



# Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina

(versione breve, luglio 2023)



Progetto grafico: Sandra Salinetti e Massimo Delle Femmine (Servizio Comunicazione Scientifica).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© Istituto Superiore di Sanità 2023  
Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma

# Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina

(versione breve, luglio 2023)

Il presente testo è stato realizzato tenendo conto del linguaggio e lo stile previsti dalle Linee guida per l'uso del genere nel linguaggio amministrativo ([https://www.uniss.it/sites/default/files/documentazione/c.\\_robustelli\\_linee\\_guida\\_uso\\_del\\_genere\\_nel\\_linguaggio\\_amministrativo.pdf](https://www.uniss.it/sites/default/files/documentazione/c._robustelli_linee_guida_uso_del_genere_nel_linguaggio_amministrativo.pdf)).

Le raccomandazioni contenute in questa Linea Guida rappresentano il punto di vista del Panel di persone esperte nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, espresso dopo un'attenta lettura e interpretazione critica delle evidenze disponibili.

Le raccomandazioni sono dirette a tutto il personale professionista nel settore sanitario e socio-sanitario coinvolto nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina. Nell'esercizio della pratica clinica, il personale professionista dovrebbe attenersi alle raccomandazioni tenendo conto anche dei bisogni, delle preferenze e dei valori individuali delle persone con dipendenza da tabacco e da nicotina, laddove possibile. Le suddette raccomandazioni non sostituiscono il giudizio del personale professionista nella decisione riguardo agli interventi terapeutici più appropriati, rispetto alle peculiarità del caso clinico e al setting organizzativo-assistenziale.

Persone coinvolte nelle decisioni politiche, nell'amministrazione e nella dirigenza sanitaria hanno la responsabilità di valorizzare le risorse e rimuovere gli ostacoli (di natura strutturale, tecnologica, organizzativa e professionale) all'implementazione delle raccomandazioni di questa linea guida, nel contesto delle priorità strategiche dell'SSN e dei SSR e nel rispetto dei principi di uguaglianza ed equità di accesso alle prestazioni sanitarie delle persone con dipendenza da tabacco e da nicotina.

Nulla di quanto contenuto in questa linea guida deve essere interpretato e applicato in modo da risultare incompatibile con il rispetto di tali doveri.

## INDICE

---

INDICE.....	iv
Definizioni dei prodotti contenenti tabacco e nicotina.....	1
Prefazione.....	3
Obiettivi e ambiti di applicazione (Scope della linea guida).....	4
RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA.....	6
INTERVENTI COMPORTAMENTALI.....	7
INTERVENTO BREVE.....	7
Raccomandazione.....	7
Indicazioni di buona pratica clinica.....	8
COUNSELLING.....	9
Raccomandazione.....	9
Indicazioni di buona pratica clinica.....	10
COUNSELLING (MODALITÀ E SESSIONI).....	11
Raccomandazione.....	11
Indicazioni di buona pratica clinica.....	13
INTERVENTI DIGITALI.....	14
Raccomandazione.....	14
Indicazioni di buona pratica clinica.....	19
INTERVENTI FARMACOLOGICI.....	20
MONOTERAPIA.....	20
Raccomandazione.....	20
Indicazioni di buona pratica clinica.....	38
MONOTERAPIA VS FARMACOTERAPIA COMBINATA.....	39
Raccomandazione.....	39
Indicazioni di buona pratica clinica.....	43
SIGARETTA ELETTRONICA.....	44
Raccomandazione.....	44
Bibliografia.....	47
INTERVENTI FARMACOLOGICI CON SUPPORTO COMPORTAMENTALE.....	48
Raccomandazione.....	48
Indicazioni di buona pratica clinica.....	50
FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO.....	51
Indicazioni di buona pratica clinica.....	51
GRUPPO DI LAVORO DELLA LINEA GUIDA.....	52
MATERIALI.....	58

RINGRAZIAMENTI.....59



## Definizioni dei prodotti contenenti tabacco e nicotina

Si riportano di seguito le definizioni disponibili in Italia, come dall'Art.2 del Decreto Legislativo 12 gennaio 2016, n. 6. *Recepimento della direttiva 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE*<sup>1</sup>.

- a) **tabacco**: foglie e altre parti naturali, lavorate o non lavorate della pianta di tabacco, compreso il tabacco espanso e ricostituito.
- b) **tabacco da pipa**: il tabacco che può essere consumato mediante un processo di combustione e destinato esclusivamente a essere utilizzato in una pipa.
- c) **tabacco da arrotolare**: il tabacco che può essere utilizzato dai consumatori o dalle rivendite per confezionare le sigarette.
- d) **prodotti del tabacco**: i prodotti che possono essere consumati e sono costituiti, anche parzialmente, da tabacco, geneticamente modificato o no.
- e) **prodotto del tabacco non da fumo**: un prodotto del tabacco che non comporta un processo di combustione, quale il tabacco da masticare, il tabacco da fiuto e il tabacco per uso orale.
- f) **tabacco da masticare**: un prodotto del tabacco non da fumo destinato esclusivamente ad essere masticato.
- g) **tabacco da fiuto**: un prodotto del tabacco non da fumo che può essere consumato per via nasale.
- h) **prodotti del tabacco per uso orale**: tutti i prodotti del tabacco destinati a un uso orale, ad eccezione di quelli destinati a essere inalati o masticati, costituiti totalmente o parzialmente da tabacco, sotto forma di polvere, di particelle fini o di qualsiasi combinazione di tali forme, specialmente quelle presentate in sacchetti-porzioni o sacchetti porosi.
- i) **tabacco da fumo**: i prodotti del tabacco diversi dai prodotti del tabacco non da fumo.
- l) **sigaretta**: un rotolo di tabacco che può essere consumato mediante un processo di combustione come anche definito all'articolo 3, paragrafo 1, della direttiva 2011/64/UE.
- m) **sigaro**: un rotolo di tabacco che può essere consumato mediante un processo di combustione come anche definito all'articolo 4, paragrafo 1, della direttiva 2011/64/UE.
- n) **sigaretto**: un tipo di sigaro piccolo, come anche definito all'articolo 8, paragrafo 1, della direttiva 2007/74/CE del Consiglio.
- o) **tabacco per pipa ad acqua**: un prodotto del tabacco che può essere consumato mediante una pipa ad acqua. Ai fini del decreto, il tabacco per pipa ad acqua è considerato un prodotto del tabacco da fumo. Se un prodotto può essere usato sia mediante una pipa ad acqua che come tabacco da arrotolare, è considerato tabacco da arrotolare.

p) **prodotto del tabacco riscaldato**: prodotto del tabacco di nuova generazione che viene riscaldato per produrre un'emissione contenente nicotina e altre sostanze chimiche, che viene poi inalato dall'utilizzatore<sup>2</sup>.

r) **sigaretta elettronica**: un prodotto utilizzabile per il consumo di vapore contenente nicotina o aromi tramite un bocchino o qualsiasi componente di tale prodotto, compresi una cartuccia, un serbatoio e il dispositivo privo di cartuccia o di serbatoio. Le sigarette elettroniche possono essere usa e getta o ricaricabili mediante un contenitore di ricarica o un serbatoio oppure ricaricabili con cartucce monouso.

s) **prodotto da fumo a base di erbe**: un prodotto a base di piante, erbe o frutta che non contiene tabacco e che può essere consumato mediante un processo di combustione.

**Nota**: recentemente sono comparsi sul mercato (in particolare disponibili su internet) prodotti da fumo a base di erbe contenenti sia tabacco che nicotina.

#### **Altre definizioni di prodotti con nicotina nuovi ed emergenti non presenti nella direttiva attuale:**

**Bustine di nicotina per uso orale**: sono state definite dall'art. 3 novies della legge n. 15 del 25 febbraio 2022 come "prodotti contenenti nicotina e preparati allo scopo di consentire, senza combustione e senza inalazione, l'assorbimento di tale sostanza da parte dell'organismo"<sup>3</sup>.

**Nota**: Altri nuovi prodotti contenenti nicotina potrebbero essere immessi sul mercato e non sono ricompresi nelle attuali definizioni.

#### **Riferimenti legislativi**

1. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GU Serie Generale n.13 del 18-01-2016). Decreto Legislativo 12 gennaio 2016, n. 6. Recepimento della direttiva 2014/40/UE sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati e che abroga la direttiva 2001/37/CE.

2. Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea, L 283, 3 novembre 2022. DIRETTIVA DELEGATA (UE) 2022/2100 DELLA COMMISSIONE del 29 giugno 2022 che modifica la direttiva 2014/40/UE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la revoca di talune esenzioni per i prodotti del tabacco riscaldato.

3. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GU n.49 del 28-02-2022 - Suppl. Ordinario n. 8). Legge n. 15 del 25 febbraio 2022. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 dicembre 2021, n. 228, recante disposizioni urgenti in materia di termini legislativi. Art. 3-novies.

## Prefazione

Nel corso degli anni, sono state sviluppate numerose linee guida per il trattamento della dipendenza dal tabacco (U.S. Public Health Service, 2008; RACGP, 2019; Leone et al., 2020; Surgeon General, 2020; NICE, 2022), comprese le Linee guida per il trattamento della dipendenza da tabacco dello European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP) (ENSP, 2020).

Nell'ultimo decennio, accanto ai prodotti del tabacco tradizionali, sono emersi sul mercato nuovi prodotti, promossi dall'industria come alternative meno dannose al fumo di tabacco, ma che in realtà attraggono nuovi soggetti consumatori e li rendono dipendenti dalla nicotina: sigarette elettroniche, prodotti del tabacco riscaldato e prodotti contenenti nicotina per uso orale. Inoltre, l'uso di additivi ed aromi nei nuovi prodotti ha lo scopo di aumentare sia l'attrattiva del prodotto che la dipendenza da nicotina, particolarmente nei soggetti giovani utilizzatori (O'Connor et al., 2022; Truth Initiative Schroeder Institute, 2021; WHO, 2021a; WHO, 2021b). Un'altra categoria di prodotti emergenti che possono contenere nicotina o tabacco sono i nuovi prodotti da fumo a base di erbe recentemente disponibili su internet.

