

Nuovi approcci terapeutici: farmaci e vaccini

Cristiano Chiamulera

(Professore Associato di Farmacologia, Dip. Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona, Presidente eletto SRNT, Direttivo Nazionale SITAB)

Il trattamento farmacologico della disassuefazione da fumo si basa sull'inquadramento del fumatore come di un paziente affetto da disturbo psico-comportamentale. È ormai noto a tutti, come definito dalle principali organizzazioni mediche e sanitarie, che il fumare tabacco soddisfa i criteri diagnostici di tossico-dipendenza. Sono note le proprietà psicoattive della nicotina, l'alcaloide contenuto nel tabacco, e le sue azioni a livello neurobiologico simili a quelle indotte da altre sostanze d'abuso. I farmaci attualmente raccomandati per il trattamento del paziente tabagista agiscono appunto sui meccanismi neurochimici che risultano alterati dalla esposizione cronica alla nicotina fumata con la sigaretta.

Le linee guida internazionali e nazionali raccomandano, in base alle evidenze cliniche, alcuni trattamenti farmacologici efficaci per la prevenzione della ricaduta al fumo di tabacco. Questi sono i sostitutivi della nicotina, detti anche NRT (nicotine replacement therapy), ed il farmaco bupropione. Gli NRT forniscono un supporto farmacologico alla terapia intergrata basata sul concetto di sostituzione della nicotina assunta in modo nocivo tramite la sigaretta, con quella ottenuta terapeutamente con varie ed innocue vie di somministrazione come i cerotti, le gomme e gli inalatori. Questo approccio terapeutico pragmaticamente allontana il fumatore dalle sostanze tossiche inalate, ma non cura la dipendenza che diventa così il bersaglio dell'intervento psicologico e motivazionale. Il bupropione è invece un vero e proprio farmaco in quanto agisce modulando la trasmissione neurochimica mediata da dopamina e noradrenalina, con un conseguente effetto sul meccanismo della dipendenza da nicotina. Inoltre, il bupropione presenta un legame con i recettori nicotinici e produce metaboliti attivi, a len-



ta comparsa. Il bupropione induce attenuazione del desiderio di fumare, della sindrome da astinenza, previene la ricaduta, ed inoltre permette il controllo del peso. NRT e bupropione presentano ormai una ricca letteratura scientifica di provata efficacia clinica, associate ad una buona tollerabilità. Presentano delle controindicazioni e delle cautele nelle modalità d'uso che portano alla raccomandazione di un loro utilizzo sotto il controllo di personale professionalmente competente.

La terapia farmacologica della disassuefazione da fumo presenta oggi nuove prospettive. Infatti, sono stati scoperti dei nuovi trattamenti farmacologici che agiscono direttamente sui meccanismi farmacodinamici e farmacocinetici della dipendenza da nicotina. Il primo aspetto è il bersaglio dell'azione di vareniclina, un farmaco recentemente introdotto in terapia, che possiede le caratteristiche di agonista parziale dei recettori colinergici del tipo nicotinico. La somministrazione di vareniclina permette in modo concomitante di stimolare debolmente il recettore nicotinico quando la nicotina non è più disponibile, ma anche di antagonizzarla nel caso venga occasionalmente riassunta durante la ricaduta. Questo meccanismo recettoriale si è dimostrato efficace in clinica nella

| Principio Attivo | Nicotina | | | | Bupropione | Vareniclina |
|---|---|--|--|--|--|--|
| | Compresse Sublinguali | Gomme | Inalatori | Cerotti | | |
| Forma Farmaceutica | Compresse Sublinguali | Gomme | Inalatori | Cerotti | Compresse | Compresse |
| Disponibilità | Da banco | Da banco | Da banco | Da banco | Solo su prescrizione | Solo su prescrizione |
| Durata minima del trattamento | Almeno 12 settimane, poi ridurre gradualmente | Almeno 12 settimane, poi continuare "al bisogno" | Fino a 8 settimane, poi ridurre la dose alla metà per due settimane | preferibilmente 8 settimane: almeno 4 | dalle 7 alle 9 settimane | 12 settimane |
| Costo indicativo per trattamento standard | 500-800 € | 300-400 € | 350-400 € | 200 € | 200 € | 300 € |
| Dosi | 16-24 compresse al giorno per i forti fumatori; da 8 a 12 per i fumatori leggeri; dosaggio massimo 30 compresse/die | 1 gomma per 1 sigaretta. 4 mg per i forti fumatori; 2 mg per quelli "leggeri"; 10-15 gomme al giorno | il soggetto fa una o più "tirate" tutte le volte che lo desidera. Dalle 6 alle 12 "cartucce" al giorno | 15 mg almeno per i forti fumatori; 10 mg per i fumatori leggeri; riservare il cerotto da 24h a chi soffre di notte o al mattino di sintomi da astinenza. | 1 compressa da 150 mg al di per i primi 6 giorni, poi 2 al giorno distanziate di almeno otto ore per 7-9 settimane | 1 mg x 2 protocollo posologico: 0.5 mg x 1 x 3 gg 0.5 x 2 x 3-7 gg 1 mg x 2 a partire dall'8° giorno per un totale di 12 settimane (iniziare 1-2 settimane prima dello stop) |

