiz, S Nardini, G Viegi, C Lazzaro, IA Campbell, E Dagli, R West. Eur Respir J 2007;29:390-417.”

Testo tradotto e messo a disposizione per la diffusione attraverso il sito web dell'Istituto Superiore di Sanità, come da permesso ottenuto dalla European Respiratory Society Journals Ltd in data 7/11/2007 (ref. PMM016-2007).

*“This Italian translation has not been reviewed by the ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or any consequences arising there from, in the Italian content”*

“La presente traduzione in italiano non è stata rivista dall'ERS prima della pubblicazione, quindi l'ERS non può essere responsabile per qualsiasi errore, omissione o inaccuratezza, oppure per qualsiasi conseguenza derivata, nel contenuto in italiano”

## ABSTRACT

La cessazione del fumo è uno dei mezzi più importanti per migliorare la prognosi dei pazienti con malattie respiratorie. La *Task Force* sulle linee guida per la cessazione del fumo nei pazienti con malattie respiratorie è stata costituita per fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per gli interventi di cessazione del fumo in pazienti respiratori.

Basandosi sulle evidenze scientifiche attualmente disponibili e sul consenso di un *panel* di esperti, sono state fornite le seguenti raccomandazioni: 1) i pazienti con malattie respiratorie hanno una maggiore e più urgente necessità di smettere di fumare rispetto alla media dei fumatori, quindi gli specialisti in malattie dell'apparato respiratorio devono avere un ruolo attivo e continuativo per tutti i fumatori, nel motivarli a smettere e nel fornirli di trattamenti che li aiutino a cessare il fumo; 2) il trattamento per la cessazione del fumo dovrebbe essere parte integrante della gestione dei pazienti con malattie respiratorie; 3) le terapie dovrebbero includere trattamenti farmacologici (es. terapia con sostituti alla nicotina, bupropione o vareniclina) in combinazione con un supporto comportamentale; 4) i medici pneumologi dovrebbero ricevere adeguata formazione per assicurarsi di avere la conoscenza, l'attitudine e gli strumenti necessari per dispensare questi interventi o per indirizzare i pazienti ad un adeguato specialista in materia; 5) benché il costo della messa in opera di queste raccomandazioni sia in parte compensato dalla riduzione nella comparsa di riacutizzazioni, etc., un *budget* dovrebbe essere destinato a permetterne l'implementazione.

Ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire le strategie ottimali di trattamenti specificamente rivolti a pazienti respiratori.

**Parole chiave:** broncopneumopatia cronica ostruttiva, linee guida, pazienti respiratori, cessazione del fumo

## INDICE

<b>Introduzione</b> .....	4
<b>Punti chiave delle raccomandazioni</b> .....	5
<b>Dipendenza da tabacco/tossicodipendenza da nicotina</b> .....	6
Fumo di tabacco .....	6
Dipendenza da tabacco .....	6
Definizione della dipendenza da tabacco .....	6
<b>Epidemiologia delle malattie respiratorie fumo-correlate</b> .....	7
Fumo di tabacco: la dimensione del problema .....	7
Tumore polmonare .....	7
BPCO .....	8
Fumo e sintomi respiratori .....	9
Fumo e funzione respiratoria .....	9
Fumo ed altre malattie respiratorie .....	10
<b>Valutazione</b> .....	11
Abitudine al fumo .....	11
Motivazione a smettere .....	11
Dipendenza .....	12
Precedenti esperienze di cessazione del fumo .....	13
Monossido di carbonio .....	13
Spirometria e cessazione del fumo .....	13
Comorbidità .....	14
<b>Caratteristiche dei pazienti respiratori che fumano</b> .....	14
Perché i pazienti respiratori sono un <i>target</i> difficile .....	14
Auto-medicazione per le comorbidità .....	15
Dipendenza .....	15
<i>Pattern</i> di inalazione del fumo .....	16
Controllo del peso .....	16
<b>Interventi psicologici e comportamentali</b> .....	16
Programmi di auto-aiuto .....	17
Consiglio breve .....	17
<i>Counselling</i> .....	17
Terapia comportamentale .....	18
Procedure per interventi psicologici e comportamentali nella cessazione del fumo .....	19
Interventi psicologici e comportamentali in pazienti con malattie respiratorie che fumano .....	19
<b>Trattamenti farmacologici per la cessazione del fumo</b> .....	20
Trattamenti di prima linea .....	20
Trattamenti di seconda linea .....	24
Nuovi farmaci .....	25
Punti chiave: farmacoterapia e disassuefazione dal fumo .....	26
<b>Altri interventi</b> .....	27
Agopuntura e laser terapia .....	27
Ipnosi .....	27
<b>La riduzione del fumo</b> .....	28
Definizione .....	28
Studi di popolazione .....	28
Studi randomizzati controllati di riduzione assistita del fumo .....	29
Riduzione del danno .....	29
Implementazione della riduzione del fumo .....	29

<b>Struttura organizzativa e formazione</b> .....	29
Identificazione sistematica dei fumatori.....	30
Attrezzatura ed organico.....	30
Formazione.....	30
Strutture sanitarie libere dal fumo.....	31
<b>Costi del tabagismo ed aspetti economici degli interventi finalizzati alla disassuefazione dal fumo di sigaretta</b> .....	31
Costo delle patologie fumo-correlate.....	31
Analisi costo-efficacia degli interventi di disassuefazione dal tabagismo.....	32
Cessazione del fumo e condizione socio-economica del paziente.....	33
Cessazione del fumo ed “elasticità al prezzo” dei fumatori di sigarette.....	33
Punti chiave.....	34
<b>Prospettive di ricerca</b> .....	34
<b>Ringraziamenti</b> .....	35
<b>Bibliografia</b> .....	36

## INTRODUZIONE

Il fumo di tabacco è un importante determinante per le malattie polmonari; esso rappresenta il maggior fattore etiologico per lo sviluppo di Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e tumore polmonare, e peggiora il controllo dell'asma (1). Queste malattie costituiscono una parte consistente dell'impatto sulla mortalità e sulla morbosità attribuibili a patologie respiratorie in Europa, ma il fumo di tabacco è strettamente correlato anche ad altre malattie respiratorie, quali la polmonite e la tubercolosi (TB). Il fumo, infine, contribuisce alla progressione di alcune malattie respiratorie più rare, quali il deficit di alfa1-antitripsina e l'istiocitosi X.

La cessazione del fumo è il più importante intervento sulla BPCO ed uno degli obiettivi fondamentali di questa *Task Force* della Società Europea Respiratoria (ERS) sulle linee guida per la cessazione del fumo nei pazienti con malattie respiratorie è di garantire che i medici pneumologi agiscano per assicurare che i pazienti con BPCO ed altre malattie respiratorie smettano di fumare.

Incoraggiare e supportare la cessazione del fumo sembra rivestire una bassa priorità per i medici pneumologi, anche se questo intervento possiede un alto rapporto costo-efficacia ed è il solo intervento in grado di ridurre il rischio di sviluppare BPCO e di rallentarne la progressione (2-4).

La cessazione del fumo dovrebbe essere parte integrante di ogni servizio di pneumologia ed ogni medico pneumologo dovrebbe avere un appropriato livello di conoscenza sulle tematiche della cessazione del fumo. La cessazione del fumo dovrebbe essere componente integrante dei programmi di riabilitazione per i pazienti con BPCO. Uno studio di riferimento, il *Lung Health Study*, ha arruolato 5887 fumatori con BPCO di grado lieve ed ha effettuato ripetuti interventi di cessazione del fumo per un periodo di 5 anni (5). Il tasso di cessazione dopo 5 anni era di circa il 35%, dato che rappresenta un incoraggiante risultato. Altri studi hanno riportato valori di cessazione nei pazienti con BPCO più bassi rispetto a quelli ottenuti nei fumatori "sani", sottolineando la presenza di maggiori ostacoli alla cessazione del fumo nei pazienti con BPCO e la necessità di maggiori sforzi per indurre questi pazienti a smettere di fumare (6-8).

Numerose linee guida per la cessazione del fumo sono state pubblicate negli anni recenti. Probabilmente le più conosciute e più largamente usate sono quelle redatte dall'Agenzia per le Politiche Sanitarie e la Ricerca Clinica Statunitense (US Agency for Health Care Policy and Research's Clinical Practice Guidelines for Treating Tobacco Use and Dependence), pubblicate nel 1996 (9) e aggiornate nel 2000 (10, 11). Queste linee guida sono basate principalmente su metanalisi di 6000 studi, che includono molti studi clinici controllati volti al trattamento del tabagismo in fumatori sani, così come in popolazioni particolari, quali le donne in gravidanza, i fumatori ricoverati, i ragazzi, gli adolescenti ed i fumatori anziani. In accordo a queste linee guida, l'*American College of Chest Physicians* ha pubblicato nel 2002 un *position paper* (12), che evidenzia le strategie chiave e le raccomandazioni per gli pneumologi.

L'ERS ha pubblicato un *position paper* sulla cessazione del fumo nel 1995 (13). L'*American Psychiatric Association* (APA) ha pubblicato linee guida nel 1996 (14), basate su metanalisi e rivolte principalmente agli psichiatri; comunque, queste linee guida possono essere utili per tutti i medici che trattano i pazienti con dipendenza da nicotina.

Poiché le linee guida esistenti per la cessazione del fumo hanno un carattere generalista, le presenti raccomandazioni sono rivolte in particolare ai pazienti con malattie respiratorie, al fine di definire comportamenti standardizzati in questo settore e di aumentare l'implementazione della cessazione del fumo in questa specifica popolazione.

A causa della mancanza di evidenze scientifiche in merito alla cessazione del fumo nei pazienti respiratori, numerose raccomandazioni individuate da questa *Task Force* non sono basate sui

risultati di studi clinici controllati, ma piuttosto sull'opinione di esperti derivante dalla pratica clinica di molti anni di lavoro nel campo della cessazione del fumo sia su fumatori sani sia su pazienti con malattie respiratorie.

Le raccomandazioni sono classificate in base alla forza dell'evidenza scientifica, secondo la seguente graduazione: A) molti studi clinici randomizzati (RCT), ben disegnati; B) alcune evidenze da RCT, ma non ottimali, per esempio a causa di differenti popolazioni in studio; C) non esistenza di RCT, ma evidenza basata su dati pubblicati o sull'opinione degli esperti.

I più importanti obiettivi di questa *Task Force ERS* sono: 1) presentare raccomandazioni per la cessazione del fumo indirizzate ai pazienti con malattie respiratorie; 2) incrementare l'implementazione dei servizi di cessazione del fumo nelle unità operative di pneumologia; e 3) stimolare la ricerca in quest'area.

Per limitare la lunghezza di questo documento, non sono stati considerati gli effetti del fumo passivo. E' stata anche omessa la trattazione delle strategie di prevenzione, che giocano un ruolo integrante per la riduzione degli effetti avversi sulla salute derivanti dalla pandemia del fumo di tabacco.

## **PUNTI CHIAVE DELLE RACCOMANDAZIONI**

I punti chiave di questo documento sono:

1. I pazienti con malattie respiratorie hanno un più grande e più urgente bisogno di smettere di fumare rispetto alla media dei fumatori. Essi dovrebbero essere incoraggiati a smettere, ma molto spesso questo è per loro più difficile (livello di evidenza B).
2. I medici pneumologi devono avere un ruolo pro-attivo e continuo nei confronti di ogni fumatore nel motivarlo a smettere, fornire il trattamento per raggiungere la cessazione, indipendentemente dalla sua durata, e affrontare le ricadute quando queste accadano. Il trattamento per la cessazione del fumo deve essere considerato parte integrante della gestione di pazienti con malattie respiratorie. Lo schema di approccio comprende i seguenti punti: a) valutazione regolare dello stato di fumatore usando metodi che possano misurare obiettivamente il fumo, quali il test per il monossido di carbonio (CO) nell'espirato, (livello di evidenza C); b) Trattamento farmacologico della dipendenza da nicotina, che comprende il bupropione e/o, quando necessario, alti dosaggi e/o l'uso prolungato di terapia sostitutiva nicotinic (NRT). Ciò può comprendere anche la combinazione di differenti forme di NRT (livello di evidenza A). La vareniclina è un farmaco promettente di seconda linea (livello di evidenza B); c) il supporto comportamentale, che dovrebbe essere intensivo, comprensivo di ripetute sedute, e fornito da personale opportunamente formato (livello di evidenza B)
3. Al fine di attuare con efficacia questo percorso, i medici pneumologi dovrebbero avere adeguate conoscenze e appropriate attitudini e capacità; questo richiede studio e formazione medica continua, che dovrebbe essere fornita secondo standard professionali e dovrebbe essere accreditata (livello di evidenza C).
4. Il costo di tale strategia sarà in parte compensato da una riduzione della presenza di riacutizzazioni etc., ma si dovranno comunque destinare finanziamenti per sostenere l'implementazione di protocolli di trattamento e per fornire farmaci e supporto comportamentale (livello di evidenza A).

5. E' importante misurare regolarmente la funzione respiratoria al fine di monitorare l'evoluzione della malattia ed utilizzare tale valutazione come strumento motivazionale (livello di evidenza C).
6. Ai fumatori non motivati a smettere dovrebbe essere offerta NRT per ridurre la quantità di tabacco fumata e come tappa intermedia verso la cessazione (livello di evidenza B).
7. I fumatori non interessati a smettere o a ridurre dovrebbero essere avvertiti che il medico affronterà nuovamente la questione in una visita successiva.

## **DIPENDENZA DA TABACCO/TOSSICODIPENDENZA DA NICOTINA**

### ***Fumo di tabacco***

Il fumo di tabacco contiene >4000 differenti costituenti, che includono sostanze tossiche quali cancerogeni (N-nitrosamine, idrocarburi aromatici), ammoniaca, ossido di azoto, acido cianidrico, CO e nicotina (1). La temperatura nella parte bruciante di una sigaretta è di circa 900°C, con una fase gassosa ed una fase particolata costituita da particelle di circa 0,2  $\mu$ m (range 0,1-1,0  $\mu$ m). I contenuti di CO e di catrame delle sigarette sono stati ridotti durante gli ultimi 10 anni, ma la determinazione della loro quantità effettuata utilizzando le macchine del fumo sottostima ampiamente i livelli di CO e catrame inalati dai fumatori (15).

### ***Dipendenza da tabacco***

La dipendenza da tabacco è un comportamento complesso, con influenze ambientali e genetiche (16). Il principale componente delle sigarette che determina dipendenza è la nicotina, benché anche fattori psicologici e abitudinari giochino un ruolo. La nicotina agisce su specifici recettori acetilcolinici ubicati nel cervello, stimolando il rilascio di dopamina che si ritiene associata agli effetti di rinforzo acuto della nicotina (17). Il fumo cronico conduce ad una *up regulation* dei recettori nicotinici.

### ***Definizione della dipendenza da tabacco***

Nel 1988, il ministro della sanità americano (US Surgeon General) elaborò un rapporto intitolato "Tossicodipendenza da nicotina" (18). Le principali conclusioni furono che le sigarette creano tossicodipendenza, che la nicotina è la componente del tabacco che causa tossicodipendenza e che la tossicodipendenza da tabacco è simile a quella da altre droghe come l'eroina e la cocaina (18). La decima Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica il fumo di tabacco all'interno del gruppo "Disordini mentali e comportamentali" come F17, Disordini mentali e comportamentali dovuti all'uso del tabacco (19). Le sottodivisioni sono: F17.0, Intossicazione acuta; F17.1, Uso dannoso; F17.2, Sindrome da dipendenza; F17.3, Condizione di astinenza; F17.8, Altri disordini mentali e comportamentali; F17.9, Disordini mentali e comportamentali non specificati, e Z72.0, Uso del tabacco (che include F17.2, Dipendenza da tabacco). La categoria F17.2, Dipendenza da tabacco, può essere definita "come un insieme di fenomeni comportamentali, cognitivi e fisiologici che si sviluppano in seguito all'uso ripetuto e che tipicamente includono un forte desiderio di fumare, la difficoltà a controllarne l'uso, la persistenza nell'uso nonostante le conseguenze dannose, un'aumentata tolleranza alla nicotina, e una condizione (fisica) di astinenza. L'APA definisce la dipendenza da fumo di tabacco come tossicodipendenza da nicotina (20).

Approssimativamente, dopo 4-12 ore dalla cessazione del fumo, i sintomi di astinenza insorgono in grado variabile. Essi includono irritabilità, ansia, nervosismo, agitazione continua, disforia (o depressione), difficoltà a concentrarsi, "desiderio impellente" di fumare, aumento dell'appetito e disturbi del sonno. I sintomi, spesso, raggiungono il loro picco durante la prima settimana, quindi si

riducono nell'arco di alcune settimane o mesi (21, 22). Il peso può aumentare di 2-3 Kg durante i primi tre mesi dalla cessazione.

Le modalità di ricaduta dopo la cessazione del fumo sono comparabili a quelle della cessazione dell'uso di alcool o di eroina: la possibilità di ricaduta è più alta durante le prime 3-6 settimane e quindi gradualmente si riduce (18).

Quindi, la dipendenza da tabacco/ la tossicodipendenza da nicotina può essere considerata come una malattia o un disordine cronico recidivante, con un tasso di cessazione atteso dopo trattamento di 15-35% dopo un anno, simile ad altri disturbi da dipendenza. Molti tentativi falliti di cessazione possono essere intrapresi prima di raggiungere l'astinenza definitiva. Comunque, anche se un fumatore riesce a smettere, la tossicodipendenza da nicotina rimane presente per molti anni come dimostrato dalle ricadute negli ex-fumatori che provano anche una sola sigaretta dopo alcuni anni dalla cessazione.

Semplificando molto, la maggior parte dei fumatori che fumano più di 10 (o 15) sigarette al giorno e fumano la loro prima sigaretta entro un'ora dal risveglio sono significativamente dipendenti dal tabacco, cioè dalla nicotina.

## **EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE FUMO-CORRELATE**

### ***Fumo di tabacco: la dimensione del problema***

Secondo la World Bank, nel 1995 si registrava nel mondo 1.1 miliardi di fumatori di età  $\geq$  ai 15 anni (il 29% di tutta la popolazione; il 47% dei maschi, il 12% delle femmine (23). Si stima che questo numero sia destinato a salire ad 1,6 miliardi nel 2025 (23). Durante il 2002-2003, la prevalenza media del fumo di sigaretta nell'Unione Europea (EU) è stata valutata del 29% (35% dei maschi e 22% delle femmine; tabella 1) (24, 25).

Il fumo di sigaretta è la causa principale di molte malattie respiratorie ed uno dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tumori di vari organi e molte altre patologie (26, 27).

Il peso delle malattie fumo correlate sulla società è enorme. E' stato valutato che nel ventesimo secolo circa 100 milioni di persone sono state uccise dal fumo di tabacco e che il numero salirà ad un miliardo nel ventunesimo secolo (28). In particolare dati recenti hanno dimostrato che nell'anno 2000 circa 4.83 milioni di morti nel mondo (il 12% della mortalità totale nel mondo stimata tra gli adulti di età  $\geq$  di 30 anni), erano attribuibili al fumo di tabacco e circa 2.43 milioni di questi in paesi industrializzati (19% della mortalità totale di adulti) (29). Le cause principale di morte da fumo di tabacco erano le malattie cardiovascolari (1.69 milioni di morti), BPCO (0.97 milioni), e cancro del polmone (0.85 milioni) (29).

Tra i 50 milioni di fumatori maschi nell'Unione Europea, ogni anno si registrano 500.000 morti attribuibili al fumo. Allo stesso tempo, tra i 35 milioni di fumatori femmine, si registrano annualmente circa 105.000 morti attribuibili all'abitudine al fumo (30). Analizzando il follow-up cinquantennale dei medici maschi inglese, Doll et al. (31) hanno concluso che i fumatori muoiono ad un età di 10 anni più giovane rispetto a quella dei non fumatori. La cessazione a 60, 50, 40, o 30 anni permette di guadagnare rispettivamente circa 3, 6, 9, o 10 anni di aspettativa di vita (31).

### ***Tumore polmonare***

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che il fumo di sigaretta è il fattore primario nel causare il tumore al polmone ed il conseguente decesso (31).

Nell'Unione Europea l'incidenza del tumore al polmone varia dall'8 al 62 per 100.000 persone, mentre la prevalenza varia dal 26 al 242 per 100.000 persone (32). In Europa, l'indice di mortalità

per tumore al polmone è aumentata del 58% tra il 1960 ed il 1988, ma è diminuita del 14% nel 1998, questo è dovuto principalmente al decrescere dell'incidenza e della mortalità nei maschi (33). Al momento, il tumore al polmone è il più importante tumore killer in Europa che incide per circa il 20% su tutte le morti da tumore (33). Comunque, Doll et al. (31) hanno riscontrato che smettere di fumare a 50 anni dimezza il rischio di morte per tumore polmonare e molte altre patologie mentre smettere all'età di 30 elimina quasi del tutto il rischio (31).

E' scientificamente dimostrato che la relazione esistente tra il fumo attivo ed il tumore polmonare è considerevole (27, 34). Sul rischio di sviluppare il tumore al polmone sembra influisca la durata nel tempo dell'abitudine al fumo attivo ed il numero di sigarette (o sigari, o pipe) fumate giornalmente (34).

Il rapporto dei rischi relativi di insorgenza del tumore polmonare tra i fumatori ed i non fumatori è di circa 15 complessivamente e circa 25 per i forti fumatori (31). Comunque, molto recentemente, lo Studio di Prevenzione per il Tumore negli USA ha dimostrato che il numero degli anni di abitudine al fumo di tabacco influisce sul rischio di tumore molto più del numero di sigarette fumate giornalmente (35).