La Conferenza delle Parti (COP) della Convenzione quadro per il controllo del tabacco dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda ai Paesi di applicare le misure già adottate per il controllo del tabacco e la protezione dall'esposizione al fumo, anche ai prodotti nuovi ed emergenti contenenti tabacco e/o nicotina (FCTC, 2021).

La prima azione congiunta europea sul controllo del tabacco (Joint Action on Tobacco Control) ha evidenziato l'importanza di includere i soggetti utilizzatori di sigarette elettroniche e di prodotti del tabacco riscaldato nello stesso approccio (5A) e negli stessi trattamenti (combinazione di Counselling e trattamento farmacologico) già efficaci per smettere di fumare (Pézenes et al., 2021).

La presente *Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina* nasce per rispondere a due esigenze: aggiornare le precedenti *Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo*, realizzate e promosse da Piergiorgio Zuccaro (già Direttore dell'Osservatorio Fumo Alcol e Droga e del Reparto Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping del Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità) e il suo gruppo di lavoro nel 2002 e poi aggiornate nel 2008 (Zuccaro et al., 2008); affrontare questo nuovo scenario, sempre più caratterizzato da una diversificazione di prodotti contenenti nicotina e da una popolazione di individui consumatori di varie tipologie, inclusi i duali (es. consumatori di sigarette tradizionali e di sigarette elettroniche) e gli individui utilizzatori di più prodotti contemporaneamente (policonsumo).

Per rispondere quindi a queste problematiche sono state inserite nel presente lavoro anche Indicazioni di buona pratica clinica per il trattamento della dipendenza dai nuovi prodotti del tabacco e da prodotti contenenti nicotina accanto alle Raccomandazioni per il trattamento della dipendenza da sigaretta di tabacco tradizionale (ad eccezione di alcune raccomandazioni sulla dipendenza da tabacco non da fumo e da sigaretta elettronica).

Roberta Pacifici

## Obiettivi e ambiti di applicazione (Scope della linea guida)

Lo Scope definisce l'oggetto della Linea Guida, la popolazione target e il contesto/i di applicazione, le aree tematiche e i quesiti clinici e descrive le prospettive economiche da adottare (disponibile da: [https://www.iss.it/documents/20126/8398221/Scope\\_LGFumo\\_rivisto-27-ottobre.pdf/e54a049a-ed07-0e4c-7f3e-42be10b801a8?t=1678718149358](https://www.iss.it/documents/20126/8398221/Scope_LGFumo_rivisto-27-ottobre.pdf/e54a049a-ed07-0e4c-7f3e-42be10b801a8?t=1678718149358)).

L'obiettivo della presente Linea guida (LG) è quello di formulare raccomandazioni evidence-based per promuovere la cessazione del fumo di sigaretta tradizionale, dei prodotti del tabacco riscaldato e del consumo di prodotti contenenti nicotina (es. sigaretta elettronica o altri prodotti nuovi ed emergenti contenenti nicotina) nella popolazione italiana. Questa LG costituisce un aggiornamento delle Linee Guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo, pubblicate nel 2002 e aggiornate nel 2008 dall'Istituto Superiore di Sanità, Osservatorio Fumo Alcol e Droga.

I soggetti destinatari delle LG sono rappresentati da tutto il personale sanitario coinvolto nel trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina (personale specializzato in pneumologia, oncologia, otorinolaringoiatria, cardiologia, tossicologia, farmacologia clinica, infettivologia, igiene, psicologia, individui operatori dei SERD) che opera in strutture ambulatoriali e ospedaliere, inclusi i centri per lo screening polmonare, e altre professionalità (personale specializzato in medicina generale, pediatria, farmacia, odontoiatria, medicina del lavoro, medicina dello sport, epidemiologia, economia sanitaria, caregiver e soggetti rappresentanti dei pazienti, personale esperto del Ministero della Salute).

La popolazione target degli interventi analizzati nella LG è stata individuata nei soggetti consumatori non solo di sigarette tradizionali, ma anche soggetti consumatori dei prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, sigaretta elettronica e altri prodotti nuovi ed emergenti contenenti nicotina, e in diversi loro sottogruppi:

1. persone ospedalizzate;
2. persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie);
3. donne in gravidanza;
4. soggetti minori;
5. persone con patologie psichiatriche;
6. persone in regime di detenzione carceraria.

Il setting è identificato nelle cure erogate dall'SSN, centri per lo screening polmonare, Enti pubblici su base associativa vigilati dal Ministero della Salute.

Gli interventi per il trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina individuati nella LG sono stati tradotti in nove quesiti clinici, suddivisi secondo la tipologia di intervento proposto (di tipo comportamentale, farmacologico, o misto farmacologico+comportamentale). In particolare, gli interventi comportamentali sono stati tradotti in un quesito clinico sull'intervento breve (brief advice/minimal advice), due quesiti clinici sul counselling (compresa la modalità e intensità delle sessioni di trattamento) e un quesito clinico sugli interventi digitali. Gli interventi farmacologici (in monoterapia o farmacoterapia combinata) sono stati tradotti in tre quesiti clinici in aggiunta

a un quesito clinico che ha riguardato gli interventi farmacologici in associazione a un supporto comportamentale. Infine, un quesito specifico è stato dedicato alla valutazione dell'importanza che riveste una formazione specifica del personale sanitario riguardo le tematiche della dipendenza da tabacco e da nicotina.

Gli interventi di prevenzione, mediante campagne di formazione e informazione nella popolazione generale, giovanile e nelle scuole, non sono stati oggetto di valutazione della presente LG.

## **RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA**

---

## INTERVENTI COMPORTAMENTALI

---

### INTERVENTO BREVE

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia dell'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto nessun intervento o trattamento standard?

#### Raccomandazione

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale, il Panel raccomanda di utilizzare l'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto a nessun intervento o trattamento standard. [Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

#### Giustificazione

Pur tenendo conto della bassa qualità delle prove, dovuta principalmente alla mancata generalizzabilità dei risultati dovuta all'eterogeneità degli interventi messi a confronto, il Panel esprime una raccomandazione forte, considerando che gli studi identificati non hanno evidenziato effetti indesiderabili, a fronte di evidenti effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico.

L'intervento risulta inoltre essere fattibile e accettabile.

#### Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti relativi a sottogruppi.

#### Considerazioni per l'implementazione

Si consiglia di implementare la diffusione dell'intervento breve, che costituisce una tecnica di comunicazione specifica, per la quale si raccomanda un percorso formativo adeguato. La formazione del personale sanitario e sociosanitario rappresenta un importante fattore di efficacia dell'intervento breve.

#### Monitoraggio e valutazione

È importante monitorare la numerosità e la partecipazione agli interventi formativi e la loro ricaduta sia in termini di diffusione ed utilizzo della tecnica dell'intervento breve sia, se possibile,

su una maggiore fruizione dei centri antifumo da parte della popolazione di soggetti fumatori.

### **Priorità della ricerca**

La ricerca sulle ricadute (in termini epidemiologici) dell'intervento breve costituiscono una priorità, dal momento che si tratta di uno strumento di facile acquisizione ed utilizzo nei contesti clinici, alla luce anche della sua potenziale larga diffusione.

### **Indicazioni di buona pratica clinica**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), è ragionevole utilizzare un intervento breve.

## COUNSELLING

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di offrire counselling (individuale o di gruppo) rispetto al fornire esclusivamente informazioni di tipo medico?

### Raccomandazione

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare l'intervento di counselling rispetto alla sola informazione di tipo medico.

[Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

### Giustificazione

Pur tenendo conto della bassa qualità delle prove, dovuta principalmente alla mancata generalizzabilità dei risultati dovuta all'eterogeneità degli interventi messi a confronto in termini di modalità di erogazione e intensità, il Panel esprime una raccomandazione forte considerando che gli studi identificati non hanno evidenziato effetti indesiderabili, a fronte di evidenti effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico.

L'intervento risulta inoltre essere fattibile e accettabile.

### Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### Considerazioni per l'implementazione

Gli studi disponibili suggeriscono di associare al trattamento farmacologico un counselling strutturato, multisessione, che si dimostra più efficace di un semplice intervento di informazione medica. Le caratteristiche di questo intervento presuppongono una formazione specifica, le cui caratteristiche tecniche – in termini di durata e qualità – costituiscono fattori di successo del percorso di cura. Si raccomanda perciò di implementare il counselling strutturato, integrato col trattamento farmacologico, come parte fondamentale del trattamento.

### Monitoraggio e valutazione

Si consigliano interventi di monitoraggio degli eventi formativi sul counselling strutturato e delle loro ricadute in termini di reale trasferimento delle competenze alla pratica clinica, valutando anche l'efficacia sui percorsi di cessazione dal fumo.

### **Priorità della ricerca**

Sarebbe auspicabile la conduzione di studi che confrontano la semplice informazione di tipo medico con vari modelli di counselling strutturato (in termini di numero di sessioni e durata) per la definizione di percorsi di counselling più efficaci, oltre che più facilmente trasferibili nella pratica clinica

### **Indicazioni di buona pratica clinica**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, è ragionevole utilizzare un intervento di counselling individuale o di gruppo.

## **COUNSELLING (MODALITÀ E SESSIONI)**

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, quale modalità (incontri in presenza, telefono verde, contatti a distanza telefonici o videochiamata) e intensità (numero e durata) delle sessioni di counselling è più efficace?

### **Raccomandazione**

#### **Modalità di Counselling**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda un intervento di counselling con interazione diretta terapeuta-paziente (in presenza o in videochiamata) rispetto a un intervento di counselling solo telefonico.

[Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

### **Giustificazione**

Il Panel esprime una raccomandazione forte considerando che gli studi identificati non hanno evidenziato effetti indesiderabili. Invece, le stime di effetto calcolate sugli esiti rilevanti sul piano clinico per i vari confronti esaminati, sono tutti a favore di interventi di counselling somministrati in modo proattivo e interattivo nei soggetti in trattamento.

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### **Considerazioni per l'implementazione**

Si consiglia di implementare le forme di counselling che prevedono una interazione diretta con la persona, preferendo quelle in cui è possibile usufruire di strumenti di comunicazione che permettano il contatto visivo (come la videochiamata) rispetto a forme indirette o solo telefoniche.

### **Monitoraggio e valutazione**

È auspicabile monitorare l'implementazione della raccomandazione attraverso l'utilizzo di indicatori di processo quali il grado di aderenza da parte dei soggetti fumatori alle sessioni di counselling in presenza o videochiamata.

## **Priorità della ricerca**

Si suggerisce di implementare la ricerca per definire meglio le modalità utilizzate, rapportandole anche ad altri parametri, come il numero di sessioni, l'intensità e l'efficacia in termini di ritenzione in trattamento e percentuale di cessazione.

## **Raccomandazione**

### **Sessioni di Counselling**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda un intervento di counselling intensivo che dovrebbe comprendere un minimo di 4 sessioni fino a un massimo di 10 sessioni.

[Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

## **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

## **Considerazioni per l'implementazione**

Considerando quanto riportato anche da linee guida internazionali (Fiore et al., 2008) la durata di una sessione di counselling dovrebbe variare tra 15 e 30 minuti e dovrebbe basarsi su tecniche prevalentemente cognitivo-comportamentali di personale formato allo scopo. È raccomandabile basarsi su un numero minimo di sessioni pari a 4, considerando che un numero limitatamente maggiore (fino a 10) può aumentare l'efficacia in termini di cessazione.

## **Monitoraggio e valutazione**

È auspicabile monitorare l'implementazione della raccomandazione attraverso l'utilizzo di indicatori di processo quali la durata e numero delle sessioni di counselling.

## **Priorità della ricerca**

Pur essendo disponibili numerosi studi, i dati di letteratura presentano spesso un elevato livello di eterogeneità sia per il disegno della ricerca, sia per le definizioni di counselling e di sostegno comportamentale. Sono da indicare come prioritari studi che, oltre agli aspetti farmacologici, valutino le caratteristiche del trattamento, attraverso l'identificazione univoca delle tecniche utilizzate, del numero di sessioni, della loro durata, dei setting in cui il trattamento viene svolto e del tipo o grado di motivazione iniziale della persona.

## **Indicazioni di buona pratica clinica**

### **Modalità di counselling**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), è ragionevole utilizzare un intervento di counselling con interazione diretta terapeuta-paziente (in presenza o in videochiamata) rispetto a un intervento di counselling solo telefonico.

### **Sessioni di counselling**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), è ragionevole utilizzare un intervento di counselling intensivo che dovrebbe comprendere un minimo di 4 sessioni fino a un massimo di 10 sessioni di intervento individuale o di gruppo, in un anno.

## INTERVENTI DIGITALI

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di interventi digitali confrontati fra di loro, rispetto ad un trattamento standard o a nessun trattamento?

### Raccomandazione

#### App per dispositivi mobili

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su applicazioni per dispositivi mobili rispetto ad un intervento di supporto meno intensivo.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

#### Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

#### Considerazioni per l'implementazione

Un intervento digitale basato su applicazioni per dispositivi mobili dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (specializzato in medicina generale, infermieristica e in altre professioni sanitarie, personale specialista ospedaliero, tra cui personale specializzato in oncologia e cardiologia), alle attività di counselling offerte ai soggetti fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS (800554088), fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare delle applicazioni per dispositivi mobili da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

A livello europeo, sono già disponibili degli interventi digitali sviluppati all'interno di campagne mediatiche per smettere di fumare. Ad esempio la campagna "Stop October", inglese, in corso ogni anno a partire dal 2012 (Kuipers et al., 2020; Brown et al., 2014), quella olandese in corso ogni anno dal 2014 (Troelstra et al., 2019a; Troelstra et al., 2019b) e la campagna "Mois sans Tabac" francese, in corso ogni anno dal 2016 (Guignard et al., 2021).

Queste campagne, basate sulla teoria del contagio sociale, con utilizzo dei social network, e sulla definizione di un obiettivo SMART (Specific, Measurable, Attainable, Realistic and Time-sensitive), prevedono il raggiungimento di un obiettivo intermedio, ovvero lo smettere di fumare per 28 giorni (la campagna inglese e olandese specificamente durante il mese di ottobre; la campagna francese in un mese non specificato), offrendo un ventaglio di supporti (Telefono verde contro il fumo; applicazione su dispositivo mobile, sito web istituzionale di supporto a

smettere, pagine di social network dove i soggetti che provano a smettere si incontrano; offerta di percorsi presso i centri antifumo), secondo la teoria “PRIME” (Plans, Responses, Impulses, Motives and Evaluations). In Gran Bretagna nel 2015 si sono iscritti per partecipare a questa gara sociale circa 215.000 soggetti fumatori, mentre sono stati registrati circa 50.000 soggetti partecipanti nei Paesi Bassi nel 2016. L’impatto in termini di aumento dei soggetti fumatori che provano a smettere nel periodo della campagna è stato significativo in tutti i Paesi (Kuipers et al., 2020; Brown et al., 2014; Troelstra et al., 2019a; Troelstra et al., 2019b; Guignard et al., 2021).

### **Monitoraggio e valutazione**

Una volta sviluppata un’applicazione gratuita per i soggetti fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di persone che accedono alle applicazioni per la prima volta, la frequenza di accesso settimanale o mensile, e indicatori di esito quali misura autoriportata del consumo e dell’astinenza da nicotina.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire eventuali parti dell’applicazione che potrebbero essere migliorate.

### **Priorità della ricerca**

All’interno del monitoraggio e valutazione di una nuova applicazione sviluppata nell’ambito dell’SSN, si potrebbe condurre uno studio randomizzato controllato, al fine di indagare quali sono le componenti più efficaci all’interno dell’applicazione.

## **Raccomandazione**

### **Programmi via internet**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su programmi via internet rispetto ad un intervento di supporto non attivo.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo

### **Considerazioni per l’implementazione**

Un intervento digitale basato su programmi via internet dovrebbe essere offerto nell’ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all’interno dell’SSN: dall’intervento breve

per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (specializzato in medicina generale, infermieristica e in altre professioni sanitarie, personale specialista ospedaliero, tra cui personale specializzato in oncologia e cardiologia), alle attività di counselling offerte ai soggetti fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS -800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare programmi via internet da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

### **Monitoraggio e valutazione**

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su programmi via internet gratuito per i soggetti fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al programma e numero di interazioni da parte dell'utente.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

### **Priorità della ricerca**

All'interno del monitoraggio e valutazione di un nuovo intervento digitale basato su programmi via internet sviluppata nell'ambito dell'SSN, si potrebbe condurre uno studio randomizzato controllato, al fine di indagare quali sono le componenti più efficaci all'interno dell'intervento.

## **Raccomandazione**

### **Programmi via internet personalizzati e interattivi**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su programmi via internet personalizzati e/o interattivi rispetto ad un intervento via internet non personalizzato né interattivo.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### **Considerazioni per l'implementazione**

Un intervento digitale basato su programmi via internet personalizzati e/o interattivi dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno

dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (specializzato in medicina generale, infermieristica e in altre professioni sanitarie, personale specialista ospedaliero, tra cui personale specializzato in oncologia e cardiologia), alle attività di counselling offerte ai soggetti fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS-800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. 800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare programmi via internet personalizzati da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

### **Monitoraggio e valutazione**

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su programmi via internet gratuito per i soggetti fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al programma e numero di interazioni da parte dell'utente.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

### **Priorità della ricerca**

Gli studi disponibili che hanno valutato la costo efficacia degli interventi digitali rispetto a un supporto minimo sono molto scarsi, soprattutto nel contesto italiano. Sono necessari ulteriori studi, condotti in Italia, per una valutazione della sostenibilità in termini di costo efficacia di diversi interventi digitali confrontati tra loro.

## **Raccomandazione**

### **Messaggi di testo vs supporto minimo**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale e nei soggetti consumatori di sigaretta elettronica che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su messaggi di testo (SMS) da dispositivi mobili rispetto ad un intervento di supporto minimo.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

## Considerazioni per l'implementazione

Un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (specializzato in medicina generale, infermieristica e in altre professioni sanitarie, personale specialista ospedaliero, tra cui personale specializzato in oncologia e cardiologia), alle attività di counselling offerte ai soggetti fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS-800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare messaggi di testo da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

## Monitoraggio e valutazione

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su messaggi di testo, gratuito per i soggetti fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al servizio di messaggistica e il numero di persone che completano l'intervento.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

## Priorità della ricerca

Gli studi disponibili che hanno valutato la costo-efficacia degli interventi digitali rispetto a un supporto minimo sono molto scarsi, soprattutto nel contesto italiano. Sono necessari ulteriori studi, condotti in Italia, per una valutazione della sostenibilità in termini di costo efficacia di diversi interventi digitali confrontati tra loro.

## Raccomandazione

### Messaggi di testo vs altri interventi

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) rispetto ad altri interventi (per esempio: altri interventi digitali interattivi, sessioni di counselling).

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

## Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

## **Considerazioni per l'implementazione**

Un intervento digitale basato su messaggi di testo da dispositivi mobili (SMS) dovrebbe essere offerto nell'ambito delle attività di counselling per smettere di fumare effettuate all'interno dell'SSN: dall'intervento breve per smettere di fumare effettuato da personale sanitario (specializzato in medicina generale, infermieristica e in altre professioni sanitarie, personale specialista ospedaliero, tra cui personale specializzato in oncologia e cardiologia), alle attività di counselling offerte ai soggetti fumatori che telefonano al Telefono verde contro il fumo dell'ISS-800554088, fino ai percorsi più strutturati psico-farmacologici offerti dai centri antifumo dell'SSN. Sarebbe opportuno sviluppare messaggi di testo da promuovere mediante campagne mediatiche a livello nazionale.

