

Vareniclina: fatti e opinioni a confronto



Massimo Baraldo, Christian Chiamulera, Claudio Poropat

Quando si aspira il fumo di sigaretta, la nicotina in esso contenuta raggiunge il cervello in meno di 10 secondi, si lega ai recettori nicotinici e provoca il rilascio di dopamina nei centri cerebrali del piacere. In particolare la nicotina nel cervello agisce sui recettori colinergici del sottotipo α_{4-2} , ritenuti i primari mediatori della sensazione di dipendenza provocata dalla nicotina.

Se la concentrazione ematica e tessutale di nicotina si abbassa, anche i livelli di soddisfazione scendono, con conseguente aumento del desiderio di fumare ancora ed insorgenza dei sintomi di astinenza. L'attivazione del recettore comporta un aumento del flusso di sodio che causa depolarizzazione, la cui azione si estrinseca soprattutto nell'attivazione di due centri cerebrali: il sistema mesolimbico, in cui si libera dopamina responsabile della gratificazione e del piacere ("craving" in analogia ad altre sostanze d'abuso) ed il locus coeruleus, che è responsabile della liberazione di catecolamine con aumento dello stato di veglia e vigilanza a livello centrale.

La **vareniclina** (V) è una molecola scoperta e sviluppata dalla Pfizer Inc. (Groton - Connecticut, USA). Negli Stati Uniti il farmaco a base di V tartrato è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) in data 11 maggio 2006 ed in Europa, l'EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) ha rilasciato l'autorizzazione alla commercializzazione in data 26 settembre 2006 con il nome commerciale di Chantix (USA) - Champix (EU).

Il farmaco è in forma di sale di tartra-

to e si presenta come un solido bianco-giallo altamente solubile in acqua con peso molecolare 361,35 D. Il farmaco viene utilizzato per via orale e la dose raccomandata a regime è 1 mg due volte al giorno (BID). Il protocollo posologico prevede d'iniziare con 0.5 mg una volta al giorno per 3 giorni, 0.5 mg due volte al giorno da 4 a 7 giorni e 1 mg due volte al giorno dall'ottavo giorno. Il trattamento deve iniziare 1-2 settimane prima della sospensione del fumo di sigaretta e deve durare almeno 12 settimane.

FARMACODINAMICA

La V si lega ai recettori α_{4-2} nicotinici neuronali dell'acetilcolina con elevata affinità e selettività. Presenta un duplice meccanismo d'azione

- EFFETTO AGONISTA (parziale) con stimolazione dei recettori nicotinici in misura significativamente inferiore alla nicotina
- EFFETTO ANTAGONISTA con blocco della capacità della nicotina di attivare i recettori α_{4-2} e quindi di stimolare il sistema dopaminergico mesolimbico soprattutto nel nucleo accumbens.

FARMACOCINETICA

La V si somministra per via orale ed ha un assorbimento quasi completo con biodisponibilità (F) sistemica elevata. La F orale non è modificata dal cibo o dal momento della somministrazione. Presenta una cinetica lineare e la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è raggiunta entro 3-4 ore dalla somministrazione orale. Una volta assorbita, si distribuisce nei tessuti incluso il cer-

vello e presenta un volume apparente di distribuzione allo stato stazionario ($V_{d_{ss}}$) in media di 415 litri. La V ha un basso legame con le proteine plasmatiche ($\leq 20\%$) ed è indipendente da età e funzionalità renale. Il 92% della dose assorbita viene escreta immodificata nelle urine e meno del 10% è eliminata sotto forma di metaboliti minori (V N-carboilglucuronide e idrossi-V). Ha una emivita media di 24 ore e la concentrazione in stato stazionario (C_{ss}) è raggiunta entro 4 giorni.

La eliminazione è renale, principalmente attraverso filtrazione glomerulare insieme a secrezione tubulare attiva. Non si sono notate differenze statisticamente significative nella farmacocinetica della V sulla base di differenze di razza, sesso, abitudine al fumo ed uso di altri farmaci. In soggetti con insufficienza renale l'esposizione è aumentata di 1.5 e 2.1 volte se la clearance della creatinina è rispettivamente tra 30 e 50 mL/min e < 30 mL/min e quindi la posologia va adattata sulla base della Cl della creatinina. Nei soggetti con compromissione epatica la cinetica non è modificata.