L'età in cui si inizia a fumare è un'altra caratteristica che influisce sull'aumento del rischio di tumore polmonare (34).

Il numero di pacchetti-anni (un indice illimitato definito come numero di sigarette fumate giornalmente per gli anni di fumo attivo/20), che prende in considerazione la durata ed il quantitativo di fumo attivo, è probabilmente la variabile più accurata per la valutazione della relazione tra il fumo attivo ed il tumore al polmone.

In molti studi epidemiologici europei si è vista una tendenza all'aumento del rischio di tumore polmonare con l'aumento del numero di pacchetti-anni (36).

Smettere di fumare riduce il rischio di sviluppare il tumore al polmone rispetto a continuare a fumare: il rischio diminuisce sempre di più tanto più aumenta il periodo di astinenza dal fumo attivo. Comunque anche dopo lunghi periodi di astinenza per gli ex fumatori rimane più alto il rischio rispetto a quelli che non hanno mai fumato (27, 32).

Fino dagli anni '80 è stato riscontrato nei fumatori un certo grado di suscettibilità genetica alla malattia (34). Studi recenti sembrano indicare che, per lo sviluppo di tumore polmonare, le femmine sono più sensibili dei maschi ai cancerogeni contenuti nel fumo di tabacco (34).

### ***BPCO***

Secondo WHO nel Global Burden of Disease study, la BPCO, che nel 1990 era la sesta causa principale di morte nel mondo, è previsto si collochi al terzo posto nel 2020 (37). Nell'Unione Europea, l'indice di mortalità dovuto alla BPCO è stimato due o tre volte superiore nei maschi che nelle femmine (38).

Nell'Unione Europea, l'indice i tassi di prevalenza di BPCO clinicamente rilevante, differiscono ampiamente tra i paesi (38). Indagini condotte in Europa hanno indicato che  $\geq 4-6\%$  della popolazione adulta soffre di BPCO clinicamente rilevante, e la prevalenza aumenta nettamente con l'età (39).

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più importante per la BPCO e può anche favorire l'inizio delle riacutizzazioni (40). Da dati raccolti nei paesi Europei è emerso che diagnosi autoriferite di bronchite cronica/enfisema (41) o segni spirometrici di ostruzione al flusso aereo (42) sono più frequenti nei fumatori che nei non fumatori.

Il rischio di sviluppare BPCO può essere aumentato non solo dalla media di sigarette fumate giornalmente ma soprattutto dai pacchetti-anni accumulati (43). Inoltre uno studio spagnolo ha dimostrato che i fumatori con BPCO consumano una quantità maggiore di tabacco, hanno livelli di CO più alti nell'aria espirata ed una dipendenza di nicotina maggiore dei fumatori sani (44).

Negli ultimi anni, molti studi hanno suggerito che le femmine potrebbero essere più suscettibili agli effetti nocivi del fumo di tabacco nello sviluppare BPCO (45). Nel Copenhagen City Heart Study, la stima dell'eccesso di declino del volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV1) per pacchetto-anno era di 7.4 mL nelle fumatrici e 6.3 mL nei fumatori. Le fumatrici avevano anche un rischio maggiore di ospedalizzazione per BPCO. Simili risultati sono stati notati quando l'*outcome* era il numero di morti da BPCO. Questo fenomeno è stato spiegato con il rilievo di iperreattività delle vie aeree, più frequente e grave nelle fumatrici (45).

Inoltre, fattori genetici come mancanza di  $\alpha$ 1-antitripsina, possono facilitare lo sviluppo di BPCO. Il fumo aumenta significativamente il rischio della malattia in soggetti caratterizzati da questo pattern genetico mendeliano (46).

La cessazione dell'abitudine al fumo è il mezzo più sicuro per prevenire o diminuire l'avanzamento della BPCO (47, 48). Sembra probabile che i programmi per la cessazione del fumo determinino una riduzione significativa della mortalità dei pazienti con BPCO (49).

### ***Fumo e sintomi respiratori***

Dati raccolti da campioni di popolazione generale hanno confermato che i sintomi respiratori compaiono più frequentemente nei fumatori che nei non fumatori, sia nei maschi sia nelle femmine (41, 50). E' stato dimostrato che una storia familiare positiva per BPCO è un fattore di rischio aggiuntivo per la presenza di sintomi di bronchite (51). La cessazione del fumo attivo riduce significativamente la presenza di sintomi respiratori (52).

### ***Fumo e funzione respiratoria***

Studi longitudinali e trasversali hanno dimostrato che il fumo attivo nuoce alla funzione respiratoria (53). Fumare riduce il tasso di accrescimento del FEV1 durante l'adolescenza, riducendo così il valore massimo ottenibile di FEV1 (54). Fumare anticipa l'inizio di declino del FEV1 nei giovani adulti accorciando così la fase plateau durante la quale la funzione respiratoria rimane quasi costante (55). Inoltre, fumare accelera il declino del FEV1 nella tarda età adulta e nella vecchiaia (3, 53, 56). Questo declino sembra essere più rapido nelle donne piuttosto che negli uomini una volta che la BPCO si è insediata (57). Nello studio sulla salute del polmone (*Lung Health Study*) la media annuale di perdita del FEV1 era di circa 60 mL/anno tra coloro che continuavano a fumare al momento del follow-up di 11 anni (58). Molti studi hanno riportato una relazione dose-risposta tra il fumo e declino accelerato del FEV1 (3).

Studi longitudinali hanno dimostrato che smettendo di fumare riduce il tasso del declino del FEV1 ad un valore vicino a quello dei non fumatori (3, 59). Il FEV1 può aumentare di poco dopo la cessazione dell'abitudine al fumo ma non raggiungerà mai il livello aspettato per un fumatore (55). C'è un'evidenza contrastante per coloro che sono fumatori intermittenti cioè che smettono di fumare e poi ricominciano (così chiamati "restarters"). Si è constatato che i restarters hanno un declino più rapido nel FEV1 rispetto a coloro che continuano ed agli ex fumatori (60). Comunque i dati dal *Lung Health Study* dimostrano che coloro che avevano fatto diversi tentativi per smettere di fumare, avevano una ridotta perdita di funzione respiratoria, ad analoghe dosi cumulative di sigarette, rispetto a quelli che continuavano a fumare (61).

La riduzione del fumo, cioè dimezzando il consumo delle sigarette giornaliere per un periodo di 2 anni, e facendo nel frattempo uso di un inalatore di nicotina, non ha avuto alcun effetto sul FEV1 (62).

Il fumo attivo influisce anche su altri indici di funzione respiratoria, oltre al FEV1. E' stata osservata un'associazione tra la diminuzione della capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (DL,CO) ed il consumo cumulativo di sigarette, anche in soggetti sani (63) e il DL,CO può migliorare nei soggetti che smettono di fumare (64).

Il fumo attivo provoca un grado maggiore di iperreattività delle vie aeree. In soggetti senza sintomi respiratori cronici o BPCO la cessazione del fumo riduce la reattività delle vie aeree che viene valutata con un test di stimolazione alla metacolina. Nei pazienti con BPCO la cessazione del fumo riduce la reattività delle vie aeree alla metacolina ma non la riporta ai livelli normali (48).

### ***Fumo ed altre malattie respiratorie***

Ci sono relativamente pochi dati riguardanti la relazione esistente tra il fumo attivo e le patologie respiratorie a parte la BPCO ed il tumore del polmone. Comunque secondo evidenze scientifiche emergenti il fumo attivo può giocare un ruolo importante nel favorirne l'inizio o nell'aggravarne il corso naturale. Il fumo attivo è stato associato all'aumento della iperreattività bronchiale e del livello totale di immunoglobuline (IgE) (64). Si sa bene che i soggetti asmatici hanno un declino del FEV1 maggiore dei non asmatici; questo declino sembra essere maggiore in quelli che fumano (65, 66). Benché il ruolo del fumo attivo come fattore di rischio per l'asma resti da essere spiegato, i sintomi sono più gravi e le riacutizzazioni più frequente e gravi tra gli asmatici fumatori che tra gli asmatici non fumatori (64, 67). Il fumo attivo può alterare la risposta ai corticosteroidi riducendo così gli effetti benefici terapeutici di questi farmaci (67). Il fumo attivo aumenta anche i rischi di ospedalizzazioni connesse con l'asma e decessi per asma (65, 68).

Negli asmatici, la cessazione dell'abitudine al fumo, confrontata con l'abitudine al fumo invariata, ha migliorato la reattività dell'istamina delle vie aeree ed i sintomi respiratori dopo 4 mesi (69).

Molti studi hanno dimostrato che il fumo di sigaretta è per gli adulti un importante fattore di rischio per le polmoniti acquisite in comunità (CAP) (70). Dati spagnoli hanno stimato il rischio attribuibile di popolazione (PAR) del fumo di tabacco per lo sviluppo di CAP al 32,4% (95% intervallo di confidenza (CI) 14.8-50.1). E' stato trovato un rischio aumentato di CAP per l'incremento nella durata dell'abitudine al fumo, per un numero di sigarette fumate al giorno superiore alla media e per un maggiore consumo cumulativo di sigarette (71). In aggiunta, la mortalità da CAP è correlata al numero di sigarette consumate in maniera dose-risposta (68).

Il fumo di sigaretta corrente è il fattore di rischio più importante per la malattia invasiva da pneumococco tra gli adulti sani, con un PAR del 51%. E' stata individuata una relazione dose-risposta tra questa malattia ed il numero di sigarette fumate al giorno e pacchetti-anni (72, 73). E' stato provato che il fumo attivo favorisce i sintomi iniziali della TB polmonare principalmente nei paesi in via di sviluppo (73, 74), ed aumenta anche il rischio di morte da TB (68).

Uno studio caso-controllo multicentrico ha dimostrato che i fumatori attuali (odds ratio (OR) 1.9, 95% CI 1.3-2.9) ed ex 2.3, 1.3-3.8) presentano un rischio maggiore di sviluppare fibrosi polmonare idiopatica (75). Gli studi epidemiologici non hanno ancora chiarito l'influenza dell'abitudine al fumo sulla storia naturale della malattia. Comunque un'anamnesi positiva dell'abitudine al fumo insieme con stadio patologico avanzato, sesso maschile ed età avanzata, è stata riscontrata essere un importante fattore di rischio per la mortalità a lungo termine da patologia interstiziale del polmone (76).

Con riferimento alla comparsa del pneumotorace, la letteratura scientifica ha dimostrato che il rischio di sviluppare questa malattia negli uomini fumatori sani è del 12%. Nei maschi non fumatori

il rischio è 0.1%. Questa tendenza è presente nelle donne fumatrici “sane” ma in misura inferiore (77).

## **VALUTAZIONE**

La valutazione del fumatore è importante per definire quale tipo di trattamento sia necessario. A tal fine, è importante capire la motivazione che spinge il paziente a smettere di fumare, il suo grado di dipendenza da nicotina e qualsiasi altra condizione di comorbidità che possa interagire con la cessazione del fumo. La misura immediata del CO nell'aria espirata è un'altra determinazione che può aiutare molto per aumentare la motivazione e per testare i miglioramenti durante il percorso.

### ***Abitudine al fumo***

Di solito è sufficiente una domanda diretta. Se il paziente dichiara di essere un non fumatore, ma il sanitario è incerto, il CO espirato, la cotinina salivare, urinaria o plasmatica e l'esame delle dita e del respiro del paziente possono fornire informazioni oggettivamente valutabili. L'abitudine al fumo dovrebbe essere annotata con evidenza nella cartella del paziente, incluso il tipo di tabacco usato (sigarette, sigari o pipa) e la quantità fumata comprensiva di pacchetti-anni.

### ***Motivazione a smettere***

La determinazione o la forte motivazione a smettere sembrano essere cruciali per il successo nella cessazione del fumo. Non ci sono misure efficaci e validate per valutare il grado di motivazione. Comunque un semplice strumento per stabilire la volontà del paziente a smettere può essere chiedergli di graduare, su una scala a 10 punti, in base alla domanda “Quanto importante è per lei smettere di fumare?”. Il medico può aiutare il paziente mostrandogli un modello di scala con il punteggio di 10 che rappresenta “estremamente importante” e di 0 che rappresenta “nessuna importanza”.

Nella realtà clinica è utile anche avere un'idea della percezione di auto-efficacia. Può essere informativo chiedere: “Se dovesse decidere di smettere di fumare, quanto è sicuro che riuscirebbe a farlo?”, valendo 10 punti la risposta “Sicuramente certo che potrei riuscire” e 0 “Sicuramente certo che fallirei” (78).

Se il paziente è pronto a smettere dovrebbe riportare punteggi elevati in entrambe le variabili. Se la motivazione è alta, ma l'autostima è bassa, il trattamento ed il supporto sono critici per il successo. Se l'autostima è alta, ma la volontà a provare è bassa, è cruciale un intervento di tipo educativo. Se entrambi i punteggi sono alti, può essere fissata immediatamente una data di cessazione. Se entrambi i punteggi sono bassi, allora la motivazione e l'autostima devono essere stimolate.

La maggior parte dei medici pneumologi ha troppo poco tempo da dedicare ai propri pazienti, spesso solo pochi minuti per ognuno di loro. Al fine di massimizzare il limitato tempo disponibile, il medico sente la necessità di usare questo tempo per comunicare informazioni importanti per il paziente, spesso in modo autoritario, ed unidirezionale. Questo stile è generalmente anche il modo più efficace per trasferire informazioni quando il tempo è limitato. Ma qual è il sistema migliore se l'obiettivo è di cambiare attitudini? In questo caso (aumentare la determinazione e la motivazione a cambiare l'abitudine al fumo), questa strategia potrebbe non essere ideale. L'atteggiamento verso il fumo può essere più difficile da cambiare che, per esempio, l'imparare ad evitare allergeni. Così è necessaria una strategia diversa, in particolare perché i pazienti respiratori non si rivolgono di solito al medico per chiedere, in prima istanza, un aiuto per smettere di fumare. Sfortunatamente, una situazione frequente è che al paziente sia già stato consigliato di smettere molte volte da parte del medico stesso, o da altri colleghi, e che abbia ripetutamente fallito nei suoi tentativi. Questi ripetuti fallimenti possono aver indebolito l'auto-stima e la fiducia in se stesso tanto che, per ottenere un favorevole bilanciamento tra attitudine e comportamento, essi arrivino a dire che non hanno più

intenzione di smettere. Questo può essere visto come un adeguamento alla realtà: “Perché provare ancora se fallisco sempre?”.

Al fine di aiutare questi fumatori, il medico deve stabilire una buona relazione con essi. Normalmente, il paziente si aspetta che gli venga detto di smettere in modo diretto e chiaro, ma questa modalità può imbarazzarlo, e talvolta tacitamente, se non apertamente, renderlo aggressivo e sulle difensive. Pertanto, si richiede un approccio secondo il quale il fumo possa essere discusso in modo non minaccioso, rispettoso ed empatico.

### **Dipendenza**

La larga maggioranza di fumatori fuma per gli effetti della nicotina e la maggior parte sono dipendenti dalla nicotina rilasciata dalle sigarette. Il livello di dipendenza è molto variabile. In passato, il numero di sigarette fumate al giorno è servito come l'unica misura di dipendenza. Tuttavia, la ricerca scientifica ha dimostrato che il numero di sigarette da solo non è una misura ottimale di dipendenza da nicotina (79).

Misure biochimiche come i livelli di nicotina e del suo principale metabolita, la cotinina, sono stati più recentemente usati come indicatori di dipendenza. Tuttavia, poiché la nicotina ha una breve emivita, di circa 2 ore, le sue concentrazioni sono dipendenti dal momento del giorno e da quanto è stata fumata l'ultima sigaretta. E' più spesso consigliato l'uso della cotinina, che possiede una emivita di 15-20 ore. Entrambe possono essere misurate nel plasma, nella saliva e nelle urine. Una concentrazione di cotinina plasmatica  $<15 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  è considerata il livello del non fumatore, ma la maggioranza dei fumatori non esposti al fumo passivo ha concentrazioni da non determinabile a  $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Il livello medio dei fumatori è intorno a  $200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , ma può raggiungere  $1.000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  (80). Numerosi laboratori possono misurare la cotinina plasmatica la cui determinazione potrebbe facilmente essere approntata in molti ospedali.

Un'indicazione del grado di dipendenza può essere ottenuta anche usando questionari. Il Test di Fagerström per la Dipendenza da Nicotina (Fagerström Test for Nicotine Dependence-FTND) è un breve questionario (6 domande) largamente usato e validato (81). FTND può essere compilato tramite intervistatore così come può essere auto-somministrato (tabella 2). Il punteggio ottenuto è compreso tra 0 e 10 e il suo valore medio in campioni rappresentativi di fumatori è abitualmente di 3-4 punti. Le due domande più importanti sono l'ora della prima sigaretta del mattino e il numero di sigarette fumate al giorno. Queste due domande forniscono quasi tutte le informazioni derivabili dall'intero questionario. Se il tempo a disposizione è molto limitato, l'ora della prima sigaretta può essere usata come *proxi* (79). Un altro forte indicatore di dipendenza, anche se relativamente infrequente, è il fumo notturno. Questi fumatori hanno, in genere, punteggi molto alti di FTND. Più alto è il punteggio, più forte è la dipendenza ed è più difficile smettere. Il punteggio di FTND predice anche la gravità dei sintomi di astinenza e la necessità di un trattamento farmacologico (82, 83) ed è correlato alla determinazione genetica di specifici recettori nicotinici (84). Nella tabella 2, i fumatori sono caratterizzati approssimativamente in rapporto alla gravità della dipendenza.

Nella ICD-10 (19), sette criteri (il desiderio impellente di fumare, la difficoltà a controllare la quantità di fumo, l'uso continuativo nonostante le dannose conseguenze per la salute, la priorità rispetto ad altre attività, l'aumentata tolleranza, l'astinenza fisica) sono utilizzati per diagnosticare la dipendenza da tabacco. Sono necessari tre dei sette criteri per porre la diagnosi. Con questo sistema, la dipendenza da tabacco può essere definita solo qualitativamente. Alcuni studi sono stati condotti nel tentativo di utilizzare la presenza dei sintomi di astinenza secondo una scala quantitativa (85), ma non esistono criteri standardizzati a questo scopo.

### ***Precedenti esperienze di cessazione del fumo***

Può essere molto utile indagare sui precedenti tentativi di cessazione; per esempio, indagando sul più lungo periodo senza fumo, sulle difficoltà incontrate e sui sintomi di astinenza, sui metodi utilizzati come aiuto, quale è stato l'evento che ha stimolato la ricaduta e se e quali benefici si sono sperimentati durante l'astinenza. Tutto ciò può dare un'idea delle difficoltà che intercorreranno e fornire l'opportunità per gestirle meglio.

### ***Monossido di carbonio***

Il fumo di sigaretta comporta l'assorbimento di molte sostanze tossiche. Il CO è una di queste e può essere facilmente monitorato. La determinazione del CO può essere vista come un indicatore del consumo di fumo complessivo. La concentrazione di CO può essere facilmente ottenuta chiedendo al fumatore di espirare dentro un analizzatore di CO. L'unità di misura è il CO in ppm, che può essere facilmente convertito nel livello di carbossiemoglobina (COHb) corrispondente. In assenza di una analizzatore di CO espirato, COHb può essere misurata dall'analisi di un campione di sangue. Dimostrare "l'effetto CO" nei fumatori è di grande valore motivazionale. La procedura raccomandata è che l'operatore per primo espiri nello strumento, mostrando la concentrazione normale di 1-3 ppm. Successivamente il fumatore soffierà a sua volta nello strumento nel quale immediatamente e inevitabilmente egli/ella leggerà valori molto più alti di 10-20 ppm (2-5% di COHb). In condizioni ambientali normali, il valore di un non fumatore non dovrebbe eccedere 4 ppm.

L'emivita del CO è circa 4 ore, ma esso è in parte esercizio-dipendente. Le letture effettuate al mattino sono quindi più basse di quelle pomeridiane (86). Entro 1-2 giorni dall'ultima sigaretta, il livello di CO ritorna nella norma. Vedere questa rapida normalizzazione è molto incoraggiante per il soggetto. Dopo la normalizzazione il livello di CO può essere usato per monitorare il progresso durante il follow-up. Un valore anomalo di CO può essere usato per informare il fumatore sui meccanismi con cui il fumo, ed in particolare il CO, contribuiscono allo sviluppo delle malattie cardiovascolari.

Se l'obiettivo è la riduzione del fumo, piuttosto che la cessazione, il monitoraggio del CO è essenziale. Il numero di sigarette fumate può essere ridotto, ma spesso il fumatore compensa la potenziale riduzione nell'assunzione di nicotina inalando più profondamente dalle sigarette residue, riducendo il possibile beneficio derivato dal fumare un numero minore di sigarette. La misura del CO, preferibilmente effettuata nel pomeriggio, è anch'essa un indicatore di dipendenza. Poiché c'è una relativamente piccola variazione nella emissione di CO dalle differenti marche di sigarette (diversamente da quanto è stampato sui pacchetti) le differenze ottenute possono essere in gran parte attribuibili alla diversa "ricerca" di nicotina ed alla dipendenza. I pazienti BPCO hanno valori più elevati di CO espirato. Non è chiaro se questo sia il risultato di differenze nell'emivita del CO, della produzione di CO conseguente all'infiammazione, di altri fattori intrinseci o semplicemente dall'intensità del fumo, ma l'intensità del fumo e i differenti pattern respiratori appaiono essere le più probabili spiegazioni dei più alti valori di CO nei pazienti con BPCO (87).