Tabella sinottica dei trattamenti farmacologici per la disassuefazione da fumo. Tratto da: Istituto Superiore di Sanità: Osservatorio Fumo, Alcol e Droga. Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo - EDIZIONE 2008.

prevenzione della ricaduta nei fumatori, con limitati eventi avversi. Alla dose di 1 mg 2 volte al giorno, associato al consiglio breve settimanale, per un totale di 12 settimane di trattamento, la vareniclina si è dimostrata efficace nel prevenire la ricaduta al fumo di sigaretta: a 3 mesi la percentuale d'astinenza è stata 44% vs. 18% nel gruppo trattato con placebo e 30% nel gruppo trattato con bupropione. Gli eventi avversi più comuni con vareniclina sono stati nausea ed insonnia. Ad 1 anno, gli astinenti erano rispettivamente 23%, 10%, 15%, suggerendo così un significativo miglioramento del profilo di efficacia nei confronti dei trattamenti esistenti.

È fondamentale tuttavia ricordare che esistono diverse tipologie di fumatori, dove il fattore individuale è di estrema importanza per la scelta della terapia più efficace. Si raccomanda la scelta del farmaco in funzione di numerosi aspetti come il sesso, l'età, le patologie preesistenti, le comorbidità ed anche la preferenza del fumatore stesso. Questo tipo di approccio è definito del 'pacchetto terapeutico', ovvero di una scelta di strumenti a cui attingere nel corso del rapporto con il paziente tabagista. Essendo il tabagismo una dipendenza cronica e recidivante caratterizzata anche da fallimenti della disassuefazione, non può esistere un unico singolo ciclo di mono-farmacoterapia. La scelta del farmaco deve essere fatta attingendo ad un armamentario farmacologico (tipo di farmaco, dose, forma, ecc.) individualizzato per lo specifico quadro del fumatore.

Le linee guida, infine, raccomandano anche, qualora necessaria, la terapia combinata con NRT e farmaci. È da ricordare quindi che la terapia farmacologica del tabagismo non possiede e non ricerca proprietà di 'pillola magi-

ca', ovvero di farmaci in grado di agire con alta efficacia nella maggior parte della popolazione dei fumatori e nelle diverse tipologie. L'aumento dell'efficacia è conseguibile mediante l'intervento integrato e con ottime condizioni di tollerabilità al farmaco. La tollerabilità è il fattore principale per l'aderenza