## **Monitoraggio e valutazione**

Una volta sviluppato un intervento digitale basato su messaggi di testo, gratuito per i soggetti fumatori per supportarli a smettere, sarebbe utile poter monitorare il suo utilizzo attraverso indicatori di processo quali il numero di accessi al servizio di messaggistica e il numero di persone che completano l'intervento.

Il monitoraggio potrebbe servire anche a capire quali parti potrebbero essere migliorate.

## **Priorità della ricerca**

Gli studi disponibili che hanno valutato la costo-efficacia degli interventi digitali rispetto a un supporto minimo sono molto scarsi, soprattutto nel contesto italiano. Sono necessari ulteriori studi, condotti in Italia, per una valutazione della sostenibilità in termini di costo efficacia di diversi interventi digitali confrontati tra loro.

## **Indicazioni di buona pratica clinica**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), è ragionevole utilizzare un intervento digitale, rispetto a un trattamento standard o a nessun trattamento.

## INTERVENTI FARMACOLOGICI

---

### MONOTERAPIA

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di interventi farmacologici (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) rispetto a placebo, confrontati tra di loro o rispetto ad altri trattamenti non farmacologici (quali counselling, agopuntura e ipnosi)?

### Raccomandazione

#### Terapia sostitutiva con nicotina (NRT)

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la NRT rispetto a nessun trattamento.

[Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

#### Considerazioni relative ai sottogruppi

La raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità alta nelle persone con BPCO, da evidenze di qualità moderata negli individui ospedalizzati, di qualità bassa negli individui con patologia cardiovascolare e nelle donne in gravidanza e molto bassa nelle persone con patologie psichiatriche, per quanto riguarda gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi). Nelle donne in gravidanza la raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità bassa e molto bassa per quanto riguarda gli effetti indesiderabili (basso peso alla nascita e nascita pretermine).

#### Considerazioni per l'implementazione

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della NRT sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di NRT, il personale sanitario dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di persone della famiglia o soggetti amici, capacità di ricordarne l'assunzione, preferenza per la tipologia di formulazione, possibili effetti indesiderati attesi, livelli di ansia o depressione, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della NRT rivolti al personale sanitario (anche non medico, come personale specializzato in infermieristica, farmacia, fisioterapia ed altri settori tecnici sanitari), la divulgazione nella popolazione generale della NRT e la disponibilità della NRT nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

### **Monitoraggio e valutazione**

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con NRT dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espirato.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati e della tipologia di NRT utilizzata. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

### **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla NRT sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

## **Raccomandazione**

### **Vareniclina**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la vareniclina rispetto a nessun trattamento.

[Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

La raccomandazione, complessivamente, è sostenuta da evidenze di qualità alta anche nelle persone con BPCO, da evidenze di qualità moderata nei soggetti ospedalizzati e psichiatrici, di qualità bassa in soggetti con patologia cardiovascolare e molto bassa negli asmatici, per quanto riguarda il bilancio tra gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi) e indesiderabili (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up).

## Considerazioni per l'implementazione

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della vareniclina sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della vareniclina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione della rimborsabilità del farmaco nei soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, e dei costi che il soggetto utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità, è chiamato a sostenere.

Nel prescrivere vareniclina al singolo soggetto, il personale medico dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di persone dalla famiglia o di soggetti amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della vareniclina, rivolti al personale medico specialista e non, e la disponibilità della vareniclina nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica anche in accordo alla normativa relativa alla sua rimborsabilità.

**Nota:** Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

## Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espirato e la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## Priorità della ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla vareniclina sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza della vareniclina in sottogruppi specifici di persone, ad esempio in soggetti fumatori non motivati a smettere o soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

## Raccomandazione

### Bupropione

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale e che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare il bupropione rispetto a nessun trattamento.

[Raccomandazione forte, basata su una qualità moderata delle prove]

### Considerazioni relative ai sottogruppi

La raccomandazione, complessivamente, è sostenuta da evidenze di qualità moderata nei soggetti ospedalizzati e con patologie psichiatriche, di qualità bassa nei soggetti con BPCO o con patologia cardiovascolare e nelle donne in gravidanza, per quanto riguarda il bilancio tra gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up > 6 mesi) e indesiderabili (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up).

### Considerazioni per l'implementazione

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del Bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso del bupropione sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico del bupropione deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere. Il bupropione non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

### Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato e la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

### **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza del bupropione in sottogruppi specifici di persone, ad esempio nei soggetti fumatori non motivati a smettere o soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

## **Raccomandazione**

### **Citisina**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la citisina rispetto a nessun trattamento.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### **Considerazioni per l'implementazione**

È altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra citisina e altri farmaci, infatti il 90-95% di citisina viene eliminato rapidamente come farmaco immodificato dal rene (Tutka et al., 2019). Pertanto per la somministrazione di citisina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico della citisina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei relativi bassi costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di citisina, il personale sanitario dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di

persone della famiglia o di soggetti amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

Esistono evidenze estremamente limitate per quanto riguarda gli effetti indesiderabili da citisina (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up) nella popolazione generale.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della citisina, rivolti al personale medico specialista e non, e la disponibilità della citisina nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

### **Monitoraggio e valutazione**

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con citisina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato e la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con citisina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di citisina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

### **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi RCT sull'efficacia, sulla sicurezza e sulla costo-efficacia della citisina, utilizzando schemi con diverso dosaggio, posologia e durata di trattamento (follow-up di almeno 6 mesi per la valutazione della cessazione da fumo e di almeno 3 mesi per la valutazione dell'aderenza alla terapia) e studi sulla standardizzazione della preparazione galenica di citisina, compresa la tipologia di formulazione (ad esempio, capsule, gelatine, compresse, soluzione orale).

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza della citisina in sottogruppi specifici di persone, ad esempio soggetti ospedalizzati, con BPCO, con patologia cardiovascolare o psichiatrica, soggetti fumatori non motivati a smettere, soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinico per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla citisina sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

## Raccomandazione

### Nortriptilina

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la nortriptilina rispetto a nessun trattamento.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

**Nota:** Il Panel suggerisce che per i noti effetti collaterali della nortriptilina (aritmie, ipotensione), usata generalmente come antidepressivo, se ne raccomanda un uso prudente come trattamento per la cessazione dal fumo.

### Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### Considerazioni per l'implementazione

La nortriptilina (NT), come gli altri antidepressivi triciclici, è metabolizzata dall'isoenzima CYP2D6, principalmente a livello epatico (Hicks et al., 2017). Il CYP2D6 è altamente polimorfico nella popolazione, tanto da poter identificare almeno 3 gruppi di popolazione con capacità diverse di metabolizzare la Nortriptilina (metabolizzatori lenti o PM, rapidi e ultrarapidi o UR) (Darney et al., 2021). I PM hanno livelli plasmatici alti di NT che possono essere causa di effetti avversi, mentre gli UR non hanno dosi circolanti efficaci, quando trattati con la dose standard (compresa tra 25 e 150 mg/kg p.c.). Pertanto è consigliabile caratterizzare i soggetti in trattamento con un semplice test di genotipizzazione per i polimorfismi del CYP2D6, per aggiustare la dose (medicina personalizzata): si stima infatti che la dose nei PM debba essere ridotta al 50% e negli UR aumentata fino al 230%. Inoltre l'isoenzima può essere inibito da diversi farmaci (neurolettici, beta-bloccanti ed antiaritmici per fare alcuni esempi) e anche dal bupropione (Sager et al., 2017), per cui terapie combinate debbono essere attentamente valutate perché possono provocare sostanziali diminuzioni del metabolismo degli antidepressivi triciclici e marcati aumenti delle concentrazioni plasmatiche.

Nel prescrivere nortriptilina al singolo soggetto, il personale medico dovrebbe tenere in considerazione la possibile ridotta accettabilità e aderenza al trattamento per i noti effetti collaterali.

### Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con nortriptilina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad

esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato e la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con nortriptilina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di nortriptilina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

### **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi RCT di alta qualità metodologica e con un follow-up di almeno 6 mesi per la valutazione della cessazione dal fumo e di almeno 3 mesi per l'aderenza alla terapia, condotti in sottogruppi specifici di soggetti, ad esempio soggetti con patologia cardiovascolare o psichiatrica, in soggetti fumatori non motivati a smettere di fumare o soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla nortriptilina sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

## **Raccomandazione**

### **Bupropione vs Vareniclina**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di non utilizzare il bupropione rispetto alla vareniclina.

[Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Il Panel sottolinea che la raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità moderata nei soggetti con patologie psichiatriche, per quanto riguarda i soli effetti indesiderabili (numero di soggetti con eventi avversi, a qualsiasi follow-up).

### **Considerazioni per l'implementazione**

La raccomandazione di non utilizzare il bupropione rispetto alla vareniclina tiene conto anche dei costi economici del trattamento. In Italia, la vareniclina è rimborsabile dall'SSN per i soggetti fumatori adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari,

mentre il bupropione non è rimborsabile, quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

### **Monitoraggio e valutazione**

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione o vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato e/o la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione o vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione o vareniclina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

### **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione in confronto o in associazione alla vareniclina, sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Dovrebbero essere inoltre condotti sull'efficacia e sicurezza del bupropione in confronto o in associazione alla vareniclina, in sottogruppi specifici di soggetti, ad esempio in soggetti fumatori non motivati a smettere o soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

## Raccomandazione

### Vareniclina vs NRT

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la vareniclina rispetto alla NRT.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove]

### Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### Considerazioni per l'implementazione

L'uso clinico della vareniclina rispetto alla NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione della rimborsabilità della vareniclina nei soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, a fronte della non rimborsabilità della NRT, ed inoltre anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità della vareniclina, è chiamato a sostenere per il trattamento con vareniclina a fronte di quello con NRT.