### ***Spirometria e cessazione del fumo***

Le prove di funzione respiratoria sono fortemente raccomandate nel corso della valutazione basale dei fumatori provenienti dalla popolazione generale. L'obiettivo è di individuare malattie respiratorie nei fumatori suscettibili (88-91) e di aumentare il tasso di cessazione, come conseguenza di un rinforzo della motivazione a smettere causata dalla dimostrazione oggettiva di un danno polmonare (92).

I pazienti respiratori probabilmente minimizzano la loro percezione del rischio di malattia e le prove di funzione respiratoria possono essere per il sanitario un mezzo per dimostrare oggettivamente gli effetti del fumo, a livello individuale.

E' stata fatta una revisione dell'evidenza che la misurazione di un rischio biologico possa avere un effetto sul fumo futuro (93). Poiché sono stati usati solo otto studi, che hanno fornito dati insufficienti, non è stato possibile trarre alcuna conclusione certa. Usare la misurazione del CO, testare la funzione polmonare, il rischio genetico di cancro al polmone o la ultrasonografia delle arterie carotidi e femorali, sia separatamente che in combinazione, non sembrerebbe avere effetto sul tasso di astinenza. Tuttavia, la spirometria è consigliata durante la valutazione basale dei fumatori provenienti dalla popolazione generale, al fine di identificare la presenza di malattie polmonari in fumatori suscettibili.

### ***Comorbidità***

Fumare può essere visto come un modo per affrontare lo stress giornaliero e situazioni di disagio. E' stato osservato che nei forti fumatori esiste un'aggregazione di problemi clinici e subclinici come schizofrenia, deficit di attenzione, disordini da iperattività, dipendenza ed abuso di altre droghe. Comunque, il più studiato e rilevante disordine psichiatrico associato al fumo è la depressione (94). Una storia di depressione e fumo spesso vanno insieme e possono condividere meccanismi genetici (95) e se un fumatore presenta anche una storia di depressione sarà per lui più difficile smettere di fumare (96). Depressione e ansia sono molto comuni in pazienti con malattie respiratorie, particolarmente quelli affetti da BPCO (97). Al fine di capire meglio e trattare pazienti depressi si raccomanda al medico di porre queste due domande: 1) durante gli ultimi mesi si è sentito preoccupato, depresso, o senza speranza?; 2) durante gli ultimi mesi è stato spesso preoccupato di avere scarso interesse o scarso piacere nel fare le cose? Rispondere "sì" ad entrambe le domande è segno di forte depressione (98).

Per valutare la depressione può essere usata anche una sola domanda ("si è spesso sentito giù durante le ultime due settimane?"), che si è dimostrata essere valida (99). Circa il 25% delle ricadute nell'abitudine al fumo è causato dalla depressione (84). Questi pazienti che hanno una precedente storia di depressione, o hanno avuto depressione in altri tentativi di smettere di fumare, hanno più probabilità di soffrirne nuovamente ad un nuovo tentativo. E' più comune soffrire per malumore che per reale depressione. Queste situazioni si presentano generalmente tra la quarta e la settima settimana di astinenza, ma consigli e incoraggiamento sono di solito sufficienti a risolverle. Talvolta sono però necessari l'uso di un adeguato trattamento e l'intervento di uno specialista (79, 84).

### **CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI RESPIRATORI CHE FUMANO**

Le persone fumano per molti differenti motivi. Alcuni fumano per conformarsi ad un comportamento predominante mentre altri sono i soli a fumare nel loro ambiente sociale. Alcuni possono fumare per lo stesso motivo per cui si beve alcool, per trarne un effetto positivo, mentre altri sono intrappolati nel loro comportamento e presentano sintomi d'astinenza se cercano di smettere. In questa sezione saranno considerati i pazienti con problemi respiratori, in modo particolare quelli affetti da BPCO, che può influenzare il loro comportamento.

### ***Perché i pazienti respiratori sono un target difficile***

La più comune e forte motivazione per smettere di fumare è la salute. Quando i fumatori invecchiano, la motivazione per smettere cresce o almeno si manifesta in diversi tentativi (100). I fumatori con malattie respiratorie sembrano più motivati a smettere di fumare rispetto agli altri (8), in modo particolare se credono che il fumo sia la causa dei loro sintomi respiratori (101). Alcuni fumatori hanno successo nello smettere di fumare e questi escono dalla popolazione dei fumatori,

ma la maggior parte fallisce. Quando i sintomi peggiorano, questi provano a smettere di nuovo. Coloro che falliscono sono quelli che avranno più difficoltà a smettere, per varie ragioni di cui parleremo dopo. E' probabile che, in alcuni momenti, durante lo sviluppo dei sintomi respiratori, sia stato dato un consiglio a smettere da parte del Medico di Medicina Generale (MMG), forse ripetutamente, e che quindi il processo di selezione continui con molti più fumatori recalcitranti che rimangono nella popolazione. E' anche possibile che alcuni pazienti respiratori ad un certo punto si dimostrino insofferenti al consiglio di smettere, soprattutto se le stesse procedure e trattamenti sono suggeriti ripetutamente. Da questa ipotesi di selezione deriva che più grave è la malattia polmonare più difficile è smettere di fumare. Per esempio, in uno stadio avanzato della BPCO la qualità della vita è bassa ed i pazienti fumatori considerano le sigarette una delle poche cose che possano migliorare la qualità della vita.

### ***Auto-medicazione per le comorbidità***

Un altro fattore che può contribuire alle difficoltà nell'affrontare pazienti respiratori che fumano è la relativamente alta prevalenza di depressione o cattivo umore (102, 103). La depressione è indipendentemente associata al fumare e al fallimento nello smettere (104, 105). La depressione è anche uno dei pochi sintomi di astinenza che predicono la ricaduta al fumo (106, 107). Ci sono alcune prove che dimostrano che il livello di ansia, che spesso è parte della depressione, è più alto in fumatori affetti da BPCO (108). E' stato anche suggerito che questi pazienti soffrono di alexithymia o mancanza di emozioni (109). Essi sono caratterizzati, sorprendentemente, come viventi in una camicia di forza emozionale ed è stato proposto che i pazienti con BPCO più grave non possono più essere arrabbiati, depressi o scontenti, perché ogni cambiamento importante di umore può indurre a sintomi di stress e qualche volta ad uno scompenso fisiologico (110). In questa situazione fumare può aiutare come una sorta di auto-medicazione che controlla l'ansia e le emozioni: ricadere dopo un tentativo di smettere di fumare può essere un modo per sfuggire ad uno stato di depressione e ansia. In un interessante studio, Wagena et al. (97) hanno studiato l'associazione tra depressione e BPCO/asma. E' stato condotto uno studio prospettico su lavoratori nel quale la BPCO/asma e la depressione sono stati autovalutati da un questionario. E' stato trovato che il 10% dei lavoratori non fumatori con BPCO/asma sono depressi, mentre il 29% dei fumatori si autodefinisce depresso. Nel gruppo BPCO/asma la presenza di depressione è il doppio rispetto al gruppo di controllo di fumatori con altri disturbi cronici (malattie di cuore e reumatiche) ed il quadruplo rispetto ai fumatori sani.

### ***Dipendenza***

Ci sono sufficienti evidenze che il grado di dipendenza misurato dal FTND (81) predica il risultato dei tentativi di smettere di fumare, particolarmente in assenza di trattamento farmacologico (82). Con un appropriato trattamento farmacologico, il peso eccessivo dell'alta dipendenza può essere parzialmente alleviato.

L'evidenza che i pazienti respiratori fumatori, e particolarmente quelli affetti da BPCO, abbiano più alta dipendenza al tabacco è relativamente forte e consistente. I fumatori con BPCO hanno un alto punteggio nell'FTND rispetto alla media dei fumatori (111, 112). Lo stesso è stato trovato nei pazienti con cancro al polmone (113, 114). In Spagna è stata studiata una campione rappresentativo della popolazione che ha mostrato che i fumatori con BPCO erano più dipendenti alla nicotina rispetto ai fumatori sani (punteggi FTND 4,7 vs 3,2, rispettivamente;  $p < 0.001$ ). Lo stesso studio ha trovato che solo il 10% dei fumatori sani aveva alta dipendenza, mentre il 28% dei fumatori con BPCO era altamente dipendente. Inoltre, quasi il 60% dei fumatori sani aveva bassa dipendenza, rispetto a solo un terzo dei fumatori con BPCO (87). Ogni punto addizionale nel FTND è stato significativamente associato ad un aumento dell'11% in più di sviluppare BPCO (115). E' abbastanza plausibile che coloro che hanno un'alta dipendenza, come indicato da un più elevato consumo di sigarette e/o da più elevate concentrazioni di cotinina e di CO, abbiano una maggiore

probabilità di ammalarsi a causa del fumo. Nello studio spagnolo (87), i fumatori con BPCO avevano più alta concentrazione di CO nell'aria respirata rispetto ai fumatori sani (19,7 vs 15,4, rispettivamente;  $p < 0.0001$ ). Questa alta dipendenza contribuisce all'aumento del rischio di malattie respiratorie e rende anche più difficile smettere selezionando ulteriormente un "nocciolo duro" di fumatori altamente dipendenti.

### ***Pattern di inalazione del fumo***

I fumatori con BPCO tendono ad inalare più profondamente e rapidamente rispetto ai fumatori sani (111, 116). Mentre i fumatori in genere tendono a inalare fumo in 2 "stadi", prima aspirando il fumo in bocca e nelle vie respiratorie superiori quindi inalandolo nei polmoni, i fumatori con BPCO sembrano inalare il fumo direttamente nei polmoni. Questo metodo espone i polmoni al fumo con più alta temperatura. E' anche possibile che un aumento nella deposizione delle particelle possa derivare da alterazioni fisiologiche caratteristiche della BPCO (117). Il rimodellamento delle vie piccole vie aeree che conduce all'ostruzione e ad un incremento nella resistenza delle vie aeree è la principale componente della limitazione al flusso aereo. Questo significa che lo svuotamento è incompleto durante la respirazione a volume corrente ed il volume polmonare non ritorna al suo naturale punto di equilibrio conseguentemente si verifica l'intrappolamento d'aria. Si può ipotizzare che con l'aumento della severità dell'ostruzione al flusso aereo, la deposizione delle particelle del fumo può aumentare ulteriormente e accelerare il declino della limitazione al flusso espiratorio.

### ***Controllo del peso***

Controllare il peso corporeo è un importante elemento per i pazienti respiratori (118, 119). Un basso indice di massa corporea (BMI) è un problema per molti pazienti all'ultimo stadio di BPCO ed è associato con una peggiore prognosi. Per questo gruppo di pazienti, l'incremento di peso di 4-5 kg, tipicamente osservato durante il primo anno dopo aver smesso di fumare, potrebbe essere un vantaggio. Teoricamente, questo può anche essere un beneficio nei pazienti con cancro al polmone che hanno perdita di appetito. Sebbene molte donne abbiano paura di prendere peso dopo aver smesso, la prevenzione dell'incremento di peso post-cessazione non aumenta il tasso di successo. Per pazienti con BPCO con alto BMI, il vantaggio dello smettere di fumare per il mantenimento della funzione polmonare è più importante degli effetti avversi dati dall'assunzione di peso. Poiché approssimativamente un terzo dell'aumento di peso post-cessazione è dovuto ad una riduzione del metabolismo basale e due terzi ad un aumento dell'importo calorico (120), le restrizioni alimentari possono essere applicate 2-3 mesi dopo la data di stop del fumo, evitando quindi ulteriori difficoltà durante la prima fase del processo di cessazione. Il consiglio di aumentare l'esercizio fisico è anche importante per prevenire l'aumento di peso dopo aver smesso.

## **INTERVENTI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI**

Questa parte si concentra sugli interventi psicologici e comportamentali e sulla loro relativa efficacia per la cessazione del fumo. Si conclude discutendo l'applicazione di questi interventi per i fumatori con BPCO. Tre interventi possono essere considerati come strategie psicologiche e comportamentali per facilitare la cessazione del fumo di tabacco: interventi di auto-aiuto, breve consiglio e *counselling*.

I tassi di astinenza o di successo sono riportati come: 1) tassi di cessazione totale (prolungata), es. non fumare (nemmeno una sola sigaretta) di solito dalla data di cessazione (con un periodo di tolleranza di 1 o 2 settimane) fino al termine di 6 mesi o un anno; e 2) i tassi di prevalenza puntuale di cessazione es. soggetti che non hanno fumato durante le ultime 24 ore o una settimana come stabilito. I tassi di prevalenza puntuale sono di solito un po' più alti di quelli dell'astinenza continuativa, ma questi ultimi riflettono più accuratamente il tasso di astinenza a lungo termine.

### ***Programmi di auto-aiuto***

L'auto-aiuto si definisce quel programma strutturato per i fumatori che cercano di interrompere completamente l'abitudine al fumo senza una terapia intensiva. Una revisione della letteratura sull'efficacia del materiale relativo all'auto-aiuto per la cessazione del fumo rivela l'efficacia dei materiali individualizzati (121-124). Secondo questi dati, i materiali personalizzati per l'auto-aiuto possono essere consigliati per la cessazione del fumo (livello di evidenza A).

### ***Consiglio breve***

Il consiglio breve dato da medici o infermieri può essere definito come un mezzo di routine per procurare ai fumatori alcune informazioni che possano aiutarli a smettere di fumare ed aumentare le motivazioni per tentare la cessazione. Le revisioni di efficacia del consiglio breve dato da medici o infermieri (125, 126) suggeriscono che questo se è dato dal medico ha un effetto significativo, benché piccolo. È stato dimostrato un piccolo ma significativo incremento nella probabilità di cessazione (OR 1.69, 95% CI 1.45-1.98) (125). Questo equivale ad una differenza assoluta nel tasso di cessazione di circa 2,5% nei fumatori che hanno ricevuto il consiglio medico rispetto a coloro che non lo hanno ricevuto. Pertanto, se viene dato il consiglio breve a 50 pazienti, ci sarà un ex fumatore aggiuntivo dopo 6-12 mesi. Un confronto degli studi sulla cessazione del fumo effettuato dalla British Thoracic Society (BTS) ha dimostrato che il consiglio breve agisce effettivamente nei fumatori con BPCO (127).

L'aumento del numero delle sedute di consiglio breve, non incrementa significativamente l'efficacia (128). Il consiglio di smettere di fumare dato dagli infermieri migliora la cessazione del 1% paragonandola ai gruppi di controllo (126). Secondo questi dati può essere raccomandato che siano i medici a dare ai fumatori il consiglio breve sulla cessazione del fumo, anche ai pazienti respiratori. Gli infermieri dovrebbero fare la stessa cosa (livello di evidenza A). Tuttavia, per la maggioranza dei pazienti polmonari non è sufficiente il consiglio breve ed è richiesto un intervento molto più intensivo. Comunque, sono principalmente i fumatori leggeri a rispondere al consiglio breve.

### ***Counselling***

Ci sono tre tipi di *counselling* (individuale, di gruppo e telefonico) che variano secondo il modo di procurare la terapia ed il tempo impiegato.

#### ***Counselling individuale***

Il *counselling* individuale è definito un incontro faccia a faccia tra un paziente ed un consulente esperto nella cessazione dell'abitudine al fumo. Secondo la più recente revisione c'è sufficiente evidenza per supportare il *counselling* individuale nella cessazione dell'abitudine al fumo: sono necessari 25 pazienti da sottoporre a *counselling* individuale per ottenere un ex fumatore aggiuntivo (128). C'è una forte relazione dose-risposta tra la lunghezza della sessione del contatto personale ed il successo del trattamento. Interventi intensivi sono più efficaci di interventi meno intensivi (livello di evidenza A). L'evidenza suggerisce anche una relazione dose-risposta tra il numero delle sessioni e l'efficacia del trattamento, cioè i trattamenti che durano più di 8 sessioni sono significativamente più efficaci degli interventi che durano fino a tre sessioni.

In conclusione il *counselling* individuale è efficace nell'aiutare i pazienti ad interrompere l'abitudine al fumo (livello di evidenza A).

#### ***Counselling di gruppo***

La terapia di gruppo offre agli individui l'opportunità di imparare le tecniche comportamentali per la cessazione dell'abitudine al fumo e provvedere a sostenersi reciprocamente. Questo tipo di sostegno permette a più persone di essere trattate da un terapeuta e può avere un migliore rapporto costo-efficacia rispetto al *counselling* individuale.

Per aiutare le persone che vogliono interrompere l'abitudine al fumo, la terapia di gruppo è migliore del non avere alcun intervento di aiuto (OR 2.17; 95% CI 1.37-3.45) e meglio della terapia di auto-aiuto (2.04, 1.60-2.60). C'è un'evidenza insufficiente sul fatto che la terapia di gruppo sia più efficace, o abbia un miglior rapporto costo-efficacia rispetto al *counselling* individuale intensivo (129). Comunque diversi studi placebo-controllati con terapia di gruppo e NRT mostrano tassi di cessazione relativamente alti (circa 30%) mantenuti per un anno utilizzando NRT combinato con la terapia di gruppo (129). Non c'è evidenza sull'efficacia della terapia di gruppo nei pazienti con problemi respiratori.

Si può trarre la seguente conclusione: il *counselling* di gruppo è efficace per la cessazione dell'abitudine al fumo (livello di evidenza A). Non è chiaro se il *counselling* di gruppo è più o meno efficace del *counselling* individuale (livello di evidenza A).

#### *Counselling telefonico*

Il *counselling* telefonico può potenzialmente integrare gli interventi faccia a faccia o sostituire il contatto faccia a faccia come un'aggiunta agli interventi di auto-aiuto. Può anche essere scelto al momento giusto per portare al massimo il livello di aiuto in vicinanza della data di cessazione pianificata ed anche programmato in risposta alle necessità del ricevente. Il *counselling* telefonico può essere pro-attivo o reattivo (130). Nell'approccio pro-attivo, il terapeuta inizia le telefonate dando al fumatore supporto per fare un tentativo di cessazione (OR 1.41, 95% CI 1.27-1.57). Il *counselling* reattivo avviene attraverso linee telefoniche dedicate che rispondono alle chiamate dei fumatori (1.33, 1.21-1.47) (131).

L'analisi dell'ultima revisione sistematica ed altri trial hanno evidenziato che il *counselling* telefonico pro-attivo aveva una maggiore efficacia rispetto ai materiali standard di auto-aiuto. Tuttavia il *counselling* telefonico in aggiunta alla farmacoterapia o in aggiunta all'intervento faccia a faccia senza farmacoterapia, non migliora il risultato di tali interventi nei fumatori sani. [131-133].

Le conclusioni suggeriscono che il *counselling* telefonico pro-attivo è efficace se confrontato con altri interventi minimali (livello di evidenza A).

#### **Terapia comportamentale**

Un trattamento completo dovrebbe rivolgersi anche a quella parte comportamentale e psicologica della dipendenza da tabacco. Qualche aspetto della terapia comportamentale, qualche volta riferito anche come *counselling*, è quindi importante in un approccio ottimale del trattamento.

#### *Terapia aversiva*

La terapia aversiva unisce qualche stimolo spiacevole allo stimolo di piacere che si ottiene fumando una sigaretta. Il procedimento più frequentemente esaminato è stato quello di fumare velocemente, il che ha come conseguenza la nausea. Benché l'ultima revisione sistematica di Cochrane abbia provato che fumare velocemente potrebbe essere efficace, l'unico studio che risponda ai criteri correnti per l'adeguatezza metodologica ha prodotto un trend non significativo (134). I risultati suggeriscono che non c'è evidenza insufficiente per supportare l'uso del fumo aversivo per riuscire a smettere di fumare.

#### *Terapia dell'esercizio fisico*

Gli argomenti per l'utilizzo dello sforzo nella cessazione del fumo sono supportati dall'evidenza che dimostra che l'esercizio fisico ha un effetto moderante su molte delle variabili negativamente affette dalla sospensione dell'assunzione di nicotina. E' evidente anche che l'esercizio fisico può avere un effetto positivo sui fattori che possono proteggere contro la ripresa dell'abitudine al fumo (135-138).

Comunque la più recente revisione sistematica suggerisce che non c'è sufficiente evidenza per supportare l'esercizio fisico per la cessazione del fumo (139).

### ***Procedure per interventi psicologici e comportamentali nella cessazione del fumo***

Una parte cruciale del programma per aiutare i fumatori a smettere è quello di stabilire visite programmate dopo la data della cessazione. Ci sono diversi tipi di piani. I medici devono riconoscere che l'aumento del numero delle visite fino a 8 può aumentare la percentuale di successo. Il seguente programma di visite può essere raccomandato: settimane 1, 2, 4, 8 e 12, e 6 e 12 mesi dopo la data di cessazione. Dovrebbero essere tenute di conto alcune considerazioni allo scopo di procurare al fumatore il migliore aiuto durante il periodo di *follow-up*.

A volte, gli ex-fumatori sentono la necessità fumare di nuovo anche oltre i primi giorni dopo la cessazione. Questa sensazione turba molto il fumatore e può condurre alla ripresa dell'abitudine al fumo. I fumatori dovrebbero essere informati che tali sensazioni sono comuni e dovrebbero essere incoraggiati a riflettere sulla loro motivazione a smettere di fumare. Mettere in pratica attività gratificanti durante questa fase può essere molto utile per alleviare questa sensazione (9).

Qualche volta i fumatori in astinenza possono soffrire di sintomi di astinenza per lunghi periodi. I terapisti dovrebbero capire che è cruciale spiegare ai pazienti l'evoluzione dei diversi sintomi. I fumatori devono capire i sintomi, la durata, l'intensità e l'evoluzione, poiché questa conoscenza li aiuta a mantenere l'astinenza. Inoltre, i medici dovrebbero considerare di estendere l'uso di farmacoterapia oltre il periodo di trattamento raccomandato o usare una combinazione di diversi tipi di trattamento farmacologico. Alternativamente, dovrebbero essere prese in considerazione dosi più elevate di NRT per alleviare la sindrome di astinenza. Non c'è prova che queste procedure aumentino i rischi per la salute (140, 141).