Non si sono notate variazioni statisticamente significative durante la somministrazione con digossina, warfarin, cimetidina, metformina. La V non ha dimostrato d'influire sulla cinetica del Bupropione e della Nicotina. In associazione con la Nicotina si sono però notati aumento di nausea, cefalea, vomito, dispnea, vertigine e astenia.

STUDI CLINICI

Le prime evidenze di efficacia nella sospensione del fumo di sigaretta (EMA)

Massimo Baraldo

Cattedra di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Udine, Ambulatorio Tabagismo.

Christian Chiamulera

Professore Associato di Farmacologia, Università degli Studi di Verona, SRNT, SITAB.

Claudio Poropat

ASS N.1 Triestina, Dipartimento delle Dipendenze, Centro per la prevenzione e cura del tabagismo, Società Italiana di Tabaccologia-SITAB.

si devono ad uno studio effettuato su 627 soggetti trattati con V alla dose di 1 mg/die o 2 mg/die vs placebo per un periodo di 12 settimane seguite da 40 settimane di follow-up. Il 45 % dei soggetti trattati con 0.5 mg BID e 51% dei soggetti trattati con 1 mg BID hanno dimostrato astinenza continua (AC) dal fumo nel periodo dalla 9^a alla 12^a settimana, contro il 12 % dei soggetti trattati con placebo. Il 31% per entrambi i dosaggi hanno dimostrato AC nel periodo dalla 9^a alla 52^a settimana contro 8% del gruppo placebo [1].

Nello studio di **Gonzales** et al.[2], 1025 fumatori sani (>10 sigarette/die) di età compresa tra i 18 e i 75 anni, sono stati trattati in maniera randomizzata ed in doppio cieco, con V alla dose di 1 mg BID, bupropione SR alla dose di 150 mg BID o placebo per un periodo di 12 settimane, con 40 settimane di follow-up. Nelle prime 12 settimane la percentuale di AC è stata nettamente a favore della V rispetto al bupropione SR ed al placebo (44,4 vs 29,5 vs 17,7 %), ma alla 52^a settimana la % di AC si è ridotta a 21,9, 16,1 e 8,4 rispettivamente per V, bupropione SR e placebo.

Se comparata con il placebo, V ha dimostrato una differenza statisticamente significativa sia a 12 che a 52 settimane, mentre comparata con il bupropione SR, la significatività la si poteva riscontrare solo fino a 12 settimane. Nel gruppo dei pazienti trattati con V, le reazioni avverse più frequenti sono state nausea (28,1%), mal di testa (15,5%) insonnia (14%) e disturbi del sonno (10,3%), mentre nel gruppo trattato con bupropione SR si sono osservate insonnia (21,9%), mal di testa (14,3%) e nausea (12,5%). Da segnalare che insonnia (12,8%) e mal di testa (12,2%) sono stati riportati anche nel gruppo placebo.

Contemporaneamente **Jorenby DE** et al. [3] ha effettuato uno studio pro-

spettico in doppio cieco di fase 3 su 1027 soggetti (18-75 anni, >10 sigarette/die) trattati con V (1 mg BID) vs bupropione (150 mg BID) vs placebo (rapporto 1:1:1). Il trattamento è stato anche in questo trial della durata di 12 settimane con controlli a 24 e 52 settimane. I risultati ottenuti a 12 settimane erano paragonabili a quelli di Gonzales et al., con una AC del 43,9 % nel gruppo trattato con V vs un 29,8% nel gruppo trattato con bupropione e 17,6% nel gruppo placebo. A 24 e 52 settimane la percentuale di AC nel gruppo trattato con V scendeva rispettivamente a 29,7 e 23%, mentre nel gruppo trattato con bupropione SR a 20,2 e 14,6% con differenze tra i due statisticamente significative. Anche in questo studio gli eventi avversi più comuni nel gruppo trattato con V sono stati nausea (29,4 %), insonnia (14,3%), sogni anomali (13,1 %) e mal di testa (12,8%), mentre nel gruppo trattato con bupropione l'insonnia è stata la reazione avversa più frequente (21,2 %). In maniera analoga allo studio precedente l'insonnia, il mal di testa e la nausea sono stati segnalati nel gruppo trattato con placebo.