Nel prescrivere vareniclina rispetto alla NRT al singolo soggetto, il personale medico dovrebbe tenere in considerazione che l'aderenza attesa al trattamento con vareniclina o NRT-cerotto è maggiore di quella attesa al trattamento combinato con NRT-cerotto e pastiglia di vareniclina.

La disponibilità di sola vareniclina o sola NRT o di entrambi i farmaci nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il loro maggior impiego nell'ambito della pratica clinica, anche in accordo alla normativa relativa alla rimborsabilità di vareniclina.

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto, per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

**Nota:** Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

## Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina o con NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato e/o la misura della cotinina nei liquidi biologici per chi assume vareniclina.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con vareniclina o con NRT.

Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina o con NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## Priorità della ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla vareniclina in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza della vareniclina in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, in sottogruppi specifici di soggetti, ad esempio in soggetti fumatori non motivati a smettere o soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

## Raccomandazione

### Bupropione vs Nortriptilina

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare il bupropione rispetto alla nortriptilina.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità moderata delle prove]

## Considerazioni relative ai sottogruppi

Il Panel sottolinea che la raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità bassa nei soggetti con BPCO, per quanto riguarda i soli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi).

## Considerazioni per l'implementazione

L'uso clinico del bupropione rispetto alla nortriptilina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere. Il bupropione non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

Nel prescrivere il bupropione rispetto alla nortriptilina al singolo soggetto, il medico dovrebbe tenere in considerazione anche la possibile ridotta accettabilità e aderenza al trattamento con entrambi i farmaci.

La nortriptilina, come gli altri antidepressivi triciclici, è metabolizzata dall'isoenzima CYP2D6, principalmente a livello epatico (Hicks et al., 2017). Il CYP2D6 è altamente polimorfico nella popolazione, tanto da poter identificare almeno 3 gruppi di popolazione con capacità diverse di metabolizzare la nortriptilina (metabolizzatori lenti o PM, rapidi e ultrarapidi o UR) (Darney et al., 2021). I PM hanno livelli plasmatici alti di NT che possono essere causa di effetti avversi, mentre gli UR non hanno dosi circolanti efficaci, quando trattati con la dose standard (compresa tra 25 e 150 mg/kg p.c.). Pertanto è consigliabile caratterizzare i soggetti con un semplice test di genotipizzazione per i polimorfismi del CYP2D6, per aggiustare la dose (medicina personalizzata): si stima infatti che la dose nei PM debba essere ridotto al 50% e negli UR aumentata fino al 230%. Inoltre l'isoenzima può essere inibito da diversi farmaci (neurolettici, beta-bloccanti ed antiaritmici per fare alcuni esempi) e anche dal bupropione (Sager et al., 2017), per cui terapie combinate debbono essere attentamente valutate perché possono provocare sostanziali diminuzioni del metabolismo dei triciclici e marcati aumenti delle concentrazioni plasmatiche.

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

## Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione o nortriptilina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato e/o la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione o con nortriptilina. Gli eventi avversi, eventualmente riscontrati, dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## Priorità della ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione in confronto o in associazione alla nortriptilina, sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi sull'efficacia e sicurezza del bupropione in confronto o in associazione alla nortriptilina, in sottogruppi specifici di individui, ad esempio, in soggetti fumatori non motivati a smettere o soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

## Raccomandazione

### Citisina vs NRT

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la citisina o la NRT. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

### Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono stati osservati effetti di sottogruppo.

### Considerazioni per l'implementazione

È altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra citisina e altri farmaci, infatti il 90-95% di citisina viene eliminato rapidamente come farmaco immodificato dal rene (Tutka et al., 2019). Pertanto, per la somministrazione di citisina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico della citisina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei relativi bassi costi che il singolo utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di citisina o NRT, il personale medico dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di persone di famiglia o di soggetti amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, ecc.

Esistono evidenze estremamente limitate per quanto riguarda gli effetti indesiderabili da Citisina (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up) nella popolazione generale. Il Panel considera gli effetti indesiderabili attesi con l'uso di citisina più frequenti rispetto all'uso di NRT.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della citisina o NRT, rivolto al personale medico specialista e non solo, e la disponibilità della citisina o NRT nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il maggior impiego di uno dei due trattamenti nell'ambito della pratica clinica.

## **Monitoraggio e valutazione**

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con citisina o NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato e, nel caso della citisina, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con citisina o NRT. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di citisina o NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati all'AIFA tramite apposita modulistica esistente.

## **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla citisina o alla NRT sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Dovrebbero inoltre essere condotti studi RCT, in doppio cieco, sull'efficacia, sulla sicurezza e costo-efficacia di citisina in confronto a NRT, utilizzando schemi con diverso dosaggio, posologia, tipologia di NRT (cerotti transdermici, pastiglie, gomme da masticare, bocchini-inalatori, spray orali, utilizzati singolarmente o in associazione), durata di trattamento (follow-up di almeno 6 mesi per la valutazione della cessazione da fumo e di almeno 3 mesi per la valutazione dell'aderenza alla terapia) e in sottogruppi specifici di individui, ad esempio soggetti ospedalizzati, con BPCO, con patologia cardiovascolare o psichiatrica, soggetti fumatori non motivati a smettere, soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

## **Raccomandazione**

### **Bupropione vs NRT**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare il bupropione o la NRT.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

## Considerazioni relative ai sottogruppi

Inoltre, il Panel sottolinea che la raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità molto bassa nei soggetti con BPCO e di qualità moderata nei soggetti psichiatrici per quanto riguarda i soli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi). Le evidenze sono di qualità moderata nei soggetti psichiatrici, per quanto riguarda gli effetti indesiderabili (numero di soggetti con eventi avversi a qualsiasi follow-up).

## Considerazioni per l'implementazione

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

L'uso clinico del bupropione o della NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere. Il bupropione non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco. La NRT è disponibile in farmacia come prodotto da banco.

Nel prescrivere il bupropione o la NRT al singolo soggetto, il personale medico dovrebbe tenere in considerazione la possibile ridotta accettabilità e aderenza al trattamento con Bupropione.

## Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espilato e, nel caso del bupropione, la misura della cotinina in liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale medico che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione o con NRT. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione o NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## Priorità della ricerca

Dovrebbero essere condotti studi RCT di alta qualità metodologica sull'efficacia e sicurezza del bupropione in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, in sottogruppi specifici di individui, ad esempio in soggetti fumatori non motivati a smettere o soggetti fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di

cessazione del fumo e studi sulle barriere nell'accesso ai trattamenti per la cessazione da fumo da parte di persone con basso stato socio-economico.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta al bupropione in confronto o in associazione alla NRT, con formulazioni singole o in associazione tra loro, sia nei soggetti fumatori di sigarette tradizionali sia nei soggetti utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinici.

## **Raccomandazione**

### **NRT in consumatori di tabacco non da fumo**

Nei soggetti consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la NRT rispetto a nessun trattamento.

[Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

Non sono disponibili studi in sottogruppi.

### **Considerazioni per l'implementazione**

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della NRT sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere.

Nel raccomandare l'uso di NRT, il personale sanitario dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze personali o di persone di famiglia o di soggetti amici, capacità di ricordarne l'assunzione, preferenza per la tipologia di formulazione, possibili effetti indesiderati attesi, livelli di ansia o depressione, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della NRT, rivolti al personale sanitario (non solo specialista in medicina generale, ma anche in infermieristica, farmacia, fisioterapia e in ambito tecnico sanitario) e la disponibilità della NRT nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

## Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati e della tipologia di NRT utilizzata.

Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## Priorità della ricerca

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla NRT.

## Raccomandazione

### Vareniclina in consumatori di tabacco non da fumo

Nei soggetti consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare la vareniclina rispetto a nessun trattamento.

[Raccomandazione forte, basata su una qualità moderata delle prove]

## Considerazioni relative ai sottogruppi

Non sono disponibili studi in sottogruppi.

## Considerazioni per l'implementazione

La raccomandazione sostiene l'implementazione dell'uso della vareniclina sulla base delle evidenze della sua costo-efficacia a livello di popolazione. L'uso clinico della vareniclina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione della rimborsabilità del farmaco nei soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, e dei costi che il soggetto utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità, è chiamato a sostenere.

Nel prescrivere vareniclina al singolo soggetto, il personale medico dovrebbe tenere in considerazione i fattori che ne influenzano l'accettabilità e l'aderenza al trattamento, quali ad esempio: fornire informazioni sull'efficacia, sicurezza e razionale d'uso, precedenti esperienze

personali o di persone di famiglia o soggetti amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della vareniclina, rivolti al personale medico specialista e non, e la disponibilità della vareniclina nei servizi farmaceutici interni alle strutture assistenziali può essere un elemento favorente il suo maggior impiego nell'ambito della pratica clinica.

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

**Nota:** Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

## **Monitoraggio e valutazione**

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta al trattamento, quali ad esempio la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con vareniclina.

Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi di farmacocinetica e farmacogenetica del profilo metabolico nicotinico per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla vareniclina.

## **Raccomandazione per la ricerca**

### **Bupropione in soggetti consumatori di tabacco non da fumo**

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare il bupropione rispetto a nessun trattamento, nei soggetti consumatori di tabacco non da fumo che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca.

**Nota:** Il Panel non ha formulato una raccomandazione per mancanza di dati e una qualità bassa delle prove.

### **Priorità della ricerca**

Dovrebbero essere condotti studi RCT, con follow-up di almeno 6 mesi, sull'efficacia e sicurezza del bupropione in persone che vogliono smettere di utilizzare tabacco non da fumo.