In situazioni speciali (occasioni sociali, mangiare e bere, incontrare amici, ecc.), i fumatori si possono sentire talmente sicuri di sé da provare a fumare solo una sigaretta. Spesso questa "sigaretta innocente" può immediatamente portare a riprendere di nuovo l'abitudine al fumo. I medici devono spiegare chiaramente al paziente che iniziare a fumare, anche una sola tirata, aumenterà il bisogno di fumare, renderà la cessazione più difficile e metterà il paziente ad alto rischio di ricaduta (9). I fumatori dovrebbero sapere che anche una debolezza isolata conduce di solito ad una ricaduta.

Deve essere considerato un insuccesso del programma di cessazione se il fumatore continua a fumare giornalmente per 2-3 settimane dopo aver ricevuto un trattamento adeguato per la dipendenza considerati. L'approccio al trattamento di questi pazienti potrebbe essere il seguente: 1) il medico dovrebbe congratularsi con il fumatore per aver fatto un serio tentativo di cessazione dell'abitudine al fumo. Dovrebbe spiegare al fumatore che, nonostante abbia fallito, egli/ella ha imparato le astuzie che possono essere usate in altri tentativi. Maggiori i tentativi fatti, più alta la possibilità di successo. I medici devono incoraggiare i fumatori che hanno fallito a prendere un altro appuntamento entro 2/3 mesi allo scopo di fare un ulteriore serio tentativo; 2) in alcuni casi può essere considerata la possibilità di iniziare un approccio di riduzione del danno.

### ***Interventi psicologici e comportamentali in pazienti con malattie respiratorie che fumano***

Tre studi hanno valutato l'efficacia dell'intervento comportamentale per la cessazione dell'abitudine al fumo in pazienti con BPCO (142-144). Il primo, un piccolo studio pilota, ha valutato se l'uso delle parole "i polmoni del fumatore" invece della terminologia tradizionale parlando con i fumatori con BPCO, avesse avuto influenza sul loro modo di fumare (142). Malgrado l'uso del termine "polmoni del fumatore" abbia aumentato l'astinenza, l'effetto non è stato significativo. In effetti, gli autori di questo documento non sono d'accordo sull'uso del termine "polmoni del fumatore" perché è utilizzato spesso per biasimare il fumatore con BPCO e addossare la colpa al paziente.

Un altro studio ha paragonato l'efficacia di diversi programmi di rinforzo comportamentale (142). L'incentivo rappresentato da biglietti della lotteria dati dopo la dimostrazione di una riduzione del CO espirato non produceva differenza nei tassi di astinenza prolungata rispetto allo stesso incentivo dato in seguito alla semplice dichiarazione di aver ridotto il fumo. Inoltre, l'incentivo rappresentato da biglietti della lotteria dati dopo la dimostrazione di una riduzione del CO espirato non produceva differenza nei tassi di astinenza prolungata rispetto al rimborsare i pazienti che si presentavano alle visite programmate. Il terzo studio ha dimostrato che il *counselling* individuale adattato ai bisogni ed alle domande del paziente, insieme all'uso di un manuale di auto-aiuto per la cessazione del fumo, non era significativamente più efficace rispetto al consiglio del medico di smettere di fumare (143).

Tre precedenti grossi studi su pazienti ambulatoriali che testavano l'effetto di diversi interventi sulla cessazione dell'abitudine al fumo su pneumopatici, senza riferire dati sulla funzione respiratoria, sono stati pubblicati da BTS nel 1983 e 1990 (127, 145). Il primo trial consisteva in 1618 pazienti che frequentavano un ambulatorio pneumologico. Sono stati valutati quattro metodi: solo il consiglio del medico, il consiglio più un opuscolo, il consiglio più l'opuscolo più un *chewing-gum* placebo, e tutti e tre più il *chewing-gum* con 2 mg di nicotina e 4 visite di follow-up. Il tasso totale del risultato di un anno è stato di 9,7% (95% CI 8.3-11.3%), senza alcuna differenza significativa tra i 4 gruppi di trattamento (127). Comunque, Fagerström (79) ha suggerito che ci potrebbero essere stati diversi errori metodologici in questo studio. Il secondo e terzo studio BTS sulla cessazione dell'abitudine al fumo sono stati trial multicentrici di 2854 pazienti esterni (87% soffrivano di disturbi respiratori) che frequentavano ospedali o ambulatori pneumologici (145). Lo studio A ha paragonato l'effetto del consiglio del medico di smettere di fumare con lo stesso consiglio integrato da un impegno firmato a cessare di fumare in una data particolare e da due visite con un operatore sanitario ed alcune lettere di incoraggiamento inviate dal medico al paziente. Si è riscontrato che questi due interventi hanno ottenuto lo stesso risultato. Lo studio B ha paragonato 4 gruppi: il consiglio del medico versus il consiglio più l'intenzione firmata versus il consiglio più le lettere versus il consiglio più le lettere più l'intenzione firmata. L'intenzione firmata non ha influito sull'esito, mentre le lettere hanno aumentato il risultato dal 5,1 all'8,7%. Un successiva stratificazione ed un'analisi combinata dei due studi hanno riscontrato che il 5% smetterebbe con il solo consiglio del medico e che l'incoraggiamento postale incrementerebbe il tasso di successo di oltre la metà. Anche le visite ambulatoriali sembravano aumentare il tasso di successo (tabella 3).

L'implementazione della cessazione di routine dell'abitudine al fumo in una clinica cardiotoracica è stata riferita in uno studio Danese (146) che ha coinvolto 197 fumatori leggeri (<10 sigarette al giorno) e 310 fumatori (>10 sigarette al giorno) che non erano interessati a partecipare ad un formale programma di cessazione dell'abitudine al fumo. Le infermiere dell'ambulatorio pneumologico applicavano un intervento minilame consistente in: consiglio dell'infermiere a smettere di smettere (durata: 5 minuti), valutazione del CO, un opuscolo ed una lettera di incoraggiamento dopo 4-6 settimane. Al gruppo di controllo sono state fatte alcune domande sul fumo ed è stato valutato il loro CO, senza averne risposta. La prevalenza puntuale di astinenza a un anno è stata dell'8,7 versus 3,6% ( $p=0.025$ ), mentre il tasso di successo continuativo è stato 3.1 versus 1,2% (non significativo) (146). In conclusione si è riscontrato che il consiglio del medico e dell'infermiere supportato da lettere di incoraggiamento, è più efficace del solo consiglio in pazienti ambulatoriali con malattie respiratorie, con un tasso di astinenza ad un anno di circa il 10%.

## **TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER LA CESSAZIONE DEL FUMO**

### ***Trattamenti di prima linea***

La terapia farmacologica è un'importante pilastro del trattamento della dipendenza da tabacco. La NRT e/o il bupropione a rilascio controllato (SR), utilizzati insieme ad interventi comportamentali, sono raccomandati come farmacoterapia di primo impiego dalle attuali linee guida per la

disassuefazione dal fumo (10, 147-150). Eccetto che in presenza di controindicazioni, questi farmaci dovrebbero essere usati in quasi tutti i pazienti che tentano di smettere di fumare. I fumatori di almeno dieci sigarette al giorno che sono pronti a smettere dovrebbero essere incoraggiati ad utilizzare NRT o bupropione per aiutare la disassuefazione. Il personale sanitario che fornisce interventi di disassuefazione dal fumo dovrebbe dare ai pazienti fumatori informazioni accurate e consigli su questi prodotti.

#### *Terapia sostitutiva con nicotina (NRT)*

La dipendenza da nicotina è un elemento significativo della dipendenza da tabacco, per cui l'approccio standard alla cessazione farmacologica dell'abitudine al fumo è stata l'uso di NRT. Questo trattamento ha lo scopo di rimpiazzare la nicotina ottenuta dalle sigarette, riducendo in questo modo i sintomi da astinenza dovuti alla cessazione. Tutte le forme di NRT (gomme da masticare, cerotti transdermici, inalatori orali, spray nasali, compresse sublinguali e pastiglie) sono ugualmente efficaci e ben tollerati (tabella 4) (140, 151-154).

Una metanalisi Cochrane ha dimostrato che la NRT aiuta i fumatori a smettere (tabella 5) (140). Un totale di 105 studi randomizzati controllati con placebo hanno mostrato un *odd ratio* di 1,8 (95% CI tra 1,7 e 1,9) a favore della NRT contro il placebo. In termini assoluti, questo significa un incremento del 7% nel tasso di astinenza a 6 e 12 mesi usando la NRT per 3 mesi e aggiungendo un supporto comportamentale alla NRT, il tasso di astinenza aumenta di un ulteriore 7-8%. Nella metanalisi Cochrane, il tasso di astinenza a un anno è stato del 17% per la NRT e del 10% per il gruppo di controllo.

La recidiva precoce è abbastanza comune negli studi con NRT ed è un predittore di fallimento della disassuefazione. I dosaggi raccomandati di NRT variano in relazione al grado di dipendenza. L'uso dovrebbe essere limitato alla durata autorizzata nella prescrizione, tuttavia può essere continuato ben oltre i tre mesi in caso di perdurante dipendenza da nicotina. La NRT dovrebbe essere sospesa se il fumatore inizia nuovamente a fumare (151, 152, 154).

C'è scarsa evidenza diretta sul fatto che alcune formulazioni di NRT siano più efficaci di altre, pertanto la decisione sul prodotto da utilizzare dovrebbe essere guidata dalle preferenze individuali. Sono stati riportati migliori tassi di cessazione in fumatori molto dipendenti che utilizzavano una gomma da 4 mg di nicotina rispetto la gomma da 2 mg. In alcuni fumatori molto dipendenti, può essere di beneficio combinare due formulazioni diverse di NRT. E' stato dimostrato che questa terapia combinata migliora i risultati a breve termine mentre i risultati a lungo termine sono contrastanti. Non ci sono dimostrazioni di risultati diversi nell'utilizzo dei cerotti da 16 o da 24 ore né che il prolungamento del trattamento oltre i tre mesi migliori il tasso di astinenza, mentre cerotti a maggiore contenuto di nicotina hanno ottenuto risultati migliori ma in misura modesta. Utilizzare cerotti a dosaggio decrescente non è risultato più efficace che smettere improvvisamente il loro uso.

Controindicazioni relative all'uso di NRT sono le malattie cardiovascolari, l'ipertiroidismo, il diabete mellito, l'ulcera peptica e stati di grave insufficienza renale o epatica. Tuttavia è stato dimostrato che la NRT può essere data in tutta sicurezza in caso di coronaropatie; inoltre essa dovrebbe essere prescritta in tutti i casi nei quali smettere di fumare è uno dei più importanti fattori in grado di influenzare la prognosi. Nel caso di donne in gravidanza o allattamento si dovrebbe sempre fare un bilancio rischi-benefici dell'uso di NRT, tenendo presente il fatto che continuare a fumare fornisce alla donna più nicotina della NRT. La sostituzione di nicotina è in genere ben tollerata. Gli effetti avversi più comuni sono irritazioni locali dovute appunto alla nicotina, come ad esempio irritazione cutanea con i cerotti, o irritazioni della mucosa orale o faringea con le formulazioni orali, irritazioni che generalmente si riducono o scompaiono in pochi giorni in seguito sviluppo di tolleranza locale. Nei paesi europei, la NRT è disponibile sia su prescrizione, sia come

farmaco da banco, sia in libera vendita.

### *Efficacia della NRT nei fumatori affetti da malattie respiratorie*

Sebbene la disassuefazione dal fumo sia considerata il più importante provvedimento terapeutico nei pazienti affetti da BPCO, pochi studi hanno esaminato l'efficacia dei differenti trattamenti per la cessazione su queste popolazioni di pazienti. Gli studi su pazienti con BPCO e altre patologie respiratorie sono riassunti in tabella 6 (155-163). Uno studio randomizzato in aperto ha indagato quattro differenti regimi di NRT in pazienti con BPCO in un ambulatorio specialistico di medicina respiratoria (146). I 446 soggetti erano stati indirizzati all'ambulatorio specialistico dai propri medici di medicina generale per una radiografia del torace di routine, prove di funzione respiratoria ed una valutazione diagnostica per la BPCO. I fumatori (di più di 10 sigarette al giorno) erano stati avviati ad un programma di disassuefazione dal fumo condotto da infermiere, con visite di follow-up a 2 e 6 settimane e a 3, 6, 9 e 12 mesi. I tassi di astinenza a un anno erano 1,8% per il gruppo trattato con cerotto alla nicotina da 5 mg (definito come "placebo") dell' 8,7% nel gruppo trattato con cerotto alla nicotina da 15 mg, 5,1% per il gruppo trattato con l'inalatore di nicotina e 3,5% per il trattamento combinato con inalatore e cerotto da 15 mg (146); il tasso medio di astinenza per i tre trattamenti attivi era del 5,6% ( $p < 0.01$ ).

In un altro studio randomizzato a doppio cieco, controllato con placebo, sette ambulatori di medicina respiratoria arruolarono 370 pazienti con BPCO che fumavano una media di 19,6 sigarette al giorno (con una media di 42,7 pacchetti-anni) e con un FEV1 medio del 56% del teorico (161). I soggetti erano trattati con compresse sublinguali di nicotina da 2 mg o placebo per 12 settimane, combinati con un supporto a bassa intensità (quattro visite e sei telefonate) oppure con un supporto ad alta intensità (sette visite più cinque telefonate) forniti da infermiere. I tassi di astinenza espressi in prevalenza puntuale furono superiori in misura statisticamente significativa con le compresse sublinguali rispetto al placebo sia a 6 mesi (23% contro 10%) sia a un anno (17% contro 10%). Non c'era differenza significativa tra il supporto ad alta e quello a bassa intensità. Il punteggio del Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) migliorava significativamente negli astinenti rispetto ai non astinenti; le variazioni dei punteggi medi dopo un anno erano di -10,9 contro -2,9 per il punteggio totale e -28,6% contro -2,3 per il punteggio dei sintomi. Questo studio ha dimostrato l'efficacia a lungo termine della NRT per la disassuefazione della popolazione generale di fumatori con BPCO, indipendentemente dal consumo giornaliero di sigarette, dato che erano stati inclusi anche fumatori di meno di dieci sigarette al giorno. I tassi di disassuefazione erano compresi nello stesso *range* di quelli dei fumatori sani e l'astinenza migliorava il punteggio del SGRQ (161).

Il *Lung Health Study* (152) è stato uno studio multicentrico randomizzato controllato messo a punto per investigare un programma comprendente un intervento di disassuefazione dal fumo e uso continuato di un broncodilatatore inalatorio in 5887 fumatori con BPCO da lieve a moderata, con un FEV1 medio di  $2.700 \pm 0,6$  L (75% del teorico). I soggetti avevano una età media di 48 anni e una anamnesi di fumo di 40 pacchetti-anni. Inizialmente è stato fornito un programma intensivo di disassuefazione da fumo articolato in 12 sessioni, con gomme alla nicotina in aggiunta a trattamento comportamentale, che è stato seguito da un programma di prevenzione delle recidive ogni 4 mesi per 5 anni. All'ingresso nello studio, veniva fornito dal medico un deciso consiglio di smettere e veniva fissata una data precisa per l'inizio del tentativo. La gomma alla nicotina veniva usata in modo aggressivo. Il tasso continuativo di cessazione fu alto nel gruppo oggetto di intervento e si ridusse poi, come il solito, durante il periodo dello studio e cioè dal 35% dopo un anno al 22% dopo 5 anni, contro il 10 e 5% rispettivamente nel gruppo di controllo (cioè trattato come usualmente). Il tasso di cessazione trasversale aumentava significativamente durante i 5 anni fino al 39% nel gruppo di intervento e al 22% nel gruppo di controllo (figura 1). L'altra importante scoperta era che la disassuefazione dal fumo riduceva significativamente sia il declino del FEV1 dovuto all'età sia la mortalità. Tuttavia dato che la gomma alla nicotina non era somministrata in

modo randomizzato, non era possibile analizzarne l'efficacia in questo studio.

Complessivamente, questo approccio a lungo termine ha dimostrato che programmi di disassuefazione aggressivi, intensivi e ripetuti possono ottenere tassi di cessazione elevati nel lungo periodo in fumatori con lieve ostruzione delle vie aeree.

### *Bupropione SR*

Il cloridrato di bupropione è un farmaco antidepressivo (un aminochetone) che si è dimostrato efficace nel promuovere la disassuefazione nei fumatori che fumano più di 10 sigarette al giorno e che sono motivati a smettere. Il bupropione inibisce il riassorbimento della noradrenalina e della dopamina da parte delle cellule neuronali, con effetto minimo sul riassorbimento della serotonina e nessun effetto inibitore sulle mono-amino-ossidasi. E' stato dimostrato che il farmaco riduce l'attività di questi neuroni che rilasciano dopamina e conseguentemente può disattivare i circuiti della ricompensa e ridurre il bisogno di fumare. Recenti studi in vitro indicano che il bupropione, oltre ad inibire il riassorbimento della noradrenalina e della dopamina, può essere un inibitore funzionale non competitivo dei recettori nicotinici per la acetilcolina.

Il bupropione SR è considerato un'opzione utile per il fumatori che tentano di smettere di fumare per la prima volta, specialmente coloro i quali non possono tollerare la NRT, o che preferiscono un trattamento non nicotinico o che sono reduci da un fallimento di un tentativo per smettere attuato con NRT (2-6, 16-19). Per la disassuefazione dal fumo la dose raccomandata di bupropione SR è di 150 mg al giorno per la prima settimana, successivamente aumentato a 300 mg al giorno (150 mg per due al di). Ai fumatori che utilizzano il bupropione SR viene raccomandato di continuare a fumare fino al giorno fissato per smettere, di solito una settimana dopo l'inizio del trattamento. Una dose di mantenimento ridotta (150 mg al giorno) è raccomandata per i fumatore più anziani, o per coloro affetti da insufficienza renale o epatica o per quelli che pesano meno di 45 chili. La durata raccomandata del trattamento per la disassuefazione dal fumo è compresa fra 7 e 12 settimane. Il trattamento dovrebbe essere accompagnato da un programma di supporto motivazionale, che metta in luce informazioni aggiuntive sulla cessazione e sulla prevenzione delle ricadute.

Il bupropione SR è un farmaco che richiede la prescrizione medica. I più comuni effetti collaterali sono disturbi del sonno e secchezza delle fauci. Un effetto grave ma raro (inferiore a uno su mille) è costituito dalle convulsioni (141). Il farmaco è controindicato nei pazienti che siano o siano stati affetti da epilessia, e dovrebbe essere utilizzato con estrema cautela nei fumatori che soffrono di patologie che abbassano la soglia convulsivante, come ad esempio anamnesi di trauma cranico o di abuso alcolico. Il bupropione interagisce con un certo numero di farmaci comunemente utilizzati compresi alcuni anti depressivi, gli antiaritmici di tipo 1c e gli anti-psicotici; cautela è anche richiesta nel prescrivere la dose a pazienti sofferenti di diabete trattato con farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina, e in pazienti che fanno uso di farmaci che abbassano la soglia convulsivante (ad esempio antipsicotici, antidepressivi, teofillina e steroidi sistemici). Inoltre, il bupropione è controindicato in pazienti con anamnesi di anoressia nervosa e bulimia, grave necrosi epatica, o disordini bipolari. Si dovrebbe evitare di somministrare il bupropione insieme a un inibitore della monoamino ossidasi e almeno due settimane dovrebbero passare tra la fine del trattamento con tale farmaco e l'inizio di quello con bupropione (9, 140, 164-167).

### *Efficacia del bupropione SR nei pazienti fumatori affetti da BPCO*

L'efficacia clinica del bupropione SR nella popolazione generale di fumatori è stata verificata in numerosi studi ben controllati (8, 162, 163, 168-170). Una metanalisi di 19 studi ha verificato un OR di 2,06 (95% CI 1,8-2,4) a favore del bupropione SR contro placebo (163). Oltre agli studi clinici randomizzati, l'efficacia del bupropione SR è stata dimostrata negli ambulatori ospedalieri ed extra ospedalieri. Un periodo di trattamento da 7 a 12 settimane con bupropione SR sembra la

durata adeguata per la disassuefazione dal fumo, sebbene trattamenti più prolungati allunghino i tempi della recidiva. Un riciclo (cioè un trattamento ripetuto con bupropione in fumatori che sono stati trattati precedentemente con questo farmaco) dovrà essere tentato dal momento che è stato dimostrato aumentare le possibilità di successo finale (171). Il trattamento con bupropione SR dovrebbe essere accompagnato da un programma di supporto motivazionale che fornisca informazioni supplementari sulla disassuefazione e sulla prevenzione delle ricadute (9-12, 147, 162).