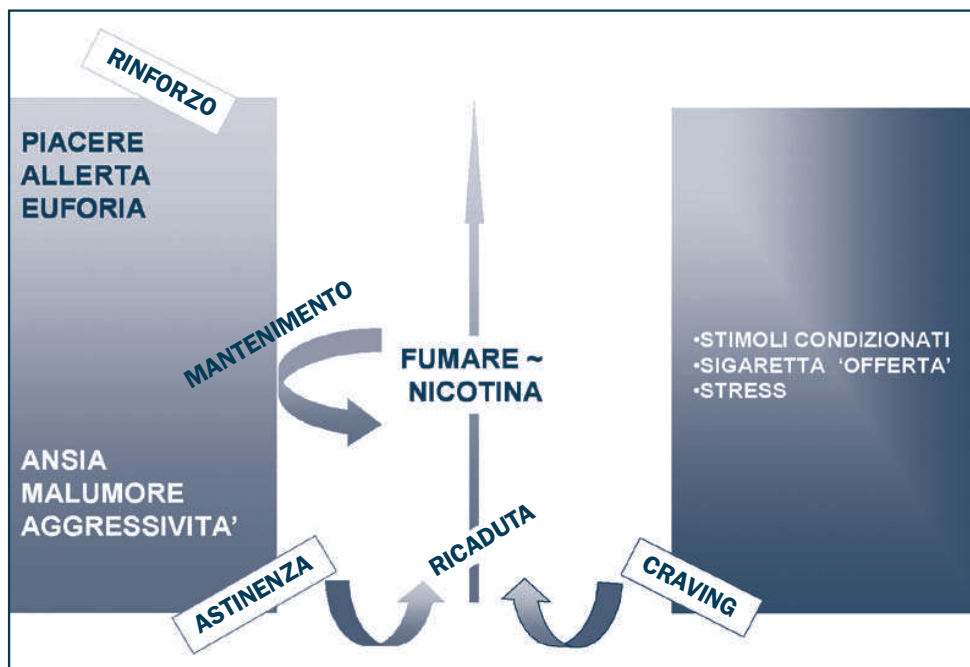
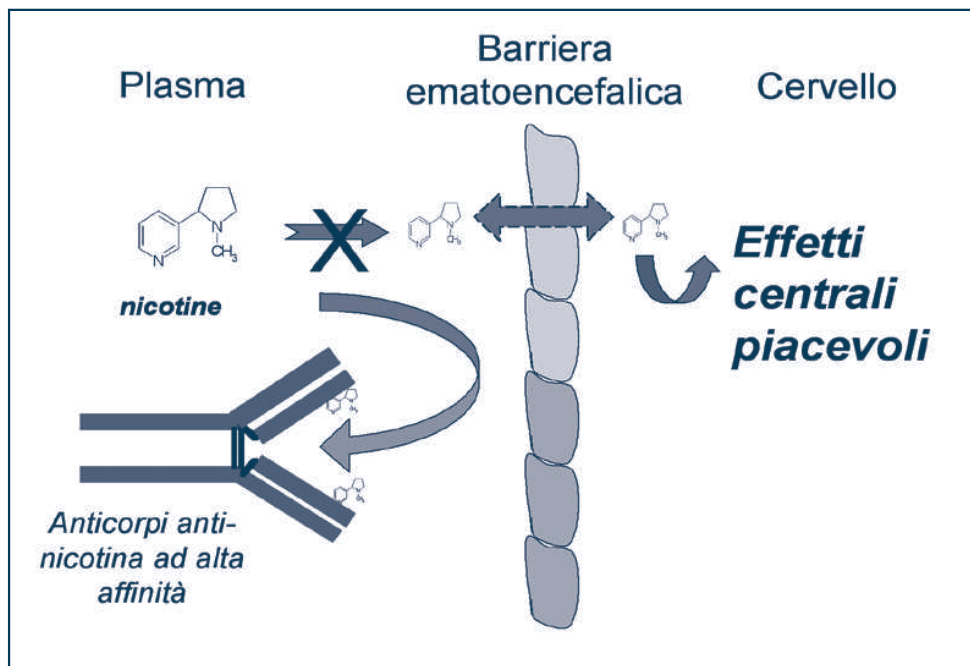


Diagramma schematico del rapporto tra tabagismo e dipendenza alla nicotina. Fumare nicotina è il comportamento che permette al fumatore di mantenere livelli di nicotina tali da indurre gli effetti centrali piacevoli (Rinforzo) ed evitare i sintomi d'astinenza. Si crea inoltre una associazione tra effetti psicoattivi, comportamento ed esperienze ambientali, che portano così alla creazione di numerosi fattori determinanti il rischio di ricaduta. Tratto da: Chiomulera C., Tabaccologia 2s, 2005.



Meccanismo d'azione della immunizzazione alla nicotina. La formazione di anticorpi ad alta affinità e specifici per la nicotina formano dei complessi antigene-anticorpo che impediscono il passaggio della nicotina dal plasma al cervello. Questo blocco antagonizza quindi gli effetti centrali e psicoattivi della nicotina.



alla terapia, e di conseguenza per il mantenimento dell'efficacia stessa. Gli eventi avversi dei farmaci di prima scelta sono di lieve o moderata intensità, scompaiono con il tempo, sono risolvibili dal punto di vista medico, spesso si confondono con i sintomi d'astinenza. Tuttavia, non sono accettati dal fumatore sano il quale - non considerandosi un malato - non tollera la comparsa di sintomi assenti prima del trattamento di disassuefazione con il farmaco.