### **Indicazioni di buona pratica clinica**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, è ragionevole utilizzare la NRT nelle sue diverse formulazioni e/o combinazioni (lento rilascio e rapido rilascio), come anche la vareniclina; in alternativa, possono essere utilizzati anche la citisina o il bupropione, tenendo conto delle caratteristiche/condizioni cliniche e delle scelte del soggetto in trattamento.

## MONOTERAPIA VS FARMACOTERAPIA COMBINATA

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di un trattamento farmacologico in monoterapia (NRT, bupropione, vareniclina, nortriptilina, citisina) rispetto a una farmacoterapia combinata?

### Raccomandazione

#### Vareniclina vs Vareniclina + NRT

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare il trattamento con vareniclina e NRT, come anche la sola vareniclina.

[Raccomandazione condizionata, basata su una qualità delle prove moderata]

### Considerazioni relative ai sottogruppi

Vareniclina e NRT agiscono entrambe sul recettore nicotino  $\alpha 4\beta 2$  il principale responsabile della dipendenza da tabacco. La vareniclina presenta una affinità recettoriale molto superiore alla nicotina. Nonostante ciò, la NRT conserva la capacità di legarsi anche ad altri recettori nicotinici, quindi è caratterizzata da un profilo farmacologico teoricamente più ampio, che potrebbe risultare utile (in associazione con vareniclina) in soggetti poco rispondenti a quest'ultimo farmaco o per rinforzarne gli effetti.

In particolari sottogruppi di popolazione (soggetti forti fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco) l'utilizzo della farmacoterapia combinata con vareniclina e NRT potrebbe essere indicata. Una recente revisione della letteratura (Underner et al., 2021) ha riportato i risultati di una post-hoc analisi evidenziando che in soggetti forti fumatori (>29 sigarette/giorno) il tasso di astinenza risultava maggiore nel gruppo trattato con vareniclina e NRT rispetto alla monoterapia con vareniclina.

### Considerazioni per l'implementazione

Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico del trattamento con vareniclina e NRT deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere. La vareniclina è rimborsabile per i soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, mentre la NRT non è rimborsabile dall'SSN.

**Nota:** Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

## **Monitoraggio e valutazione**

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con vareniclina e NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati e della tipologia di NRT utilizzata in associazione a vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di vareniclina in associazione a NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## **Priorità della ricerca**

Si suggerisce la necessità di ulteriori studi condotti su specifiche e definite popolazioni (ad esempio, soggetti fumatori con differente profilo metabolico nicotinicco e/o livello di dipendenza farmacologica da nicotina), confrontando l'efficacia di monoterapia e di farmacoterapia combinata.

## **Raccomandazione**

### **Vareniclina vs Bupropione + Vareniclina**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la vareniclina rispetto al trattamento con bupropione e vareniclina.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

## **Considerazioni relative ai sottogruppi**

In particolari sottogruppi di popolazioni (soggetti con elevata dipendenza fisica da tabacco e habitus ansioso-depresso), l'utilizzo della farmacoterapia combinata con bupropione e

vareniclina potrebbe essere indicato. Una recente revisione sistematica (Underner et al., 2021) ha riportato i risultati di una post-hoc analisi evidenziando che in soggetti forti fumatori ( $\geq 20$  sigarette/giorno) il tasso di astinenza risultava maggiore nel gruppo trattato con bupropione e vareniclina rispetto alla monoterapia con vareniclina a 12, 26 e 52 settimane.

## Considerazioni per l'implementazione

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso. Il metabolismo di vareniclina rappresenta meno del 10% della sua clearance e perciò è altamente improbabile che si verifichino interazioni farmacocinetiche tra vareniclina e altri farmaci (Faessel et al., 2010). Pertanto per la somministrazione di vareniclina non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

L'uso clinico del trattamento con bupropione e vareniclina deve essere valutato, nel contesto nazionale italiano, anche in considerazione dei costi che il soggetto utilizzatore è chiamato a sostenere. La vareniclina è rimborsabile per i soggetti adulti con diagnosi di BPCO o in prevenzione secondaria di patologie cardiovascolari, mentre non è rimborsabile dall'SSN quando è prescritto con l'indicazione al trattamento per la cessazione del fumo di tabacco.

**Nota:** Il Panel ricorda che, a partire dal luglio 2021 e almeno fino al momento della stesura delle presenti linee guida (maggio 2023), in Italia la vareniclina non è disponibile per la vendita, per richiamo dei lotti a causa della presenza dell'impurezza N-nitroso-vareniclina al di sopra dei livelli di assunzione giornalieri accettabili (Riferimento: Nota informativa concordata con EMA e AIFA del 15 luglio 2021).

## Monitoraggio e valutazione

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione e vareniclina, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio la misura del monossido di carbonio nell'espriato, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione in associazione a vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione in associazione a vareniclina dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

## Priorità della ricerca

Si suggerisce di condurre ulteriori studi su specifiche e definite popolazioni (ad esempio soggetti fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco, fumatori con ripetuti tentativi falliti di cessazione del fumo assistita farmacologicamente, soggetti fumatori con differente profilo

metabolico nicotinic e/o livello di dipendenza farmacologica da nicotina), confrontando monoterapia con farmacoterapia combinata.

## **Raccomandazione**

### **NRT vs Bupropione + NRT**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare la NRT rispetto al trattamento combinato con bupropione e NRT.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove].

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

In particolari sottogruppi di popolazione (soggetti con elevata dipendenza fisica da tabacco e habitus ansioso-depresso), l'utilizzo della farmacoterapia combinata con bupropione e NRT potrebbe essere indicato.

### **Considerazioni per l'implementazione**

Il bupropione è soggetto ad un efficiente metabolismo, primariamente nel suo principale metabolita attivo, idrossibupropione, dal citocromo P450 CYP2B6 (Eum et al., 2022). La somministrazione concomitante di medicinali che possono influenzare il metabolismo del bupropione indotto dall'isoenzima CYP2B6 (per esempio gli induttori ciclofosfamide, ifosfamide e gli inibitori orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel) può causare un'alterata risposta al farmaco rispetto all'atteso.

### **Monitoraggio e valutazione**

Nei soggetti in trattamento nell'ambito di interventi clinici con bupropione e NRT, dovrebbe essere considerato il monitoraggio di routine di biomarcatori di risposta e aderenza al trattamento, quali ad esempio, la misura del monossido di carbonio nell'espriato, la misura della cotinina nei liquidi biologici.

Nei centri antifumo, così come anche da parte del personale sanitario che abitualmente svolge interventi clinici sui soggetti fumatori nella propria pratica clinica, dovrebbe essere implementato un registro dei soggetti trattati con bupropione in associazione a vareniclina. Gli eventi avversi riscontrati con l'uso di bupropione in associazione a NRT dovrebbero essere regolarmente segnalati in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'AIFA.

### **Priorità della ricerca**

Si suggerisce la necessità di effettuare ulteriori studi su specifiche e definite popolazioni (ad esempio soggetti fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco, soggetti fumatori con ripetuti tentativi falliti di cessazione del fumo assistita farmacologicamente, soggetti fumatori con differente profilo metabolico nicotinico e/o livello di dipendenza farmacologica da nicotina), confrontando monoterapia con farmacoterapia combinata.

### **Indicazioni di buona pratica clinica**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, è ragionevole utilizzare la NRT nelle sue diverse formulazioni e/o combinazioni (lento rilascio e rapido rilascio), come anche la vareniclina; in alternativa, possono essere utilizzati anche la citisina o il bupropione, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del soggetto in trattamento.

## **SIGARETTA ELETTRONICA**

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina qual è l'efficacia della sigaretta elettronica rispetto a trattamenti farmacologici o interventi di counselling o nessun trattamento?

### **Raccomandazione**

#### **Sigaretta elettronica con nicotina vs NRT**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla NRT.

[Raccomandazione condizionata, basata su una qualità delle prove moderata]

Il Panel non ha considerazioni aggiuntive su eventuali sottogruppi, sull'implementazione e monitoraggio della raccomandazione considerato che le prove disponibili sono attualmente scarse.

### **Priorità della ricerca**

Gli studi esaminati includono solo i fumatori di sigarette tradizionali, pertanto sono necessari studi indipendenti che considerino tra gli esiti anche l'assenza di consumo di nicotina (cessazione dell'uso della sigaretta elettronica).

Dovrebbero essere condotti studi indipendenti per la valutazione dell'efficacia e sicurezza della sigaretta elettronica, soprattutto studi longitudinali a lungo termine che specificino il dosaggio, la modalità e la frequenza di consumo della sigaretta elettronica, nonché il tipo di setting e di counselling.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi che affrontino anche il tema della dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche studi che valutino in maniera opportuna la quantità di nicotina (variabile con questi dispositivi) assunta dal soggetto consumatore, poiché questo può condizionare la risposta al trattamento con sostituti nicotinici o altro. Dovrebbero inoltre essere condotti studi volti a comprendere il grado di dipendenza dalla componente gestuale legata all'uso di questi sistemi di rilascio della nicotina.

## Raccomandazione

### Sigaretta elettronica senza nicotina vs NRT

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto alla NRT.

[Raccomandazione condizionata, basata su una qualità delle prove bassa]

Il Panel non ha considerazioni aggiuntive su eventuali sottogruppi, sull'implementazione e monitoraggio della raccomandazione considerato che le prove disponibili sono attualmente scarse

### Priorità della ricerca

Dovrebbero essere inoltre condotti studi che affrontino anche il tema della dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche studi che valutino in maniera opportuna la quantità di nicotina (variabile con questi dispositivi) assunta dal soggetto consumatore, poiché questo può condizionare la risposta al trattamento con sostituti nicotinici o altro. Dovrebbero inoltre essere condotti studi volti a comprendere il grado di dipendenza dalla componente gestuale legata all'uso di questi sistemi di rilascio della nicotina.

## Raccomandazione

### Sigaretta elettronica con nicotina vs vareniclina

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, il Panel suggerisce di non utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto a vareniclina.