Sono molto pochi gli studi che hanno utilizzato il bupropione SR per la disassuefazione dal fumo nei pazienti con malattie croniche come ad esempio la BPCO o le malattie cardiovascolari. Uno studio multicentrico, controllato con placebo condotto da Tashkin et al. (8) ha esaminato l'efficacia del bupropione SR per 12 settimane accompagnato a visite settimanali, per la disassuefazione dal fumo su 404 pazienti affetti da BPCO lieve o moderata che fumavano una media di 28 sigarette al giorno. Questi soggetti erano dipendenti in misura relativamente elevata, con un punteggio medio di FTND di 7. I tassi di astinenza continuativa nelle settimane dalla IV alla VII erano significativamente più alti nei soggetti che ricevevano bupropione SR rispetto a quelli che ricevevano il placebo (28 contro 16%,  $p=0.003$ ). I tassi di astinenza continuativa dalla IV alla XII settimana (18 contro 10%) e dalla IV alla XXVI settimana (16 contro 9%) erano anche più elevati nel gruppo trattato con bupropione SR ( $p < 0.05$ ). I tassi di cessazione espressi come prevalenza puntuale a 6 mesi erano più elevati in quelli trattati con bupropione SR che in quelli che ricevevano il placebo (23 contro 16%), ma al dodicesimo mese i tassi di astinenza continuativa non differivano in misura statisticamente significativa. Approssimativamente un terzo della popolazione studiata che inizialmente non desiderava o non era capace di smettere di fumare fu in grado di ridurre il fumo di più del 50% durante la terapia con bupropione SR; il 14% di questa popolazione riuscì a raggiungere l'astinenza. I tassi di astinenza riportati sono molto più bassi di quelli osservati in studi simili nei quali il bupropione SR era stato impiegato in soggetti sani, e ciò suggerisce che i pazienti con BPCO possano essere fumatori relativamente più recalcitranti a smettere. Considerata l'urgente necessità per i pazienti con BPCO a smettere di fumare, sembra opportuno impiegare programmi più intensivi che possano ottenere risultati maggiori in termini di disassuefazione in questa popolazione ad alto rischio.

Il bupropione SR è stato tollerato bene in questi studi clinici e sembra avere un buon profilo di sicurezza nei pazienti affetti da BPCO. E' importante che sia stata osservata l'assenza di effetti clinici significativi sulla pressione arteriosa media dei fumatori, compresi quelli affetti da ipertensione arteriosa, e che sia stata dimostrata un'attenuazione dell'incremento di peso dopo disassuefazione dal fumo, particolarmente nelle donne.

Pochi studi hanno confrontato il bupropione SR con NRT nei confronti della cessazione o investigato gli effetti del trattamento combinato. Tuttavia, la combinazione di bupropione SR e NRT sembra sicura ed è usata da molti clinici per i fumatori più dipendenti (172, 173), sebbene manchino degli studi completi. La scelta del trattamento combinato dovrebbe essere basata sulle preferenze del paziente e sulla considerazione degli effetti collaterali e di eventuali comorbidità. La scelta del trattamento può anche essere influenzata dalla disponibilità sul mercato e dal costo di acquisto di questi farmaci.

### ***Trattamenti di seconda linea***

La nortriptilina, un antidepressivo triciclico, è l'unico altro antidepressivo che si sia dimostrato efficace per la disassuefazione dal fumo. La dose di nortriptilina per la disassuefazione dal fumo è 75-150 mg al giorno. Una metanalisi di quattro studi clinici ha evidenziato un OR di 2,8 (95% CI 1, 7-4,6) per il tasso di cessazione a un anno per la nortriptilina contro placebo (141). Tuttavia ci sono

molte controindicazioni all'utilizzo della nortriptilina, compresi i frequenti effetti collaterali anti-colinergici e particolarmente i disturbi della conduzione cardiaca e l'ipotensione ortostatica.

Numerosi altri antidepressivi, compresi gli inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (cioè doxepina, fluoxetina, sertralina, moclobemide, e venlafaxina) non si sono dimostrati efficaci nella disassuefazione dal fumo.

La clonidina, una imidazolina usata nel trattamento della ipertensione, ha una efficacia limitata come terapia per la cessazione del fumo (174, 175). E' stata raccomandata come terapia di seconda linea dalle linee guida statunitensi per la disassuefazione (10). Tuttavia, gli effetti collaterali associati alla terapia con clonidina, come sonnolenza, astenia e secchezza delle fauci, può limitarne l'uso (174) e gli autori di questo documento la ritengono obsoleta.

### ***Nuovi farmaci***

La vareniclina è stata approvata nella Unione Europea, è commercializzata negli Stati Uniti e sarà commercializzata tra la fine del 2006 e l'inizio del 2007 nella maggior parte dei paesi europei. Il rimonabant è un farmaco disponibile sia negli Stati Uniti sia in Europa ma è stato approvato come medicamento per il calo ponderale piuttosto che come farmaco per la disassuefazione dal fumo.

### ***La Vareniclina***

La vareniclina è un agonista parziale del sottotipo di recettori neuronali nicotinici composti dalle subunità alfa4 e beta2. Recenti ricerche suggeriscono un ruolo primario per questi recettori nicotinici nella dipendenza nicotinic e nel bisogno di fumare. Gli studi preclinici suggeriscono che la vareniclina inizialmente stimola i recettori alfa4 beta2 che mediano gli effetti dell'agonista nicotinic sul rilascio di dopamina nel *nucleus accumbens* (funzione agonista). Se la nicotina viene aggiunta al trattamento con vareniclina, non viene registrato alcun incremento della risposta dopaminica (funzione antagonista). Dato che la vareniclina combina sia la funzione agonista sia quella antagonista, può ridurre la dipendenza nicotinic e può anche ridurre gli effetti dovuti alla astinenza da nicotina (176, 177). La vareniclina è ben assorbita e viene escreta prevalentemente immodificata (92%) nelle urine. Ha una emivita di 17 ore e richiede 4,3 ore per raggiungere la massima concentrazione (176, 177). Ai fumatori si raccomanda di raggiungere gradatamente in una settimana la dose terapeutica di vareniclina di 1 mg per due volte al dì, smettere di fumare all'ottavo giorno e continuare poi il trattamento per 12 settimane.

Sono stati pubblicati i risultati di tre studi clinici di fase tre sulla vareniclina. Due studi, che hanno impiegato protocolli identici, hanno confrontato la vareniclina con placebo e con bupropione SR (tabella 7). I risultati di fase tre sono simili a quelli ottenuti con gli studi clinici di fase due.

I più comuni effetti avversi riportati rispettivamente per vareniclina, bupropione SR e placebo sono stati: nausea (28, 10 e 9%), cefalea (14, 11 e 12%), incubi (12, 6 e 4%). Sebbene la nausea, in particolare, fosse l'effetto più frequentemente riportato con vareniclina, la percentuale di *drop-out* dovuti agli effetti collaterali non è stata più elevata per vareniclina (10%), rispetto a bupropione (14%) ed al placebo (8%) (176-177).

In un terzo lavoro è stata studiata la durata del trattamento con vareniclina, 12 settimane contro 24; un piccolo ma significativo effetto è stato osservato a favore del periodo di 24 settimane (177).

La vareniclina impiega un nuovo interessante meccanismo di azione per il trattamento della dipendenza da tabacco. In uno studio di mantenimento, 1927 fumatori sono stati trattati in aperto con vareniclina per 3 mesi, con un tasso di prevalenza puntuale di cessazione a tre mesi del 64,1%. I fumatori che avevano raggiunto l'astinenza continuarono l'assunzione del farmaco per altri tre mesi

in doppio cieco con un tasso di cessazione dalla 13<sup>o</sup> alla 52<sup>o</sup> settimana di 43,6% contro il 36,9% (p=0,02), suggerendo che alcuni fumatori possono beneficiare di un ciclo di terapia con vareniclina per 6 mesi per mantenere l'astinenza (178).

I risultati degli studi di fase tre suggeriscono che la vareniclina può rappresentare un miglioramento dell'attuale trattamento per la disassuefazione dal fumo. Poiché sono stati pubblicati solo pochi studi sulla vareniclina e poiché mancano sia studi al di fuori degli ambulatori specialistici per smettere di fumare, sia studi condotti in ambiente di medicina generale con supporto minimale, sia di studi su pazienti BPCO e sia di studi *post-marketing*, gli autori di queste linee guida considerano la vareniclina come farmaco di seconda linea per la disassuefazione. Ci si attende che in seguito a ulteriore documentazione ed esperienza la vareniclina divenga un farmaco di primo impiego per la disassuefazione dal fumo.

### *Il Rimonabant*

Un altro approccio alla farmacoterapia per la disassuefazione dal fumo è l'impiego di farmaci non nicotinici al fine di influenzare gli effetti della nicotina sulla vie nervose dell'encefalo che sono implicate nella dipendenza da nicotina/tabacco. In animali da esperimento è stato dimostrato che il blocco dei recettori cannabinoidi CB1 con il rimonabant riduce la ricerca di cibo e diminuisce l'autosomministrazione di nicotina e il turnover della dopamina dovuto a stimolazione da nicotina nel *nucleus accumbens* (179). In più, il rimonabant attenua il ripristino del comportamento di ricerca della nicotina, evocato da esposizione non contingente ad uno stimolo condizionato, dopo cessazione dell'autosomministrazione di nicotina (179). Pertanto, gli scienziati hanno recentemente ipotizzato che la stimolazione dei recettori CB1 da parte degli endocannabinoidi nell'encefalo possa avere un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento della dipendenza da nicotina e fumo, e che il rimonabant espliciti i suoi effetti nei soggetti dipendenti inibendo questo ruolo del sistema degli endocannabinoidi (179).

Sono disponibili i risultati di due grandi studi multicentrici di fase 3 (Studies with rimonabant and tobacco use (STRATUS) USA and Europe) (180, 181) condotti con protocolli simili. Il rimonabant è stato provato ai dosaggi di 5 mg e 20 mg al giorno contro placebo e il trattamento attivo è durato per dieci settimane. Nello studio condotto negli Stati Uniti, i tassi di cessazione alla decima settimana erano il 28% per il rimonabant 20 mg, il 16% per il rimonabant da 5 mg e il 16% per il placebo (180). La differenza fra la dose da 20 mg e il placebo era altamente significativa (p<0.005). Nello studio europeo i tassi di astinenza alla decima settimana erano 25, 24 e 20% rispettivamente (non significativi dal punto di vista statistico). Alla decima settimana, tra i soggetti astinenti, gli incrementi di peso erano stati rispettivamente di 0,7 nel gruppo a 20 mg, 2 in quello a 5 mg e 3 kg nel gruppo placebo.

I più frequenti effetti collaterali riportati con il rimonabant erano nausea, diarrea, vomito, infezioni del tratto urinario, ansia e infezioni delle vie aeree superiori.

Sebbene il rimonabant abbia dimostrato una qualche efficacia nel breve periodo, i suoi effetti non sembrano essere significativamente migliori di quelli dei trattamenti per la disassuefazione attualmente disponibili. Tuttavia, data la sua documentata miglior efficacia nel trattamento della obesità (181), si può supporre che il rimonabant possa essere utile nei fumatori sovrappeso, per i quali un incremento ponderale può essere una barriera insormontabile alla cessazione.

### ***Punti chiave: farmacoterapia e disassuefazione dal fumo***

1. La NRT e il bupropione SR sono trattamenti di prima linea per la disassuefazione dal fumo (livello di evidenza A). I fumatori che tentano di smettere dovrebbero essere incoraggiati a usare

questi farmaci per aiutare la cessazione, tranne i casi nei quali sussistano controindicazioni (livello di evidenza A).

2. Differenti formulazioni di NRT (gomme, cerotti, inalatori, spray nasali, pastiglie e compresse sublinguali) sono ugualmente efficaci nei trattamenti per la disassuefazione dal fumo (livello di evidenza A).

3. La combinazione fra un cerotto alla nicotina ed un'altra formulazione farmaceutica di NRT auto-somministrata può essere più efficace di una singola formulazione di NRT (livello di evidenza B).

4. La NRT dovrebbe essere usata per aiutare la cessazione in tutti i fumatori con BPCO, indipendentemente dalla gravità della malattia e dal numero di sigarette fumate (livello di evidenza B).

5. Il trattamento combinato con bupropione SR e NRT potrebbe essere più efficace nei forti fumatori (livello di evidenza C).

6. Sia NRT che il bupropione SR sono efficaci e ben tollerati nei fumatori con malattie cardiovascolari stabili e nei pazienti affetti da BPCO (livello di evidenza A).

7. La nortriptilina può essere usata come farmaco di seconda linea per trattare la dipendenza dal tabacco (livello di evidenza B).

8. Non vi sono attualmente evidenze che gli inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina (SSRIs) abbiano un qualche effetto nella disassuefazione dal fumo.

9. La vareniclina può avere un effetto terapeutico addizionale nel trattamento per la disassuefazione dal fumo ed è considerata un farmaco di seconda linea fino a quando non saranno disponibili maggiore documentazione ed esperienza (livello di evidenza B).

10. Visite periodiche di follow-up sono importanti e sono correlate ad un miglior tasso di successo nel lungo periodo (livello di evidenza B).

Sulla base di queste conclusioni e raccomandazioni, è stato messo a punto l'algoritmo per la disassuefazione dal fumo che è mostrato nella figura 2.

## **ALTRI INTERVENTI**

### ***Agopuntura e laser terapia***

Una revisione Cochrane di 20 studi clinici non ha trovato alcun beneficio nell'agopuntura confrontata con l'agopuntura-placebo (182). E' stato pubblicato un singolo studio sulla laser terapia in 320 adolescenti, ma non ha riportato alcun effetto della laser terapia (183). Per questo l'agopuntura e la laser terapia non possono essere raccomandati come ausili per la cessazione del fumo.

### ***Ipnosi***

Una revisione Cochrane di nove piccoli studi clinici di ipnosi non li ha trovati maggiormente efficaci di altri trattamenti comportamentali (184). L'ipnosi è difficile da valutare in assenza di una procedura placebo per controllarne gli effetti aspecifici e non c'è alcuna evidenza per supporre che l'ipnosi da sola abbia alcun effetto nel trattamento per la disassuefazione dal fumo.

Non c'è alcuna evidenza che l'ipnosi, l'agopuntura o la laser terapia abbiano alcun effetto nella disassuefazione dal fumo.

## **LA RIDUZIONE DEL FUMO**

### ***Definizione***

Di solito si raccomanda ai fumatori di smettere completamente il giorno scelto per la cessazione dal momento che la maggior parte di fumatori che riducono lentamente e progressivamente hanno una elevata probabilità di recidiva. Questo è stato documentato in parecchi studi clinici di disassuefazione dal fumo, per esempio nello studio *Collaborative European Anti-Smoking Evaluation* (CEASE) (165). La completa astinenza durante la prima settimana dalla cessazione era un fattore predittivo molto forte di completa astinenza ad un anno: il 25% dei fumatori che avevano smesso completamente in confronto al 4% per quelli che avevano fumato durante la prima settimana (165).

Tuttavia, molti fumatori preferirebbero ridurre il numero di sigarette fumate al giorno piuttosto che smettere completamente. Lo scopo della riduzione del fumo è ampliare l'accesso alla disassuefazione, arruolando fumatori che al momento sono incapaci di- o non desiderano- smettere di colpo ma vorrebbero ridurre il fumo. Come si vedrà più oltre, il concetto di riduzione del fumo rende possibile reclutare un nuovo gruppo di fumatori, che non sono interessati alla cessazione immediata. Il processo di riduzione dovrebbe essere considerato un passaggio verso la disassuefazione totale.

La definizione di riduzione del fumo è una diminuzione nel numero di sigarette (oppure nella quantità di tabacco) fumate al giorno. La soglia del 50% o più di riduzione del numero di sigarette quotidiane è stata scelta arbitrariamente nella maggior parte degli studi, confermandola con una diminuzione nei livelli di monossido di carbonio espirato (185, 186).

### ***Studi di popolazione***

In uno studio di intervento di medicina di comunità in differenti città condotto negli Stati Uniti (*Community Intervention Trial for Smoking Cessation*; COMMIT) focalizzato sulla disassuefazione assistita, il 40% di fumatori ridusse il proprio fumo e mantenne questa riduzione per tre anni (187). Un tasso di riduzione assai più basso a cinque anni è stato riportato da uno studio osservazionale di popolazione in Danimarca (il *Copenhagen Population Study*), che comprendeva 3.791 fumatori; non venivano offerti interventi di alcun genere per la cessazione o la riduzione (188). Nei maschi venne osservata una riduzione del fumo del 13% a cinque anni, con una diminuzione ( $\pm$ DS) da una media di  $31\pm 12$  ad una di  $16\pm 9$  sigarette al giorno. Il tasso di cessazione dei maschi fu di circa 9%, mentre il 78% si dimostrò stabile riguardo all'abitudine al fumo. Nelle femmine il tasso di riduzione fu del 9% da  $27\pm 11$  a  $13\pm 7$  sigarette al giorno. Il tasso di cessazione nelle femmine fu del 7%, l'84% non cambiò la propria abitudine al fumo.

### ***Studi randomizzati controllati di riduzione assistita del fumo***

Sono stati pubblicati parecchi studi randomizzati controllati di riduzione del fumo. In sei studi (2 che hanno utilizzato inalatori di nicotina e quattro che hanno utilizzato gomme da masticare alla nicotina da sei mesi a un anno) che hanno arruolato in totale 2.424 fumatori che non desideravano o non erano in grado di smettere di colpo, è stata riportata una riduzione nel numero di sigarette fumate al giorno ( $>50\%$ ) nel 15,9% dei fumatori che utilizzavano la NRT contro il 6,7% di quelli che utilizzavano il placebo (189). Dopo un anno i tassi di cessazione del fumo erano dell'8,4% fra coloro che avevano utilizzato NRT contro il 4,1% di coloro che avevano utilizzato il placebo. Una riduzione nel numero di sigarette fumate al giorno di oltre il 50% dopo 3-4 mesi aveva un forte valore predittivo per la cessazione a un anno. La partecipazione a studi clinici di riduzione aumentava la motivazione a smettere.

Sebbene il numero di sigarette fumate al giorno dopo 18 mesi fosse sceso al 36% del basale, nel gruppo trattato attivamente con nicotina, il livello di monossido di carbonio era sceso solo al 71% rispetto del basale, suggerendo un certo grado di compensazione ottenuta attraverso un fumo più efficace di ciascuna sigaretta (inalazioni più profonde, più prolungate e più frequenti per ogni sigaretta) (189).

Un'analisi di 19 studi clinici di NRT sulla la riduzione del fumo ha evidenziato una riduzione nel numero di sigarette fumate al giorno compresa fra il 25% (riduzione assoluta di 8 sigarette al giorno) e il 55% (23 sigarette al giorno) nel gruppo trattato con NRT comparato con una riduzione compresa tra il 13% (3 sigarette al giorno) e il 26% (8 sigarette al giorno) dei gruppi trattati con placebo (190, 191).

### ***Riduzione del danno***

Un altro modo per ridurre il danno da fumo può essere ottenuto attraverso una modifica dei prodotti derivati dal tabacco (192, 193). Per i fumatori non motivati a smettere potrebbe essere di beneficio fumare una sigaretta meno pericolosa. Inoltre il tabacco non fumato (masticato oppure inalato attraverso il naso) potrebbe essere un'alternativa al fumo, con rischi per la salute ridotti rispetto al fumo stesso (194).

### ***Implementazione della riduzione del fumo***

Il principio della riduzione del fumo dovrebbe essere proposto ai pazienti con malattie respiratorie che fumano e che non sono motivati a smettere. Ad essi si dovrebbe prescrivere NRT (gomme alla nicotina o inalatore) per 3 mesi, raccomandando loro di ridurre il numero di sigarette fumate al giorno di più del 50% durante le prime 1-2 settimane e poi tentare di ridurre ulteriormente. Se il fumatore non ha ridotto di almeno il 50% dopo 3 mesi, la NRT dovrebbe essere sospesa dal momento che le possibilità di una cessazione successiva sono basse. Nei fumatori che hanno ridotto di almeno il 50% al terzo mese, la NRT dovrebbe essere continuata fino al compimento di un anno, ma dopo sei mesi al paziente dovrebbe essere raccomandato di tentare di smettere completamente di fumare. Lo scopo è che il successo nella riduzione del fumo motiverà questo gruppo di fumatori recalcitranti a smettere in modo definitivo. Tuttavia ad oggi l'approccio di riduzione del fumo per la cessazione definitiva è stato testato soltanto in fumatori sani.

In sintesi, la riduzione del fumo sembra avere un ruolo per i fumatori che non sono attualmente motivati o capaci di smettere da subito, come ponte verso la cessazione completa e definitiva. C'è una evidenza limitata che la riduzione del fumo da sola possa portare ad un guadagno di salute.

## **STRUTTURA ORGANIZZATIVA E FORMAZIONE**

L'evidenza e le raccomandazioni sopra menzionate riconoscono decisamente la cessazione del fumo un intervento importante ed essenziale nella maggior parte dei pazienti con malattie respiratorie. I servizi per la cessazione del fumo dovrebbero essere parte integrante di una unità operativa di pneumologia come le prove di funzionalità respiratoria e la broncoscopia, offrendo consigli ed aiuto a tutti i fumatori con malattie respiratorie indipendentemente dalla motivazione del fumatore, ma concentrandosi principalmente su quelli che vogliono cercare di smettere di fumare. I fumatori che non riescono in questo intento dovrebbero essere aiutati a ridurre il numero delle sigarette. Come minimo le unità operative di pneumologia dovrebbero offrire supporto della cessazione del fumo con terapia sostitutiva nicotinic e/o bupropione SR ed almeno 4 visite di controllo a tutti i fumatori. I protocolli operativi di ciascun servizio dipendono da fattori locali e differenze nazionali tenendo in considerazione che l'intervento di ogni singolo clinico fallisce in più di un terzo dei fumatori (9).

La cessazione del fumo può essere effettuata individualmente o in gruppo, ma è necessario prevedere forza lavoro e tempo dedicato nell'ambito del piano di attività dell'unità operativa di pneumologia, insieme ad un budget per la farmacoterapia.