Cosa ci prospetta la ricerca? Da alcuni anni è in sperimentazione il vaccino anti-nicotina, il quale agisce sugli aspetti farmacocinetici della dipendenza nicotinic. Infatti, la nicotina fumata induce dipendenza psicologica in quanto viene rapidamente distribuita nel cervello. La formazione di un complesso antigenico nei confronti della nicotina, ne impedisce il passaggio delle barriere cerebrali, e quindi l'azione neurobiologica. La potenziale applicazione del vaccino sarà quella di bloccare gli effetti psicoattivi e piacevoli della nico-

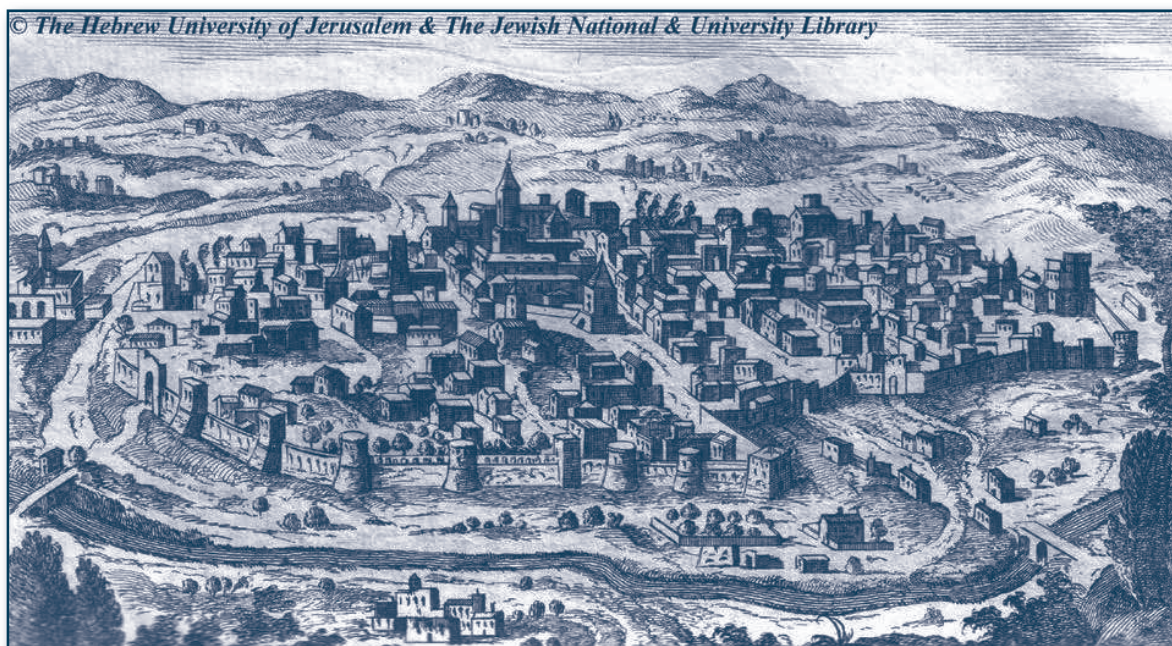
tina, favorendo la disassuefazione. Il meccanismo terapeutico consiste in una immunizzazione attiva, tale che eventuali assunzioni di nicotina - la sigaretta occasionale - non indurrebbe alcun effetto "piacevole".

Si configura così chiaramente il possibile momento di efficacia della terapia di immunizzazione, ovvero nella prevenzione della ricaduta.

Problemi di carattere bioetico ancora irrisolti riguardano invece le possibili implicazioni di una immunizzazione 'profilattica', nei giovani per esempio. In base ai dati attualmente disponibili dai numerosi studi effettuati dalle organizzazioni che autonomamente stanno sviluppando il vaccino, l'immunizzazione non presenta rischi per la salute. Quindi il problema sarebbe più specificatamente sull'eticità di attuare un atto 'coercitivo' di profilassi per la dipendenza tabagica che, per la maggior parte della società, è ancora e solamente un vizio. ■

Referenze Bibliografiche

1. ISS (Istituto Superiore di Sanità), Osservatorio Fumo, Alcol e Droga. Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo - EDIZIONE 2008.
2. <http://www.iss.it/ofad/fumo/cont.php?id=283&lang=1&tipo=3>
3. JE Henningfield, RE Fant, AR Buchhalter, ML Stitzer (2005) Pharmacotherapy for Nicotine Dependence. *Cancer J Clin* 55: 281 - 299.
4. MG LeSage, DE Keyler, and PR Pentel (2006) Current status of immunologic approaches to treating tobacco dependence: vaccines and nicotine-specific antibodies.
5. *AAPS J.* 8(1): E65-75.
6. LA Potts, CL Garwood (2007) Varenicline: The newest agent for smoking cessation. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 64: 1381 - 1384.
7. E Roddy (2004) Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies *BMJ* 328: 509 - 511.
8. C Chiamulera (2005) Biologia del Tabagismo: un continuum dalle molecole ai processi psicocomportamentali. *Tabaccologia*, 2s, 33-37.



Mappa di Benevento di Giambatista Albrizzi (1761).