[Raccomandazione condizionata, basata su una qualità delle prove molto bassa]

Il Panel non ha considerazioni aggiuntive su eventuali sottogruppi, sull'implementazione e monitoraggio della raccomandazione considerato che le prove disponibili sono attualmente scarse

### Priorità della ricerca

Sono necessari studi controllati randomizzati indipendenti che confrontino sigaretta elettronica con nicotina e vareniclina.

Dovrebbero essere inoltre condotti studi che affrontino anche il tema della dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche studi che valutino in maniera opportuna la quantità di nicotina (variabile con questi dispositivi) assunta dal soggetto consumatore, poiché questo può condizionare la risposta al trattamento con sostituti nicotinici o altro. Dovrebbero inoltre essere condotti studi volti a comprendere il grado di dipendenza dalla componente gestuale legata all'uso di questi sistemi di rilascio della nicotina.

### **Sigaretta elettronica con nicotina vs supporto comportamentale/nessun supporto**

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto al supporto comportamentale o nessun supporto nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca. Si suggerisce la necessità di studi indipendenti che considerino tra gli esiti anche l'assenza di consumo di nicotina.

### **Sigaretta elettronica con nicotina vs sigaretta elettronica senza nicotina**

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare la sigaretta elettronica con nicotina rispetto alla sigaretta elettronica senza nicotina nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento farmacologico per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca. Si suggerisce la conduzione di ulteriori studi per chiarire l'aspetto della dipendenza dalla gestualità nel processo di cessazione.

### **Sigaretta elettronica senza nicotina vs supporto comportamentale/nessun supporto**

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare la sigaretta elettronica senza nicotina rispetto a supporto comportamentale o nessun supporto nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, identificando questa come una priorità per la ricerca. Si suggerisce la necessità di studi che indaghino l'aspetto della gestualità.

### **Nota sulle sigarette a tabacco riscaldato**

Le sigarette a tabacco riscaldato non dovrebbero essere utilizzate come trattamento per la cessazione da fumo. È stata recentemente pubblicata una revisione sistematica di RCT e studi di serie temporale sull'uso del tabacco riscaldato per smettere di fumare rispetto ad altri trattamenti o nessun trattamento (Tattan-Birch et al., 2022). Nessuno studio riporta l'esito della cessazione (follow-up medio 13 settimane) ma l'incidenza di eventi avversi ed esiti secondari. Non vi è differenza di rischio di insorgenza di qualsiasi effetto avverso e gravi effetti avversi tra i due gruppi. Inoltre, gli studi sono stati finanziati da soggetti terzi portatori di interesse.

## **Bibliografia**

Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L, Simonavicius E, Brose L, Jackson S, Shahab L, Brown J. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jan 6;1(1):CD013790.

## **INTERVENTI FARMACOLOGICI CON SUPPORTO COMPORTAMENTALE**

Quesito: Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di un trattamento farmacologico (in monoterapia o farmacoterapia combinata) in associazione ad un intervento di counselling (individuale o di gruppo) rispetto al solo trattamento farmacologico o al solo intervento di counselling (individuale o di gruppo)?

### **Raccomandazione**

#### **Trattamento farmacologico + counselling vs solo counselling**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel raccomanda di utilizzare l'associazione del trattamento farmacologico e l'intervento di counselling rispetto al solo intervento counselling.  
[Raccomandazione forte a favore dell'intervento basata su una qualità moderata delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

La raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità bassa nei soggetti psichiatrici per quanto riguarda gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up > 6 mesi) e molto bassa nei soggetti ospedalizzati e con comorbidità.

### **Considerazioni per l'implementazione**

L'offerta di trattamenti farmacologici in associazione a counselling strutturato, multisessione, permette di incrementare in modo significativo le percentuali di cessazione, soprattutto nei soggetti con elevato livello di dipendenza neurochimica.

### **Monitoraggio e valutazione**

Si consigliano interventi di monitoraggio degli eventi formativi sul counselling strutturato e delle loro ricadute in termini di reale trasferimento delle competenze alla pratica clinica, valutando anche l'efficacia sui percorsi di cessazione dal fumo

### **Priorità della ricerca**

Sarebbe importante studiare gli effetti di tutti i farmaci (includendo anche citisina e bupropione) oggi disponibili su popolazioni di soggetti consumatori di varie tipologie di prodotti contenenti tabacco o nicotina, inclusi i duali o anche soggetti utilizzatori di più prodotti

contemporaneamente, considerando lo scenario futuro che sarà caratterizzato da una diversificazione del consumo di tali prodotti.

Si suggerisce la conduzione di ulteriori studi che valutino la costo-efficacia degli interventi combinati farmaco+sostegno comportamentale, al fine di identificare anche nel contesto italiano le ricadute della cessazione dal fumo in termini di salute, costi sanitari e sociali.

Potrebbero essere inoltre condotte ricerche che permettano di valutare l'impatto di una efficace diffusione dei trattamenti, al fine di individuare il loro ruolo e la loro importanza nell'ottica delle offerte di trattamento assicurate dai livelli di assistenza essenziali (LEA).

## **Raccomandazione**

### **Trattamento farmacologico + counselling vs solo trattamento farmacologico**

Nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, il Panel suggerisce di utilizzare l'associazione del trattamento farmacologico e l'intervento di counselling rispetto al solo trattamento farmacologico.  
[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

### **Considerazioni relative ai sottogruppi**

La raccomandazione è sostenuta da evidenze di qualità molto bassa nei soggetti psichiatrici sia per quanto riguarda gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up > 6 mesi) che per gli effetti indesiderabili (dropout).

### **Considerazioni per l'implementazione**

L'offerta di trattamenti farmacologici in associazione a counselling strutturato, multisessione, permette di incrementare in modo significativo le percentuali di cessazione, soprattutto nei soggetti con elevato livello di dipendenza neurochimica.

### **Monitoraggio e valutazione**

L'eterogeneità degli studi e dei modelli di sostegno comportamentali suggeriscono di monitorare le esperienze cliniche e facilitare il confronto tra queste, al fine di valutare le differenze di efficacia.

### **Priorità della ricerca**

Si raccomandano ulteriori studi, che permettano di identificare con maggior precisione l'efficacia dei vari approcci di Counselling e/o di sostegno comportamentale, cercando di individuare i modelli teorici di riferimento, il tipo e l'intensità della formazione seguita dal personale sanitario, il numero di sessioni e le tecniche utilizzate, in modo tale da ottenere una maggior qualità delle evidenze e rendere più trasferibili i risultati ottenuti.

Sarebbe importante studiare gli effetti di tutti i farmaci (includendo anche citisina e bupropione) oggi disponibili su popolazioni di soggetti consumatori di varie tipologie di prodotti contenenti tabacco o nicotina, inclusi i duali o anche soggetti utilizzatori di più prodotti contemporaneamente, considerando lo scenario futuro che sarà caratterizzato da una diversificazione del consumo di tali prodotti.

Si ritengono inoltre utili studi di monitoraggio dei trattamenti che utilizzano il counselling, al fine di valutarne la ricaduta in termini clinici.

### **Indicazioni di buona pratica clinica**

Nei soggetti consumatori di prodotti del tabacco riscaldato, tabacco non da fumo e di prodotti contenenti nicotina (per esempio: sigaretta elettronica, altri prodotti nuovi ed emergenti), che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, è ragionevole utilizzare la NRT nelle sue diverse formulazioni e/o combinazioni (lento rilascio e rapido rilascio), come anche la vareniclina, in associazione ad un intervento di counselling individuale o di gruppo; in alternativa alla vareniclina, possono essere utilizzati anche la citisina o il bupropione, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del soggetto in trattamento.

## **FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO**

---

Quesito: Nel trattamento della dipendenza tabacco e da nicotina è più efficace una formazione specifica (universitaria e post-universitaria) del personale specializzato in medicina generale e di altro personale professionista della salute rispetto all'attuale informazione generica sul tabagismo che si riceve nei corsi di laurea infermieristica, di medicina o psicologia?

### **Indicazioni di buona pratica clinica**

È ragionevole realizzare percorsi di formazione specifica, a livello universitario o post-universitario, rivolti al personale specializzato in medicina generale e ad altro personale professionista della salute al fine di implementare le attività di prevenzione e trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina, nei soggetti consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale, tabacco senza fumo, tabacco riscaldato, sigaretta elettronica e altri prodotti contenenti nicotina.

## GRUPPO DI LAVORO DELLA LINEA GUIDA

---

### Comitato Tecnico-Scientifico

Il processo di elaborazione della Linea Guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina è coordinato dal Comitato Tecnico Scientifico (CTS), di seguito descritto.

**Tabella 1. Comitato Tecnico-Scientifico**

Nome	Affiliazione
Roberta Pacifici	Già Direttore Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Primiano Iannone	Già Direttore Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Marina Davoli	Direttore Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio, Roma
Carlo Petrini	Direttore Unità Bioetica - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Simona Pichini	Direttore reggente Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Panel di esperti

I soggetti membri del Panel sono stati nominati dal CTS, valutando la loro documentata esperienza sulla tematica oggetto della Linea Guida presso enti/aziende sanitarie appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o ad esso accreditate, garantendo la rappresentatività geografica e delle tipologie di enti/aziende sanitarie dell'SSN. Il Panel di esperti è multidisciplinare e multiprofessionale ed include soggetti membri laici, come di seguito descritto.