### ***Identificazione sistematica dei fumatori***

Prendendo in considerazione gli ospedali (sia per i ricoverati sia per i pazienti ambulatoriali) ci dovrebbe essere un piano organizzativo per identificare i fumatori, documentando i dati sul fumo nella registrazione ed inviando una breve comunicazione con un invito a rivolgersi al servizio per la cessazione del fumo (9, 195).

Le linee guida della US Agency for Health Care Policy (9) suggeriscono che ogni servizio sanitario dovrebbe attuare un sistema per l'identificazione dei fumatori. La meta-analisi di nove studi ha dimostrato che il tasso di intervento stimato dai clinici sui loro pazienti fumatori, saliva dal 39 al 66% (95% CI 58-73%) quando era stato messo in atto un sistema di screening per identificare lo stadio del fumo. Per quanto riguarda il tasso di cessazione l'impatto della presenza di un sistema identificativo rispetto all'assenza (n=3 studi) ha riportato i tassi di cessazione stimati del 6,4% (1,3-11,6%) versus 3,1% (non significativo), benché si debba considerare che queste statistiche sono basate su di un piccolo numero di studi (9).

### ***Attrezzatura ed organico***

Certe necessità e competenze dovrebbero essere accessibili in ogni unità clinica per effettuare la valutazione di cui sopra. Dovrebbe essere possibile valutare il livello del CO, la dipendenza da nicotina e la motivazione della cessazione (80, 196, 197).

Uno o due componenti dello staff dovrebbero essere responsabili del programma per la cessazione del fumo, la formazione del personale e la gestione degli aspetti pratici. Se l'unità operativa non può offrire i servizi per la cessazione del fumo dovrebbero essere realizzate delle flow-chart in modo che i pazienti sappiano dove rivolgersi.

E' importante impegnare nella cessazione del fumo anche gli MMG, come è importante che molti pazienti affetti da BPCO consultino con frequenza il loro MMG.

### ***Formazione***

E' stato difficile dimostrare che le linee guida modificano la pratica clinica (198). La durata della formazione oltre pochi giorni sembra inefficace ed i molteplici strumenti di attuazione sono più efficaci di uno solo. E' stato dimostrato che i seguenti strumenti alterano il comportamento dei medici di famiglia (199): formazione da parte di medici "opinion leaders"; feedback computerizzato simultaneo alle decisioni cliniche; istruzione dettagliata (cioè formazione personalizzata spesso da parte di un farmacista); incentivi al medico, ma anche istruzione o informazione ed incentivi per il paziente.

Le linee guida dovrebbero essere semplici, pragmatiche, utilizzabili, flessibili e focalizzate all'attuazione (198, 200).

La cessazione del fumo dovrebbe essere parte del curriculum essenziale dell'istruzione pre e post laurea e del tirocinio dei medici.

Secondo l'esperienza degli autori di questo documento, le conoscenze sulla dipendenza e cessazione dal fumo di sigaretta variano tra gli operatori sanitari. Sembra che tra i medici ci sia la necessità di un aggiornamento su questo argomento, in particolare sulla farmacoterapia utilizzabile per la cessazione del fumo. Poiché il fumo gioca un ruolo eziologico così ampio per la maggioranza dei

disturbi polmonari, la conoscenza della cessazione del fumo da parte degli pneumologi deve essere ad un livello simile a quello della loro conoscenza sulle altre terapie respiratorie, es. broncodilatatori e steroidi inalati.

Corsi formativi regolari sono necessari per istruire gli operatori sanitari sulla cessazione del fumo ed inoltre i corsi devono essere ripetuti per prendere in considerazione l'avvicendamento del personale. Sarebbe l'optimum se tutti gli pneumologi partecipassero alla formazione indicata sopra. Ci dovrebbero anche essere corsi post laurea sulla cessazione del fumo al congresso annuale dell'ERS.

L'abitudine personale al fumo e l'attitudine verso di esso da parte degli pneumologi e degli operatori sanitari non sembra interferire con la loro capacità a gestire la cessazione del fumo, ma il consiglio a smettere di fumare potrebbe essere considerato meno credibile dal paziente (201).

### ***Strutture sanitarie libere dal fumo***

Fumare dovrebbe essere vietato negli ospedali, sia per i ricoverati sia i pazienti ambulatoriali sia per il personale. In tutti gli ospedali degli USA da dieci anni è vietato fumare senza grossi problemi. L'Europa è molto indietro. Il valore più importante di una struttura sanitaria libera dal fumo è il segnale che essa dà ai pazienti, ai parenti ed all'intera comunità. Per il singolo fumatore l'unità operativa di pneumologia può apparire più degna di fiducia se c'è il "divieto fumare". Lavorando in un ambiente libero dal fumo si evitano anche gli effetti negativi sulla salute dovuti al fumo passivo.

Quando un fumatore con patologie respiratorie è ricoverato in un reparto dove non si fuma, questa è un'ulteriore opportunità per intervenire indipendentemente dalla motivazione del paziente a smettere di fumare. Il reparto dovrebbe sostenere il fumatore informandolo e fornendogli sostegno comportamentale attraverso un operatore specializzato per la cessazione del fumo oltre a prescrivere la terapia di sostituzione nicotinicca o bupropione SR.

La Rete Europea degli Ospedali Liberi da Fumo consta di 16 paesi membri. Questa organizzazione ha creato linee guida sia per l'attuazione di ospedali liberi da fumo sia per la formazione ed il materiale per gli operatori sanitari (202).

Inoltre, alcune unità operative pneumologiche potrebbero offrire alla comunità locale competenze per la formazione, l'istruzione, la ricerca, il patrocinio e pressioni politiche come pure sviluppare e sperimentare nuove terapie

## **COSTI DEL TABAGISMO ED ASPETTI ECONOMICI DEGLI INTERVENTI FINALIZZATI ALLA DISASSUEFAZIONE DAL FUMO DI SIGARETTA**

### ***Costo delle patologie fumo-correlate***

Un recente studio statunitense, condotto sull'intera popolazione nazionale, ha valutato in US\$6 miliardi la differenza annuale in spese sanitarie tra le persone affette e quelle non affette da patologie fumo-correlate (203). Il costo, riferito a tutta la vita, delle patologie fumo-correlate per la popolazione olandese, a valori 1997, è stato stimato in US\$ 7,27 miliardi ed in US\$ 9,47 miliardi per i maschi e le femmine, rispettivamente (204). Gli importi summenzionati non considerano i costi attribuibili alla perdita di giornate lavorative od alla premorienza causate dalle patologie fumo-correlate.

In Germania, i costi di pertinenza del settore sanitario relativi alle patologie fumo-correlate, espressi a valori 1996, raggiungevano Euro 5,471 miliardi per la BPCO (frazione attribuibile al fumo: 73%), Euro 2593 miliardi per le neoplasie polmonari (89%), Euro 996 milioni per le neoplasie del cavo orale e della laringe (65%), Euro 1774 miliardi per l'ictus cerebrale (28%), Euro 4963 miliardi per le coronaropatie (35%) ed Euro 761 milioni per le arteriopatie obliteranti (28%). Complessivamente,

i costi di pertinenza del settore sanitario causati dal tabagismo si attestavano su Euro 16,6 miliardi per la Germania nel 1996 (205).

I costi annuali delle patologie fumo-correlate negli adulti, che gravano sul Servizio Sanitario Nazionale della Gran Bretagna (UK NHS), raggiungevano Euro 2,3 miliardi a valori 1998 (206, 207). Nel 2000, il valore economico delle giornate lavorative perse a causa delle patologie fumo-correlate era stimato in Euro 130 miliardi. Il tumore polmonare è responsabile del 5,7% di tutti i costi correlati al tabagismo sostenuti da UK NHS; il 90% di tale cifra concerne l'ospedalizzazione (207).

Per l'Italia, i costi di pertinenza del settore sanitario attribuibili al tabagismo sono stati calcolati quale contributo allo sviluppo di un modello epidemiologico internazionale, deterministico, di popolazione *Economic Consequences of Smoking* (ECOS), sviluppato nel 1999 sotto l'egida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) in occasione dell'iniziativa denominata *Action Plan for a Tobacco-Free Europe* (208). Nel 1998, il totale dei costi di pertinenza del settore sanitario derivanti dalle malattie fumo-correlate è stato stimato in Euro 4,31271 miliardi (malattie cardiovascolari Euro 2,46419 miliardi; BPCO Euro 451,53 milioni; tumore polmonare a piccole cellule Euro 58,06 milioni; tumore polmonare non a piccole cellule Euro 232,25 milioni; ictus cerebrale Euro 1,10667 miliardi) (209).

In Gran Bretagna, i costi non sanitari annui relativi ai danni incendiari causati dall'abitudine al fumo sono stati stimati in circa Euro 6 milioni (Scozia) ed Euro 218 milioni (Inghilterra e Galles) (207).

Un recente sondaggio effettuato in Scozia ha dimostrato che l'assenteismo è maggiore tra i fumatori che tra i non fumatori (210), con perdite economiche annue stimate in Euro 60 milioni; complessivamente, la mancata attività lavorativa attribuibile al tabagismo, comporta costi pari a circa Euro 660 milioni per anno (207).

### ***Analisi costo-efficacia degli interventi di disassuefazione dal tabagismo***

Gli interventi finalizzati alla disassuefazione dal tabagismo sono notevolmente costo-efficaci quando confrontati con altri programmi sanitari. Secondo uno dei più noti esempi di *league tables* - elenchi di programmi sanitari classificati in ordine crescente in termini di costo per anno di vita salvato incrementale (210) o, più frequentemente, in termini anno di vita corretto per la qualità (*Quality-Adjusted Life Year* - QALY) salvato incrementale (211-213) - smettere di fumare su consiglio del MMG era considerato un buon investimento di risorse (costo per QALY incrementale guadagnato a prezzi 1990: Euro 400), classificato al terzo posto in una lista di programmi sanitari medici e chirurgici destinati alla prevenzione od alla terapia di diverse patologie (213).

Tra i programmi sanitari rivolti ai pazienti affetti da BPCO, quando espresso a valori 1990-1991, il costo per anno di vita incrementale guadagnato seguendo una terapia di disassuefazione al tabagismo risultava pari ad US\$ 6.500 (214), laddove l'importo in questione raggiungeva US\$ 24.300 ed US\$ 50.000 per un programma di riabilitazione polmonare e per una terapia del deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina, rispettivamente (215). A valori 1997, i programmi di disassuefazione dal tabagismo si qualificano come maggiormente costo-efficaci (US\$ 2.700 per anno di vita salvato incrementale) di interventi sanitari destinati ad altre patologie, quali *screening* mammografico (US\$ 50.000 per anno di vita salvato incrementale) e terapia dell'ipercolesterolemia grave (US\$ 100.000 per anno di vita salvato incrementale) (216, 217).

Secondo i risultati di una delle più rilevanti analisi costo-efficacia sui programmi sanitari rivolti alla disassuefazione dal tabagismo effettuata in Gran Bretagna, il costo per anno di vita salvato incrementale varia da Euro 354 (breve consiglio del MMG sull'importanza di smettere di fumare)

ad Euro 1458 (consiglio del MMG sull'importanza di smettere di fumare+auto-aiuto+consiglio di utilizzare una Terapia Sostitutiva della Nicotina (NRT) all'interno di un programma di disassuefazione dal tabagismo gestito da specialisti), a valori 1998. Questo è un intervento molto economico, anche considerando che queste cifre sono state calcolate quando gli ambulatori specialistici antifumo non erano operativi (quindi il secondo costo potrebbe essere leggermente più elevato). Tutte queste cifre sono comprensive di costi pertinenza del settore sanitario e di costi non sanitari) (206, 207). Un modello di analisi costo-efficacia realizzato in Gran Bretagna seguendo la prospettiva del NHS, ha confrontato diversi interventi di disassuefazione dal tabagismo; i risultati indicano che il costo per anno di vita salvato incrementale varia tra Euro 1.500–3.500 per NRT; Euro 935–2.200 per bupropione SR; Euro 1.300–2.900 per NRT +bupropione SR (218). Nell'ambito di una serie di linee-guida sulla disassuefazione dal tabagismo destinate al MMG italiano, è stata effettuata un'analisi costo-efficacia finalizzata a confrontare 2 ipotetici programmi di cessazione del fumo gestiti dal MMG: cure primarie (consiglio del MMG di smettere di fumare) e *ambulatorio antifumo* (consiglio del MMG di smettere di fumare+NRT) (219). I costi di pertinenza del settore sanitario, espressi a valori 2000, sono risultati pari ad Euro 87,18 e ad Euro 266,89 per cure primarie e ambulatorio antifumo, rispettivamente. Sulla base di pregresse evidenze cliniche (207), l'efficacia di cure primarie e ambulatorio antifumo era riportata pari a 7% e 17%, rispettivamente. Ipotizzando l'esistenza dell'opzione "non fare nulla", il rapporto costo-efficacia incrementale (vale a dire, il costo addizionale per ottenere un ex-fumatore addizionale rispetto ad una alternativa meno costosa e meno efficace) è risultato pari ad Euro 1.245,43 e ad Euro 1.797,10 per cure primarie e ambulatorio antifumo, rispettivamente.

### ***Cessazione del fumo e condizione socio-economica del paziente***

Data la compresenza di alcune condizioni sociali (vivere in un ambiente salubre; raggiungere un buon livello di istruzione; maturare la consapevolezza che l'abitudine al fumo è nociva per la salute), rispetto alle persone economicamente meno agiate, le persone di condizione economica più elevata presentano una minore probabilità di sviluppare la dipendenza dalla sigaretta e registrano una maggiore aderenza agli interventi di disassuefazione dal tabagismo. I risultati di una vasta indagine sulle disuguaglianze in tema di salute condotta in Gran Bretagna (217, 220), indicano che la più rilevante riduzione nella prevalenza di fumatori si registra tra le persone economicamente più agiate, mentre alle condizioni economicamente meno favorevoli si correlano risultati più modesti (221).

### ***Cessazione del fumo ed "elasticità al prezzo" dei fumatori di sigarette***

L'elasticità al prezzo (la riduzione attesa nel consumo di sigarette conseguente ad un aumento del prezzo di queste ultime) è inversamente correlata all'età del fumatore. I risultati di una ricerca su questo tema, condotta negli Stati Uniti d'America, riportano la più ridotta elasticità al prezzo (-0,095) per i fumatori di età compresa tra 27 e 29 anni; la più elevata elasticità al prezzo (-0,831) si registra, invece, nei fumatori di età compresa tra 15 e 17 anni (222).

La teoria della dipendenza razionale (223–225) – la quale sostiene che, analogamente a quanto, in genere, accade ad un investimento finanziario, la dipendenza dalla sigaretta aumenta con il trascorrere del tempo – può spiegare questi risultati. Pertanto, maggiore è la durata dell'abitudine al fumo, minore è la probabilità che il fumatore decida di smettere a seguito di un aumento del prezzo delle sigarette. Ancora una volta, deve essere adeguatamente sottolineata l'importante funzione svolta dal prezzo delle sigarette nell'impedire che fumatori sperimentali (da adolescenti) possano diventare fumatori abituali (da adulti) (226, 227); infatti, alla luce dei risultati sopra citati (222), ad un aumento dell'1% nel prezzo delle sigarette corrisponde una riduzione del consumo delle medesime pari a 0,83% negli adolescenti.

Un recente studio basato su dati raccolti in numerosi Paesi Europei ha dimostrato che la totalità delle terapie di prima linea per la disassuefazione dal tabagismo è notevolmente costo-efficace in confronto ad altri programmi di prevenzione (228).

### ***Punti chiave***

In considerazione delle ampie differenze in termini di “elasticità al prezzo” e della teoria della dipendenza razionale, imposte e prezzi elevati hanno un ruolo rilevante nella riduzione della futura dipendenza dalla sigaretta negli adolescenti; tale prescrizione risulta meno valida per i fumatori adulti.

Gli interventi finalizzati alla disassuefazione dal tabagismo presentano un limitato costo per QALY (o per anno di vita) salvato incrementale. Arruolare in programmi anti-fumo dedicati (effettuati, per esempio, presso il luogo di lavoro) fumatori a basso reddito, con bassi livelli di istruzione e/o scolarizzazione e dediti a lavori manuali, aumenterà, nel breve periodo, il costo per QALY incrementale di tali interventi ma potrebbe comportare, a lungo termine, una maggiore riduzione nella prevalenza di fumatori.

Tra gli interventi finalizzati alla disassuefazione dal tabagismo attualmente disponibili, il consiglio del MMG o dello specialista, NRT e bupropione SR sembrano essere un buon investimento di risorse. In quanto costo-efficace, in Gran Bretagna, dall'Aprile 2001, la NRT può essere prescritta dal MMG.

### **PROSPETTIVE DI RICERCA**

- 1) Valutare l'efficacia della terapia sostitutiva della nicotina e del bupropione a rilascio sostenuto in monoterapia ed in associazione nei pazienti con patologie respiratorie, in particolare broncopneumopatia cronico ostruttiva ed asma. Sono altresì necessari studi sulla cessazione del fumo nei pazienti affetti da numerose altre patologie di pertinenza pneumologica, quali tubercolosi, *deficit* di  $\alpha_1$ -antitripsina, istiocitosi X e nei candidati al trapianto polmonare.
- 2) Valutare l'efficacia di differenti interventi di ripresa del trattamento, così come di trattamenti di lungo periodo finalizzati alla cessazione del fumo in pazienti con patologie respiratorie.
- 3) Valutare l'efficacia dell'assunzione di tabacco in forma diversa dal fumo quale strumento di disassuefazione nei fumatori resistenti alle terapie.
- 4) Valutare l'efficacia dello *screening* della funzionalità polmonare combinato con diverse strategie di disassuefazione dal tabagismo, in fumatori asintomatici e sintomatici.
- 5) Indagare le caratteristiche della dipendenza da tabacco/nicotina, degli ostacoli e della motivazione a smettere di fumare in pazienti affetti da malattie respiratorie.
- 6) Valutare se una riduzione nel consumo di sigarette nei pazienti non intenzionati ad abbandonare la sigaretta può aumentare la fiducia e la motivazione a smettere di fumare.
- 7) Indagare la relazione tra broncopneumopatia cronico ostruttiva e depressione e valutare se la terapia antidepressiva può aiutare il paziente pneumologico fumatore ad abbandonare la sigaretta.
- 8) Valutare l'efficacia di nuovi farmaci per la cessazione del fumo in pazienti affetti da malattie respiratorie.

9) Valutare l'efficacia dei programmi di disassuefazione dal tabagismo nei trattamenti di riabilitazione.

10) Valutare l'efficacia dei programmi di disassuefazione veicolati attraverso Internet, linee telefoniche di supporto ai fumatori intenzionati ad abbandonare la sigaretta ed altri metodi di cessazione del fumo supportati dai mezzi di comunicazione.

#### **RINGRAZIAMENTI**

Gli autori desiderano ringraziare F. Pistelli, Dipartimento Cardiotoracico, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa, e A. Scognamiglio, Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa, per il loro contributo a numerosi paragrafi del presente manoscritto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Postma DS, Siafakas NM, eds. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir Mon* 1998; 7.
- 2) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease. NHLBI/WHO Workshop. US Dept of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 2701A. Bethesda, National Institutes of Health, 2001.
- 3) Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–1648.
- 4) Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE, eds. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford, Oxford University Press, 1976.
- 5) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497–1505.
- 6) Hand S, Edwards S, Campbell IA, Cannings R. Controlled trial of three weeks nicotine replacement in hospital patients also given advice and support. *Thorax* 2002; 57: 715–718.
- 7) Borson S, Claypoole K, McDonald GJ. Depression and chronic obstructive pulmonary disease: treatment trials. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1998; 3: 115–130.
- 8) Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575.
- 9) Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Smoking cessation: clinical practice guidelines No. 18. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR Publication No. 96-0692. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 1996.
- 10) Fiore M, Bailey W, Cohen S, et al. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 2000.
- 11) The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: a US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283: 3244–3254.
- 12) Anderson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence: an evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002; 121: 932–941.
- 13) American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, European Respiratory Society, Asian Pacific Society of Respiriology, Canadian Thoracic Society, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Smoking and health: the physician's responsibility. A statement by the Health and Smoking Committee. *Pneumologie* 1996; 50: 270–274.
- 14) Hughes JR, Fiester S, Goldstein MG, Resnick MP, Rock N, Ziedonis D. The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996; 153: Suppl. 10, S1–S31.
- 15) Hausteil KO. Tobacco or Health? Berlin, Springer-Verlag, 2001; pp. 34–43.
- 16) Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. The genetic determinants of smoking. *Chest* 2003; 123: 1730–1739.
- 17) Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res* 2000; 2: 19–37.
- 18) US Department of Health and Human Services. Nicotine addiction. A report of the Surgeon General. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 1998.
- 19) World Health Organization. International Classification of Diseases, 10th Edn. Geneva, World Health Organization, 1992.
- 20) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Edn. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
- 21) Hughes JR, Gust SW, Skoog K, Keenan RM, Fenwick JW. Symptoms of tobacco withdrawal.

- A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 52–59.
- 22) Shiffman S, West RJ, Gilbert DG. SRNT Work Group on the Assessment of Craving and Withdrawal in Clinical trials. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 599–614.
  - 23) The World Bank. *Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control*. Washington, The World Bank, 1999. Available at [www1.worldbank.org/tobacco/reports.asp](http://www1.worldbank.org/tobacco/reports.asp). Date last accessed: March 15, 2005. Date last updated: 2001.
  - 24) Tobacco Policy in the European Union: ASH Fact Sheet No. 20. [www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact20.html](http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact20.html). Date last accessed: November 28, 2005. Date last updated: May 2006.
  - 25) Doxa. *Indagine sul fumo in Italia 2004*. [www.doxa.it/italiano/inchieste/fumo2004\\_ita.pdf](http://www.doxa.it/italiano/inchieste/fumo2004_ita.pdf). Date last accessed: March 15, 2005. Date last updated: April 2004.
  - 26) Murin S, Bilello KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 2000; 21: 121–137.
  - 27) US Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General, 2004*. [www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr\\_2004/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm). Date last accessed: November 28, 2006. Date last updated: February 15, 2006.
  - 28) Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr., Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996; 52: 12–21.
  - 29) Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847–852.
  - 30) Rodu B, Cole P. The burden of mortality from smoking: comparing Sweden with other countries in the European Union. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 129–131.
  - 31) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328: 1529–1533.
  - 32) Lung cancer. In: *European Respiratory Society/European Lung Foundation. European Lung White Book. The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe*. Sheffield, ERS Journals, 2003; pp. 44–54.
  - 33) La Vecchia C, Franceschi S, Levi F. Epidemiological research on cancer with a focus on Europe. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 5–14.
  - 34) Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123: Suppl. 1, 21S–49S.
  - 35) Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking, and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. *Cancer Res* 2003; 63: 6556–6562.
  - 36) Simonato L, Agudo A, Ahrens W, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91: 876–887.
  - 37) Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
  - 38) Chronic obstructive pulmonary disease. In: *European Respiratory Society/European Lung Foundation. European Lung White Book. The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe*. Sheffield, ERS Journals, 2003; pp. 34–43.
  - 39) Burney P, Suissa S, Soriano JB, et al. The pharmacoepidemiology of COPD: recent advances and methodological discussion. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 42, 1s–44s.
  - 40) Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48: 1204–1213.
  - 41) Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, et al. Prevalence rates of respiratory symptoms and diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 1034–1042.
  - 42) Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al. Obstructive lung disease in Northern Sweden studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97: 115–122.

- 43) de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al., for the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
- 44) Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
- 45) Watson L., Boezen HM., Postma DS. Differences between males and females in the natural history of asthma and COPD. In: Buist S, Mapp CE, eds. *Respiratory Diseases in Women*. *Eur Respir Mon* 2003; 25: 50–73.
- 46) Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68: 4–19.
- 47) Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362: 1053–1061.
- 48) Willemse BWM, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. *Eur Respir J* 2004; 23: 464–476.
- 49) Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, for the Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239.
- 50) Cerveri I, Accordini S, Corsico A, et al., for the ISAYA Study Group. Chronic cough and phlegm in young adults. *Eur Respir J* 2003; 22: 413–417.
- 51) Carrozzi L, Rijcken B, Burney P, et al. Family history for chronic lung diseases and epidemiological determinants of COPD in three European countries. *Eur Respir Rev* 2001; 11: 49–54.
- 52) Eagan TML, Gulsvik A, Eide GE, Bakke PS. Remission of respiratory symptoms by smoking and occupational exposure in a cohort study. *Eur Respir J* 2004; 23: 589–594.
- 53) Kerstjens HAM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997; 52: 820–827.
- 54) Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931–937.
- 55) Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 17–22.
- 56) Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056–1061.
- 57) Downs SH, Brandli O, Zellweger JP, et al. Accelerated decline in lung function in smoking women with airway obstruction: SAPALDIA 2 cohort study. *Respir Res* 2005; 6: 45.
- 58) Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 675–679.
- 59) Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381–390.
- 60) Sherrill DL, Enright P, Cline M, Burrows B, Lebowitz MD. Rates of decline in lung function among subjects who restart cigarette smoking. *Chest* 1996; 109: 1001–1005.
- 61) Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, et al. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health Study Research Group. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1317–1326.
- 62) Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, et al. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 433–439.
- 63) Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, et al. CO diffusing capacity in a general population sample: relationships with cigarette smoking and airflow obstruction. *Respiration* 1993; 60: 155–161.
- 64) Viegi G, Sherrill DL, Carrozzi L, et al. An 8-year followup of carbon monoxide diffusing capacity in a general population sample of northern Italy. *Chest* 2001; 120: 74–80.

- 65) Viegi G, Matteelli G, Annesi I. Epidemiology of asthma. In: Chung F, Fabbri LM, eds. *Asthma*. *Eur Respir Mon* 2003; 23: 1–25.
- 66) Ulrik CS, Lange P. Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 349–353.
- 67) Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822–833.
- 68) Doll R. Risk from tobacco and potentials for health gain. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 90–99.
- 69) Tønnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 139–148.
- 70) Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. *British Thoracic Society Pneumonia Study Group*. *Respir Med* 2000; 94: 954–963.
- 71) Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116: 375–379.
- 72) Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *Active Bacterial Core Surveillance Team*. *N Engl J Med* 2000; 342: 681–689.
- 73) Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2206–2216.
- 74) Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43 000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003; 362: 507–515.
- 75) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA, Collaborating Centers. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 242–248.
- 76) Chiyo M, Sekine Y, Iwata T, et al. Impact of interstitial lung disease on surgical morbidity and mortality for lung cancer: analyses of short-term and long-term outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1141–1146.
- 77) Henry M, Arnold T, Harvey J, on behalf of the BTS Pleural Disease Group, a subgroup of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 2003; 58: Suppl. II, 39–52.
- 78) Rollnick S, Mason P, Butler C. *Health behaviour change: a guide for practitioners*. London, Churchill Livingstone, 1999.
- 79) Fagerström KO. Time to first cigarette; the best single indicator of tobacco dependence. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 95–98.
- 80) Etter JF, Duc TV, Perneger TV. Saliva cotinine levels in smokers and non-smokers. *Am J Epidem* 2000; 151: 251–258.
- 81) Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction* 1991; 86: 1119–1127.
- 82) Fagerström KO, Schneider N. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989; 12: 159–182.
- 83) Breslau N, Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine dependent smokers. *Am J Pub Health* 1999; 90: 1122–1127.
- 84) Batra A, Gelfort G, Bartels M. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene – a genetic risk factor in heavy smoking? *Addict Biol* 2000; 5: 431–438.
- 85) Etter JF, LeHouezec J, Perneger TV. A self-administered questionnaire to measure addiction to cigarettes. The Cigarette Dependence Scale. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 359–370.
- 86) Javors MA, Hatch JP, Lamb R. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction* 2005; 100: 159–167.

- 87) Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
- 88) Petty TL, Doherty DE. National Lung Health Education Program. The National Lung Health Education Program: roots, mission, future directions. *Respir Care* 2004; 49: 678–683.
- 89) Enright PL, Kaminsky DA. Strategies for screening for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2003; 48: 1194–1201.
- 90) Clotet J, Gomez-Arbones X, Ciria C, Aldalad JM. Spirometry is a good method for detecting and monitoring chronic obstructive pulmonary disease in high-risk smokers in primary care. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 155–159.
- 91) Stratelis G, Jakobsson P, Molstad S, Zetterstrom O. Early detection of COPD in primary care: screening by invitation of smokers aged 40 to 55 years. *Brit J Gen Pract* 2004; 54: 201–206.
- 92) Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, Puscinska E, Goljan-Geremek A, Zielinski J. Diagnosis of airflow limitation combined with smoking cessation advice increases stop-smoking rate. *Chest* 2003; 123: 1916–1923.
- 93) Bize R, Burnand B, Mueller Y, Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD0004705.
- 94) Hughes JR. Comorbidity and smoking. *Nicotine Tob Res* 1999; 1: Suppl. 2, S149–S152.
- 95) Dierker LC, Avenevoli S, Stolar M, Merikangas KR. Smoking and depression: an examination of mechanisms of comorbidity. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 947–953.
- 96) Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the source of major depression: a follow up study. *Lancet* 2001; 357: 1929–1932.
- 97) Wagena E, Kant I, Huibers MJ, et al. Psychological distress and depressed mood in employees with asthma, chronic bronchitis or emphysema: a population-based observational study on prevalence and the relationship with smoking cigarettes. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 147–153.
- 98) Arrol B, Khin N, Kerse N. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. *BMJ* 2003; 327: 1144–1146.
- 99) Watkins C, Daniels L, Jack C, Dickinson H, van der Broek M. Accuracy of a single question in screening for depression in a cohort of patients after stroke: comparative study. *BMJ* 2001; 323: 1159.
- 100) Centers for Disease Control and Prevention. Smoking cessation during previous years among adults in United States 1990 and 1991. *MMWR* 1993; 42: 504–507.
- 101) US Dept of Health and Human Services. The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. A report of the Surgeon General. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 1984.
- 102) van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57: 412–416.
- 103) Wagena EJ, Kant I, van Amelsvoort LG, Wouters EF, van Schayck CP, Swaen GM. Risk of depression and anxiety in employees with chronic bronchitis: the modifying effect of cigarette smoking. *Psychosom Med* 2004; 5: 729–734.
- 104) Breslau N, Peterson EL, Schultz LR. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 161–166.
- 105) Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis* 1998; 17: 35–46.
- 106) West R, Hajek P, Belcher M. Severity of withdrawal symptoms as a predictor of outcome of an attempt to quit smoking. *Psychol Med* 1989; 19: 981–985.
- 107) Shiffman S, Hickcox M, Paty J, Gnys M, Kassel J, Richards T. Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 993–1002.
- 108) Kim HF, Kunik ME, Molinari VA. Functional impairment in COPD patients: the impact of anxiety and depression. *Psychosomatics* 2000; 41: 465–471.

- 109) de Voogd JN, Elzen HA. Psychological state and personality traits of patients in a pulmonary rehabilitation program. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 33, 54s.
- 110) Dudley DL, Wermuth C, Hague W. Psychological aspects of care in the chronic obstructive pulmonary disease patient. *Heart Lung* 1973; 2: 339–345.
- 111) Gorecka D, Bednarek M, Nowinski A, Plywaczewski R, Zielinski J, Bielen P. Nicotine dependence in smokers at risk for COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 38, 134s.
- 112) Miloskovic V, Lazic Z. Lung function and level of the smoker's nicotine dependence. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 33, S115–S116.
- 113) Kunze U, Schoberberger R, Schmeiser-Rieder A, Fagerström K. Preventive oncology and nicotine addiction. In: Antypas G, ed. *International Proceedings Division, 2nd International Congress on Lung Cancer*. Bologna, Monduzzi Editore, 1996; pp. 551–554.
- 114) Mikami I, Akechi T, Kugaya A, et al. Screening for nicotine dependence among smoking-related cancer patients. *Japan J Cancer Res* 1999; 90: 1071–1075.
- 115) Jimenez-Ruiz CA, Miravittles M, Sobradillo V, et al. Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentrations in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? *Nic Tob Res* 2004; 6: 649–653.
- 116) Medici TC, Unger S, Ruegger M. Smoking pattern of smokers with and without tobacco-related lung diseases. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 385–388
- 117) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.
- 118) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398–1420.
- 119) Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 961–966.
- 120) Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev* 2004; 5: 95–103.
- 121) Lancaster T, Stead LF. Self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD001118.
- 122) Borland R, Balmford J, Hunt D. The effectiveness of personally tailored computer generated advice letters for smoking cessation. *Addiction* 2004; 99: 369–377.
- 123) Quist-Paulsen P, Gallefos F. Randomised controlled trial of smoking cessation intervention after admission for coronary heart disease. *BMJ* 2003; 327: 1254–1257.
- 124) Aveyard P, Griffin C, Lawrence T, Cheng KK. A controlled trial of an expert system and self-help manual intervention based on the stages of change versus standard self-help materials in smoking cessation. *Addiction* 2003; 98: 345–354.
- 125) Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000165.
- 126) Rice V, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001188.
- 127) British Thoracic Society. Comparison of four methods for smoking cessation in patients with smoking related disorders. *BMJ* 1983; 286: 595–597.
- 128) Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001292.
- 129) Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001007.
- 130) Lichtenstein E, Glasgow RE, Lando HA, Ossip-Klein DJ, Boles SM. Telephone counseling for smoking cessation: rationales and meta-analytic review of evidence. *Health Educ Res* 1996; 11: 243–257.

- 131) Stead LF, Lancaster T, Perera R. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002850.
- 132) Borland R, Segan CJ, Livingston PM, Owen N. The effectiveness of callback counselling for smoking cessation: a randomised trial. *Addiction* 2001; 96: 881–889
- 133) Macleod ZR, Charles MA, Arnaldi VC, Adams IM. Telephone counselling as an adjunct to nicotine patches in smoking cessation: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2003; 179: 349–352.
- 134) Hajek P, Stead LF. Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3: CD000546.
- 135) Ussher M, Nunciata P, Cropley M, West R. Effect of a short bout of exercise on tobacco withdrawal symptoms and desire to smoke. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 158: 66–72.
- 136) Bock BC, Marcus BH, King TK, Borrelli B, Roberts MR. Exercise effects on withdrawal and mood among women attempting smoking cessation. *Addict Behav* 1999; 24: 399–410.
- 137) Steptoe A, Edwards S, Moses J, Mathews A. The effects of exercise training on mood and perceived coping ability in anxious adults from the general population. *J Psychosom Res* 1989; 33: 537–547.
- 138) McAuley E, Mihalko SL, Bane SM. Exercise and self-esteem in middle-aged adults: multidimensional relationships and physical fitness and self-efficacy influences. *J Behav Med* 1997; 20: 67–83.
- 139) Ussher M. Exercise interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD002295.
- 140) Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000146.
- 141) Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000031.
- 142) Crowley TJ, Macdonald MJ, Walter MI. Behavioural antismoking trial in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Psychopharmacology* 1995; 119: 193–204.
- 143) Pederson LL, Wanklin JM, Lefcoe NM. The effect of counselling on smoking cessation among patients hospitalised with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Int J Addiction* 1991; 26: 107–119.
- 144) Wagena EJ, van der Meer RM, Ostelo RJ, Jacobs JE, van Schayck CP. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir Med* 2004;98:805–815.
- 145) Research Committee of the British Thoracic Society. Smoking cessation in patients: two further studies by the British Thoracic Society. *Thorax* 1990; 45: 835–840.
- 146) Tønnesen P, Mikkelsen KL. Routine smoking cessation with four nicotine regimens in a lung clinic. *Eur Respir J* 2000; 16: 717–722.
- 147) West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000; 55: 987–999.
- 148) World Health Organisation. European partnership to reduce tobacco dependence: WHO evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. Geneva, WHO, 2001.
- 149) National Institute for Health and Clinical Excellence. Smoking cessation – bupropion and nicotine replacement therapy. National Institute for Health and Clinical Excellence Technology appraisal TA39. [www.nice.org.uk/page.aspx?o5TA39](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o5TA39). Date last accessed: May 2006. Date last updated: March 2002.
- 150) Andersson JE, Jorenby DE, Scott WJ, Fiore MC. Treating tobacco use and dependence. *Chest* 2002; 121: 932–941.
- 151) Wagena E, Zeegers M, Van Schayck C, Wouters E. Benefits and risks of pharmacological smoking cessation therapies in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Saf* 2003; 26: 381–403.

- 152) Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497–1505.
- 153) Sachs DPL, Benowitz NL, Silver KJ. Effective use of nicotine polacrilex (Nicorette) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Aoki M, Hisamichi S, Tominaga S, eds. *Smoking and health*. Amsterdam, Elsevier, 1987; pp. 793–795.
- 154) Glover ED, Glover PN, Abrons HL, et al. Smoking cessation among COPD and chronic bronchitis patients using the nicotine nasal spray. *Am J Health Behav* 1997; 21: 310–317.
- 155) Tønnesen P. Smoking cessation. In: Pauwels RA, Postma DS, Weiss ST, eds. *Long-term intervention in chronic obstructive pulmonary disease. Lung Biology in Health and Disease*, vol. 191. New York, Marcel Dekker, 2005; pp. 315–352.
- 156) Campell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respir Med* 1991; 85: 155–157.
- 157) Campbell IA, Prescott RJ, Teder-Burton SM. Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. *Respir Med* 1996; 90: 47–51.
- 158) Miller NH, Smith PM, DeBusk RF, Sobel DS, Taylor CB. Smoking cessation in hospitalized patients: results of a randomized trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 409–415.
- 159) Lewis SF, Piasecki TM, Anderson JE, Baker TB. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: a randomized clinical trial. *Prev Med* 1998; 27: 296–303.
- 160) Tønnesen P, Mikkelsen KL, Markholst C, et al. Nurseconducted smoking cessation with minimal intervention in a lung clinic: a randomized controlled study. *Eur Respir J* 1996; 9: 2351–2355.
- 161) Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD, using nicotine sublingual tablets and behavioral support. *Chest* 2006; 130: 314–316.
- 162) Gratziou C, Francis K, Maragianni A, et al. Bupropion treatment and cognitive behavioral therapy in smoking cessation program. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 33, 12s.
- 163) Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review* 2003; 22: 203–220.
- 164) Tønnesen P, Fryd V, Hansen M, et al. Two and four mg nicotine chewing gum and group counseling in smoking cessation: An open, randomized, controlled trial with a 22 month follow-up. *Addict Behav* 1988; 13: 17–27.
- 165) Tønnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE-trial. *Eur Respir J* 1999; 13: 238–246.
- 166) Shiffman S, Dressler C, Hajek P, Gilbert S, Targett D, Strahs K. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1267–1276.
- 167) Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non-depressed smokers. *J Addict Disord* 1994; 13: 249.
- 168) Dalsgareth O, Hansen N, Soes-Petersen U, et al. A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 55–61.
- 169) Garcia-Rio F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Vilamor J. Safety profile of bupropion for COPD. *Lancet* 2001; 358: 1009–1010.
- 170) Tonstad S, Farsang D, Klaene G, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946–955.
- 171) Hays JT, 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: 423–433.
- 172) Sampablo I, Lores L, Coll-Klein F, Jimenez C, Rebaso P. Predictive factors in smoking cessation with combined therapy with bupropion and nicotine patches. *Monaldi Arch Chest*

- Dis 2003; 59: 171–176.
- 173) Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–691.
  - 174) Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, et al. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 670–679.
  - 175) Hilleman DE, Mohiuddin SM, Delcore MG, Lucas BD Jr. Randomized controlled trial of transdermal clonidine for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1025–1028.
  - 176) Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 47–55.
  - 177) Jorenby DE, Hays T, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 56–63.
  - 178) Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. *JAMA* 2006; 296: 64–71.
  - 179) Cohen C, Kostas E, Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 387–395.
  - 180) Anthenelli RM, Despres JP. Effects of rimonabant in the reduction of major cardiovascular risk factors. Results from the STRATUS-US Trial (smoking cessation in smokers motivated to quit). American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session. New Orleans, American College of Cardiology, 2004.
  - 181) Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–1364.
  - 182) White A, Resch K, Ernst E. A metaanalysis of acupuncture techniques for smoking cessation. *Tob Control* 1999; 8: 393–397.
  - 183) Yiming C, Changxin Z, Ung WS, Lei Z, Kean LS. Laser acupuncture for adolescent smokers – a randomised, double-blind controlled trial. *Am J Chin Med* 2000; 28: 443–449.
  - 184) Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J, Ernst E. Hypnotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; 2: CD001008.
  - 185) Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000; 321: 329–333.
  - 186) Wennike P, Danielsson T, Landfeldt T, Westin Å, Tønnesen P. Smoking reduction promotes smoking cessation: Results from a double blind, randomised, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction* 2003; 98: 1395–1402.
  - 187) Hughes JR, Cummings KM, Hyland A. Ability of smokers to reduce their smoking and its association with future smoking cessation. *Addiction* 1999; 94: 109–114.
  - 188) Gotfredsen N, Prescott E, Osler M, Vestbo J. Predictors of smoking reduction and cessation in a cohort of Danish moderate and heavy smokers. *Prev Med* 2001; 33: 46–52.
  - 189) Tønnesen P, Danielsson T. Cutting down smoking then stopping with nicotine replacement therapy: an innovative approach to smoking cessation. *Thorax* 2005; 60: Suppl. II, ii36.
  - 190) Hughes JR, Carpenter MJ. Can medications or behavioral treatment reduce smoking in smokers not trying to quit? A review. *Proceedings of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2005: 8.
  - 191) Hughes JR. Smoking reduction: efficacy and implementation. *Addiction* 2000; 95: Suppl. 1, S3–S37.
  - 192) Bates C, McNeill A, Jarvis M, Gray N. The future of tobacco product regulation and labelling in Europe: Implications for the forthcoming European Union directive. *Tob Control* 1999; 8: 225–235.
  - 193) Fagerström KO, Hughes JR, Rasmussen T, Callas PW. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour,

- nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. *Tob Control* 2000; 9: 327–333.
- 194) Gray N, Henningfield JE, Benowitz NL, et al. Toward a comprehensive long term nicotine policy. *Tob Control* 2005; 14: 161–165.
  - 195) Glynn TJ, Manley MW. How to help your patients to stop smoking: A National Cancer Institute Manual for Physicians. NIH Publication No. 93-3064. Bethesda, National Institutes of Health, 1993.
  - 196) Prochaska JO, Goldstein MG. Process of smoking cessation. Implications for clinicians. *Clin Chest Med* 1991; 12: 727–735.
  - 197) Jarvis MJ, Russell MA, Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *BMJ* 1980; 281: 484–485.
  - 198) Heffner JE. The overarching challenge. *Chest* 2000; 118: Suppl. 2, 1S–3S.
  - 199) Smith WR. Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behavior. *Chest* 2000; 118: Suppl. 2, 8S–17S.
  - 200) Heffner JE, Alberts WM, Irwin R, Wunderink R. Translating guidelines into clinical practice. Recommendations to the American College of Chest Physicians. *Chest* 2000; 118: Suppl. 2, 70S–73S.
  - 201) Nardini S, Bertoletti R, Rastelli V, Donner CF. The influence of personal tobacco smoking on the clinical practice of Italian chest physicians. *Eur Respir J* 1998; 12: 1450–1453.
  - 202) European Smoke-Free Hospital Network. <http://ensh.aphp.fr>. Date last accessed: November 28, 2006. Date last modified: November 23, 2006.
  - 203) Johnson E, Dominici F, Griswold M, Zeger SL. Disease cases and their medical costs attributable to smoking: an analysis of the national medical expenditure survey. *J Econometrics* 2003; 112: 135–151.
  - 204) Barendregt JJ, Bonneux L, van der Maas J. The health care costs of smoking. *N Engl J Med* 1997; 337: 1052–1057.
  - 205) Ruff LK, Volmer T, Nowak D, Meyer A. The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J* 2000; 16:385–390.
  - 206) Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. *Thorax* 1998; 53: Suppl. 5, S1–S38.
  - 207) Godfrey C. The economic and social costs of lung cancer and the economics of smoking prevention. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 458–461.
  - 208) World Health Organization. Economic Consequences of Smoking (ECOS) model. WHO European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. Copenhagen- Geneva, World Health Organization, 1999.
  - 209) Lazzaro C. Health and Economic Consequences of Smoking (ECOS) model. WHO European Partnership Project to Reduce Tobacco Dependence. Appendix 1. Copenhagen-Geneva, World Health Organization, 1999.
  - 210) Parrott S, Godfrey C, Raw M. Costs of employee smoking in the workplace in Scotland. *Tob Control* 2000; 9: 187–192.
  - 211) Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes, 2nd Edn. Oxford, Oxford University Press, 1997; pp. 109–112.
  - 212) Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Costeffectiveness in health and medicine. New York, Oxford University Press, 1996.
  - 213) Maynard A. Developing the health care market. *Econ J* 1991; 101: 1277–1286.
  - 214) Schulmann KA, Lorna AL, Glick HA, Eisenberg J. Cost effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Int Med* 1991; 114: 798–802.
  - 215) Rutten-Van Mo'iken MPMH, Van Doorslaer EKA, Rutten FFH. Economic appraisal of asthma and COPD care: a literature review 1980–1981. *Soc Sci Med* 1992; 35: 161–175.