**Tabella 2. Membri del Panel di esperti**

Nome	Ruolo nel Panel e profilo professionale	Affiliazione
Roberta Pacifici	Chair	Già Direttore, Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità
Laura Amato	Co-chair metodologico	Già Direttore F.F. U.O.C. Documentazione Scientifica, Linee Guida e HTA - Dipartimento di Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 Regione Lazio
Fabrizio Anatra	Medico, Pneumologo	Dirigente medico, Ufficio 8 Promozione della Salute e Prevenzione e Controllo delle malattie cronicodegenerative- Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Ministero della Salute

Massimo Baraldo	Medico, Farmacologo clinico	Dirigente Medico, Istituto di farmacologia clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale – Udine
Fabio Beatrice	Medico, Otorinolaringoiatra, Esperto in tabagismo	Direttore, Centro Anti fumo e della struttura complessa Otorinolaringoiatra e Maxillo facciale e - Ospedale san Giovanni Bosco – Torino
Angela Bravi	Educatrice professionale, Funzionario regionale	Coordinatrice del Gruppo tecnico delle Regioni e Province Autonome sulle Dipendenze Regione Umbria, Direzione Salute e Welfare
Maria Sofia Cattaruzza	Medico, Epidemiologo, Esperto in Sanità Pubblica e Tabagismo	Professore Associato di Igiene generale ed applicata, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma. Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)
Francesca Clementi	Psicologa	Dirigente psicologo, Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche ASL Roma 6 - SerD Ciampino, Frascati
Salvatore D'Antonio	Membro laico in rappresentanza dei pazienti e cittadini	Libero professionista, già Dirigente medico UO Pneumologia AO San Camillo, Roma
Fabrizio Faggiano	Medico, Igiene e Medicina Preventiva	Professore ordinario, Dipartimento di Medicina Traslazionale - Università del Piemonte Orientale- Novara
Daniela Galeone	Medico, Igiene e Medicina Preventiva	Direttore, Ufficio 8 "Promozione della Salute e Prevenzione e Controllo delle Malattie Cronico-Degenerative" - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria - Ministero della Salute
Silvano Gallus	Epidemiologo, Esperto in controllo del tabagismo	Responsabile del Laboratorio Epidemiologia degli stili di vita, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCSS – Milano
Giuseppe Gorini	Medico, Epidemiologo, Esperto in prevenzione	Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica ISPRO
Claudio Leonardi	Medico, Tossicologo, Esperto in patologie da dipendenza	Direttore, Dipartimento Tutela delle Fragilità - Azienda Sanitaria Locale Roma 2
Antonino Mangiacavallo	Medico, Pneumologo	Medico di Medicina Generale, specialista in Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio
Giacomo Mangiaracina	Medico, Igiene e Medicina Preventiva, Medicina Generale, Esperto in medicina delle dipendenze	Libero Professionista, già Medico di Medicina Generale, ASL RM-E
Gabriele Melluso	Membro laico in rappresentanza dei pazienti e cittadini	Libero professionista
Stefano Nardini	Medico, Pneumologo, Esperto in cessazione del fumo	Libero professionista, già direttore della Divisione di Pneumotisiologia dell'Ospedale di Vittorio Veneto (TV)
Silvia Novello	Medico, Esperto in oncologia toracica	Dirigente SSD Oncologia Polmonare, AOU San Luigi – Orbassano, Torino

Francesco Perrone	Medico, Oncologo	Responsabile S.C. Sperimentazioni cliniche - Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione Pascale", Napoli
Francesco Pistelli	Medico, Pneumologo, Esperto in tabagismo	Università di Pisa, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica. Responsabile del "Centro per lo Studio ed il Trattamento del Tabagismo - CeST" della UO Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Rosastella Principe	Medico, Pneumologo, Esperto in pneumologia e tabagismo	Specialista in Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda ospedaliera S. Camillo - Forlanini, Roma
Laura Reali	Pediatra di libera scelta, Esperta in Evidence-based medicine	Pediatra di libera scelta, ASL RM A
Lorenzo Spizzichino	Statistico	Funzionario statistico - Direzione Generale della Prevenzione - Ministero Salute
Biagio Tinghino	Medico, Esperto in dipendenze	Responsabile, UO Alcolologia e Nuove Dipendenze - Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze, ASST di Vimercate
Francesco Torino	Medico, Oncologo	Dirigente medico, UOSD Oncologia Medica, Policlinico Universitario Tor Vergata; Comitato Scientifico Nazionale della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
Vincenzo Zagà	Medico, Pneumologo, Esperto in tabagismo	Libero professionista, già Dirigente Medico U.O. Pneumotisiologia Territoriale AUSL Bologna

### Developer della Linea Guida

I Developer della presente Linea Guida, formati nel metodo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) e nell'uso dello strumento di sviluppo di Linee Guida GRADEpro (GRADEpro GDT, <https://gradepro.org>), sono presentati in Tabella 3.

**Tabella 3. Developer**

Nome	Affiliazione
Simona Vecchi	Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio
Renata Solimini	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Ilaria Palmi	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Luisa Mastrobattista	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Claudia Mortali	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Evidence Review Team

È costituito da esperti in revisione sistematica della letteratura, inclusi in formulazione di strategie di ricerca e interrogazione di banche dati e valutazione della qualità delle prove. Sono inclusi anche da esperti di economia sanitaria. Il gruppo di revisione sistematica (Evidence Review Team, ERT), incaricato per la presente Linea Guida è stato il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale della Regione Lazio. L'analisi economica è stata condotta, invece, da personale del CNEC.

**Tabella 4. Membri del gruppo di revisione sistematica**

Nome	Affiliazione
Laura Amato	Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio
Simona Vecchi	Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio
Fabio Cruciani	Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio
Rosella Saulle	Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio
Antonella Camposeragna	Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio
Silvia Minozzi	Dipartimento Epidemiologia del S.S.R. ASL Roma 1 - Regione Lazio
Zuzana Mitrova	Dipartimento Epidemiologia - S.S.R. Regione Lazio-ASL Roma 1
Matteo Ruggeri	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure - Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Segreteria scientifica

La Segreteria scientifica svolge funzioni di coordinamento e di supporto tecnico-scientifico alle attività del Panel e dei membri del gruppo di lavoro, in tutte le fasi del processo di sviluppo della Linea Guida.

**Tabella 5. Coordinamento e membri della Segreteria scientifica**

Nome	Ruolo	Affiliazione
Alice Fauci	Coordinamento segreteria scientifica	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Renata Solimini	Coordinamento segreteria scientifica	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Luisa Mastrobattista	Membro segreteria scientifica	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Claudia Mortali	Membro segreteria scientifica	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma
Ilaria Palmi	Membro segreteria scientifica	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Team di Quality Assurance

Il Quality Assurance (QA) team è composto dallo staff di ricercatori del Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure (CNEC) e ha il compito di assicurare che il processo di produzione delle Linee Guida sia conforme agli standard metodologici adottati dal Centro. I membri del QA sono presentati in Tabella 6

**Tabella 6. Membri del QA**

Nome	Affiliazione
Alice Fauci	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Antonello Napoletano	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Daniela Coclite	Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Segreteria Organizzativa e Amministrativa

La Segreteria organizzativa fornisce un supporto logistico e amministrativo in tutte le fasi del processo di sviluppo della Linea Guida.

**Tabella 7. Coordinamento e membri della Segreteria organizzativa e amministrativa**

Nome	Ruolo	Affiliazione
Patrizia Martucci	Coordinamento segreteria organizzativa	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma,
Michele Sciotti	Membro segreteria organizzativa	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma,
Laura Martucci	Coordinamento segreteria amministrativa	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma,
Chiara Fraioli	Membro segreteria amministrativa	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma

### Revisori esterni

Esperti designati dal CTS per revisionare la LG sia nei contenuti che nel percorso metodologico seguito, dallo scoping alla formulazione delle raccomandazioni.

**Tabella 8. Revisori esterni**

<b>Nome</b>	<b>Affiliazione</b>
Domenico Galetta	Oncologo Resp. SSD Oncologia Medica Patologia Toracica-Coordiatore Team Oncologia Pleuro-Polmonare IRCCS Oncologico Giovanni Paolo II di Bari
Paola Martucci	Pneumologa UOC Pneumologia Interventistica Responsabile del Centro per il Trattamento del Tabagismo A.O.R.N.A. Cardarelli - Napoli

## MATERIALI

---

Tutti i materiali relativi alla produzione della Linea Guida (Scope, Consultazioni Pubbliche, Disclosure di Conflitti di Interesse, Testi finali) sono consultabili sul sito del SNLG all'indirizzo: <https://www.iss.it/web/guest/-/lg-trattamento-della-dipendenza-da-tabacco-e-nicotina>

Il testo completo della LG è disponibile a questo link: <https://www.iss.it/documents/20126/8398221/LG+Dipendenze+Tabacco+Nicotina+v6.6.23.pdf/c54f9cd1-4a0c-b4fe-f109-9f0c024a210e?t=1686072866150>

Per ogni quesito clinico sono inoltre disponibili i seguenti materiali supplementari:

- Protocollo della revisione sistematica;
- Processo di selezione degli studi;
- Sintesi delle caratteristiche generali degli studi;
- Evidence to Decision Framework;
- Tabella GRADE delle evidenze;
- Report di valutazione economica;
- Consultazione pubblica;
- Revisioni esterne.

Disponibili a questo link:

<https://www.iss.it/documents/20126/8398221/Materiali+supplementari+LG+Dipendenze+Tabacco+e+Nicotina.pdf/e3906a1a-5174-c1ce-9393-2e03bf32c52f?t=1685104896001>

## RINGRAZIAMENTI

---

Si ringraziano i *content expert* Francesco Pistelli, Massimo Baraldo, Biagio Tinghino, Giuseppe Gorini, Silvano Gallus, Maria Sofia Cattaruzza per i contributi scritti relativi ai quesiti di loro competenza, e Lorenzo Spizzichino per la sezione relativa alle definizioni dei prodotti contenenti tabacco e nicotina e ai riferimenti legislativi.

Si ringrazia la Dottoressa Emanuela Testai, Direttore del Reparto Meccanismi, Biomarcatori e Modelli del Dipartimento Ambiente e Salute dell'Istituto Superiore di Sanità per i preziosi suggerimenti nell'ambito degli interventi farmacologici.

Si ringraziano inoltre Simonetta Di Carlo e Antonella Bacosi del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità per l'assistenza tecnica nella stesura della Linea guida.