- 216) Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, Hasselblad V, Baker T. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. Agency for Health Care Policy and Research. JAMA 1997; 278: 1759–1766.
- 217) Department of Health. Independent inquiry into inequalities in health. London, Stationery Office, 1998.
- 218) NHS Centre for Reviews & Dissemination. A rapid and systematic review of the clinical and cost effectiveness of bupropion SR and nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. York, University of York, 2002.
- 219) Invernizzi G, Nardini S, Bettoncelli G, et al. L'intervento del medico di medicina generale nel controllo del fumo. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2002; 17: 55–70.
- 220) Baker D, Illsley R. Inequalities in health. Studies in inequality in health need careful interpretation. BMJ 1998; 317: 1659.
- 221) Whitfield L. Social policies “must focus on inequalities”. Health Service Journal 1998; 108: 8.
- 222) Harris JE, Chan SW. The continuum-of-addiction: cigarette smoking in relation to price among Americans aged 15–29. Health Econ 1999; 8: 81–86.
- 223) Becker GS, Murphy KM. A theory of rational addiction. Journal of Political Economy 1988; 96: 675–700.
- 224) Becker GS, Grossman M, Murphy KM. An empirical analysis of cigarette addiction. American Econ Rev 1994; 84: 396–418.
- 225) Chaloupka FJ, Tauras J, Grossman M. Economic models of addiction and applications to cigarette smoking and other substance abuse. Chicago, University of Illinois 1999; pp. 1–27.
- 226) Chaloupka FJ. Tobacco taxation. [www.impactteen.org/generalarea\\_PDFs/NCSLSEATTLE111601.pdf](http://www.impactteen.org/generalarea_PDFs/NCSLSEATTLE111601.pdf). Date last accessed: September 22, 2006.
- 227) Chaloupka FJ. Price, tobacco control policies and youth and young adult tobacco use. [www.impactteen.org/generalarea\\_PDFs/TUPTI082401.pdf](http://www.impactteen.org/generalarea_PDFs/TUPTI082401.pdf). Date last accessed: September 22, 2006.
- 228) Cornuz J, Gilbert A, Pinget C, et al. Cost-effectiveness of pharmacotherapies for nicotine dependence in primary care settings: a multinational comparison. Tobacco Control 2006; 15: 152–159.

**TABELLA 1****Prevalenza dell'abitudine al fumo nell'Unione Europea nel periodo 2002-2003  
(eccetto dove espressamente indicato)**

Paese	Fumatori totali %	Fumatori %	Fumatrici %
Austria	29	32*	26*
Belgio	27,5	33	22
Repubblica Ceca	30,5	38	23
Danimarca	27	30	24
Finlandia	22,5	26	19
Francia	30,5	36	25
Germania	32,5	37	28
Grecia	45	51 <sup>§</sup>	39 <sup>§</sup>
Irlanda	27	28	26
Italia	26,2 <sup>°</sup>	30 <sup>°</sup>	22,5 <sup>°</sup>
Paesi Bassi	30	33	27
Polonia	31	39	23
Spagna	32	39	25
Svezia	25	26	24
Regno Unito	25	26	24
Media Unione Europea	29	35	22

\*: durante l'anno 2000; <sup>§</sup> durante l'anno 2001; <sup>°</sup>: durante l'anno 2004

**TABELLA 2****Il test di Fagerström per valutare la Dipendenza alla Nicotina (FTQ)**

Domanda	Risposta	Punteggio
1) Quanto tempo dopo essersi svegliato/a fuma la prima sigaretta?	entro 5 minuti	3
	tra 6 e 30 minuti	2
	tra 31 e 60 minuti	1
	dopo 60 minuti	0
2) Trova difficile astenersi dal fumo dove è proibito fumare?	si	1
	no	0
3) Quale sigaretta Le dispiacerebbe maggiormente non fumare?	la prima del mattino	1
	qualsiasi altra	0
4) Quante sigarette fuma al giorno?	10 o meno	0
	tra 11 e 20	1
	tra 21 e 30	2
	31 o più	3
5) Fuma più frequentemente durante le prime ore del mattino dopo il risveglio che durante il resto della giornata?	si	1
	no	0
6) Fuma anche quando è così malato da dover trascorrere a letto per la maggior parte della giornata?	si	1
	no	0

### TABELLA 3

#### Risultati ad un anno di: consiglio del medico, lettere, visite

Visite ambulatoriali	Consiglio del medico	Intervento (lettere)
Nessuna	5	9
Una o più	9	13

I dati sono presentati come tassi percentuali di cessazione in seguito alla stratificazione secondaria di due studi (n=2,854) per stimare gli effetti dell'intervento e delle visite ambulatoriali.

Dati dalla voce biblio. 144

#### TABELLA 4

##### Formulazioni di terapia sostitutiva nicotinicca disponibili sul mercato

Formulazioni	Prodotti commerciali
Cerotti transdermici alla nicotina	5 mg, 10 mg, 15 mg/16 h (Nicorette®, Pfizer) 7 mg, 14 mg, 21 mg/24h (Nicotinell® TTS 10, TTS 20, TTS 30, Novartis) 7 mg, 14 mg, 21 mg/24h (NiQuitin® CQ, GSK)
Gomme da masticare alla nicotina	2 mg, 4 mg (Nicorette®, Pfizer; Nicotinell®, Novartis)
Formulazioni orali alla nicotina	2 mg compresse sublinguali (Nicorette® Microtab®, Pfizer) 1 mg pastiglie (Nicotinell®, Novartis) 2 mg e 4 mg pastiglie (Niquitin® CQ, GSK)
Inalatori alla nicotina	10 mg cartucce da inalare più bocchino (Nicorette® Inhaler, Pfizer)
Spray nasale alla nicotina	0,5 mg per spruzzo in ciascuna narice (Nicorette® Spray nasale, Pfizer)

TTS: sistema terapeutico transdermico; GSK: GlaxoSmithKline

**TABELLA 5**

**Metanalisi Cochrane degli effetti delle differenti formulazioni di terapia sostitutiva con nicotina (NRT)**

Terapia per smettere di fumare	NRT vs Placebo	Tassi di cessazione	
		NRT	Controlli
Tutte le formulazioni di NRT	1.77 (1.7-1.9)	17	10
Gomme da masticare alla nicotina	1.66 (1.5-1.8)	17	
Cerotti alla nicotina	1.81 (1.6-2.0)	14	
Inalatori alla nicotina	2.14 (1.4-3.2)	17	
Spray nasale alla nicotina	2.35 (1.6-3.4)	24	
Compresse sublinguali/pastiglie alla nicotina	2.05 (1.9-3.3)	17	
Gomme da 4 mg vs gomme da 2 mg	2.20 (1.5-3.3)		
Gomme a dosaggio fisso vs gomme <i>ad libitum</i>	1.29 (0.90-1.9)		
Combinazione di due formulazioni di NRT vs singola formulazione	1.42 (1.1-1.8)		
Bupropione SR*	2.06 (1.8-2.4)		

I dati sono presentati come Odds ratio (intervallo di confidenza 95%) oppure in %. Numero totale di soggetti analizzati: 39.503. SR = rilascio controllato. I dati sono stati raccolti da voce biblio. 140, eccetto \* tratto dalla voce biblio. 141

**TABELLA 6**

**Tassi di cessazione a un anno da studi clinici di cessazione in pazienti fumatori affetti da malattie respiratorie**

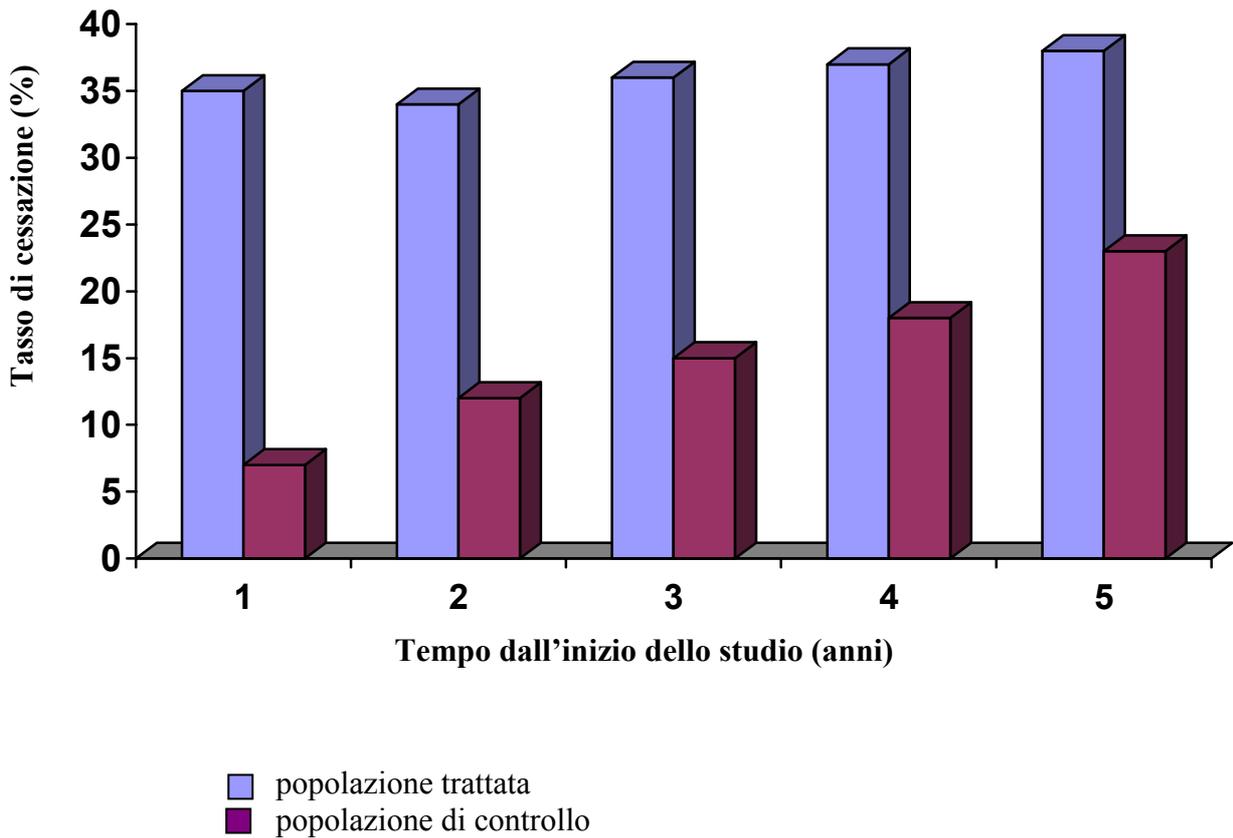
Primo autore/Società (biblio.)	N° Pazienti	Tasso di cessazione continuativa		valore del p
		Intervento	Controlli/terapia usuale	
<i>Pazienti Ospedalizzati</i>				
CAMPBELL (156)	111	20 (+NRT/placebo)	20	NS
CAMPBELL (157)	234	21 (+NRT/placebo)	14	NS
MILLER (158)	1402*	14 (+NRT)	13	NS
	1482*	19 (+NRT)	13	<0.01
LEWIS (159)	185 †	6,5 (+placebo)	4,9	NS
		9,7 (+NRT)	4,9	NS
<i>Pazienti Ambulatoriali</i>				
British Thoracic Society (127)	1550	9,8 (+NRT/placebo)	8,9	NS
MURRAY (61)	5887	28 (+NRT)	7	<0.001
TØNNESEN (160)	446	5,6 (+NRT/placebo‡)	1,8	<0.01
TASHKIN (8)	404 †	23 (bupropion/placebo)	16	<0.01
HAND (6)	245	15 (+NRT)	14	ns
TØNNESEN (161)	370	17 (+NRT/placebo)	10	<0.001

NRT: terapia sostitutiva con nicotina; NS: non significativo; \*: interventi intensivi e non intensivi nello stesso studio; †: tasso di successo a 6 mesi; ‡: come placebo è stato utilizzato il cerotto da 5 mg. Dati riprodotti e modificati da (155), con il permesso dell'editore

**TABELLA 7****Tassi di cessazione continuativa dalla settimana 9 alla 52 in due studi clinici di fase tre con vareniclina per la disassuefazione dal fumo**

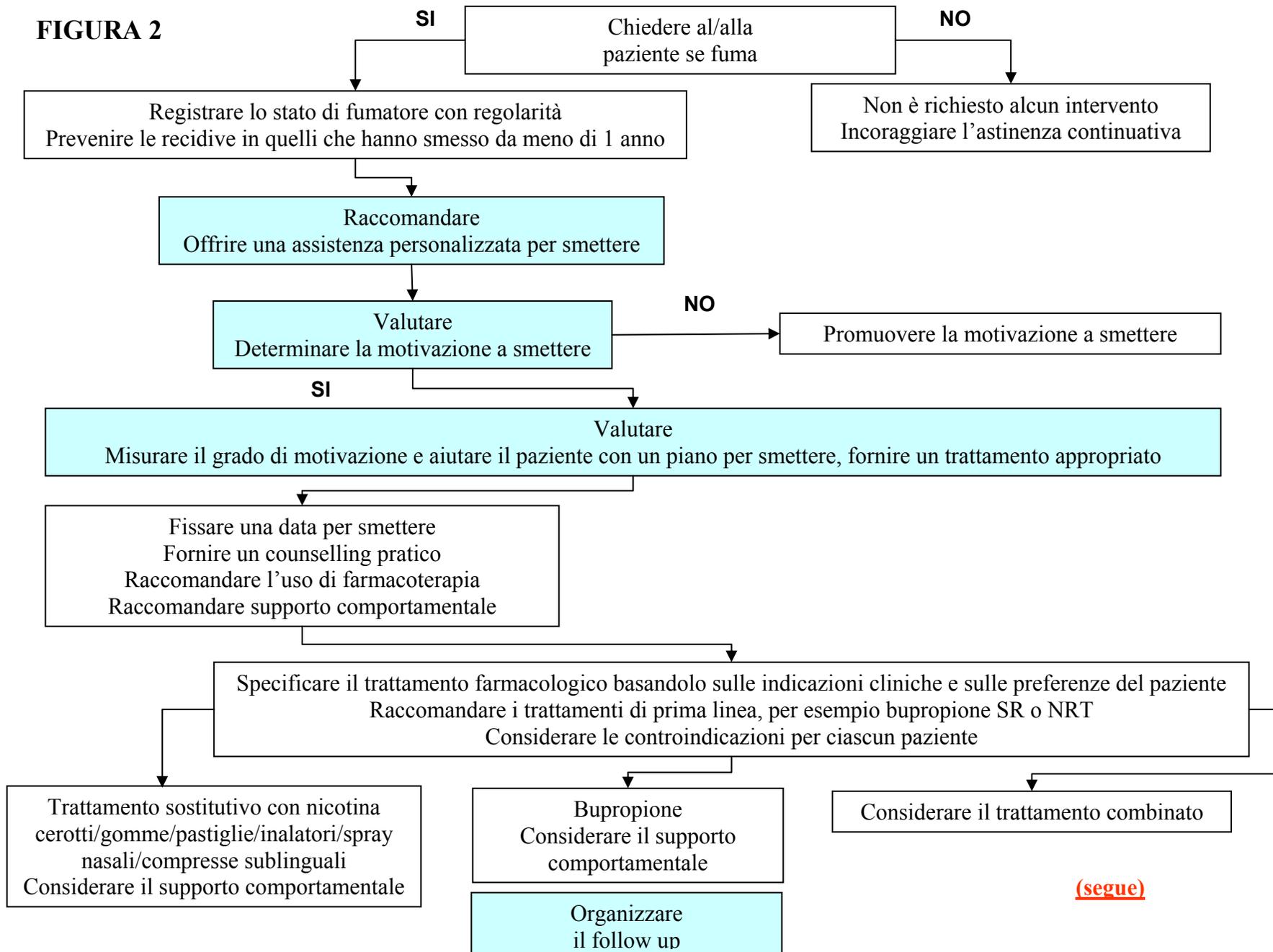
Primo autore (biblio.)	tasso di cessazione (%)			valore del p
	Placebo	Vareniclina 2 mg al di'	Bupropione SR 300 mg al di'	
GONZALEZ (176)	8.4	21.9	16.1	Vareniclina vs placebo p<0.001 Vareniclina vs bupropione SR p<0.057 Bupropione SR vs vareniclina p<0.001
JORENBY (177)	10.3	23.0	15.0	Vareniclina vs bupropione SR p<0.001 Bupropione SR vs placebo p<0.001 Vareniclina vs placebo p<0.001

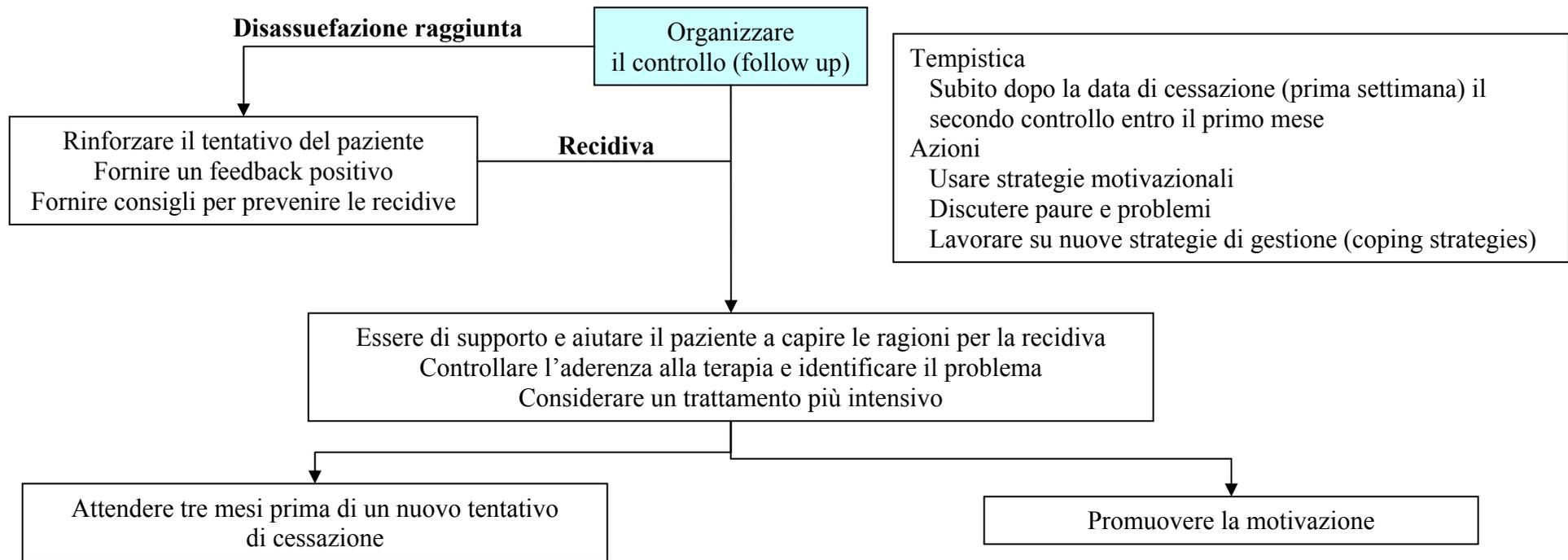
**FIGURA 1**



Prevalenza puntuale di cessazione dal fumo nel “Lung Health Study” (n= 5.587). Popolazione trattata= gruppo trattato con intervento terapeutico; popolazione di controllo= terapia usuale. Riprodotto da (152) con il permesso dell’editore.

**FIGURA 2**






---

Illustrazione delle fasi raccomandate nella disassuefazione dal fumo e degli interventi di prima linea approvati