Nello stesso anno **Tonstad** et al. [4] ha effettuato uno studio randomizzato di fase 3 con l'obiettivo di verificare l'efficacia del prolungamento della terapia con V sul mantenimento della AC. Arruolati 1927 soggetti fumatori (18-75 anni, >10 sigarette/die), sono stati trattati in aperto con V per 12 settimane alla dose di 1 mg BID ed i soggetti che avevano smesso di fumare al termine delle 12 settimane (1210 pari a 62,8%) sono stati trattati in doppio cieco con V alla dose di 1 mg BID o con placebo (rapporto 1:1) e con un follow-up di 40 settimane dopo il primo trattamento di 12 settimane. Dei 1210 soggetti che avevano smesso di fumare, a 24 settimane, il gruppo trattato con V ha dimostrato

un'astinenza del 70,5 % vs 49,6% del gruppo placebo ($p < 0.001$). Tale differenza si mantenne a 52 settimane con 43% nel gruppo trattato con V e 36,9% nel gruppo di controllo ($p = 0.02$). Anche in questo studio la nausea fu la reazione avversa più frequente (33,5%) seguita da insonnia (19,6%), mal di testa (15,8%) e sogni anomali (14,3%).

DISCUSSIONE

Per Jorenby ad un anno gli astinenti continui (dalla 9^a alla 52^a settimana) erano rispettivamente 23%, 10%, 15% (arrotondato). La differenza tra V e B era statisticamente significativa ($p = 0.004$) ma la differenza di effetto tra il bupropione ed il placebo non era statisticamente significativa. Gonzales rileva che ad un anno l'astinenza continua della Vareniclina non differiva significativamente da quella del Bupropione (22% vs 16% OR 1,46 ma CI 0,99-2,17; $p = 0.057$). In sostanza, combinando (impropriamente) le due letture, ne verrebbe che V e B non hanno un'efficacia statisticamente significativa maggiore del placebo!

Il lavoro di Jorenby del 1999 sul B dava un successo puntuale ad un anno del 30%, il doppio rispetto al 2006, vs il 17% del cerotto ed il 35% del bupropione più cerotto. La differenza sarebbe da imputare alla diversa misura dell'astinenza e cioè continua nel 2006 piuttosto che puntuale nel 1999. In effetti l'astensione puntuale (7 giorni) nel lavoro del 2006, ad un anno era del 30% per la Vareniclina, 23% per il bupropione, 17 % per il placebo, con differenze in questo caso statisticamente significative tra i tre prodotti. Non è offerta un'interpretazione di questo fatto, nè sulla scelta di valorizzare l'astinenza continua anziché quella puntuale. Mi pare che la differenza tra le due sia più apparente che reale, non essendo fattibile misurare l'astinenza con ragionevole continuità.

È interessante che anche nel lavoro del 1999 di J. era sorta una controversia (vedi la corrispondenza sul NEJM) con Hughes che rimarcava la stranezza che il **cerotto vs il placebo dava ad un anno una OR di 1,1**, ovvero dava risultati praticamente identici, e quindi dimostrava la non efficacia del cerotto. Tonstad ha voluto esaminare, sugli **astinenti** con



vareniclina a tre mesi (che erano il 64% del campione iniziale, dato molto alto che lei attribuisce al trattamento aperto), gli effetti di una terapia di vareniclina vs placebo prolungata di altri tre mesi. I risultati positivi del gruppo della vareniclina prolungata (6 mesi in tutto) rilevati a 12 mesi furono di 44% vs il 37% nel gruppo placebo (con una P di 0.02). Tonstad suggerisce l'opportunità di un trattamento di sei mesi. Si deve notare tuttavia che il follow-up fu di soli 6 mesi (3 mesi Trattamento I° +3 mesi trattamento II° + 6 di follow-up) e che il tasso di successo del 44% è misurato rispetto al campione a tre mesi costituito dagli astinenti. Il confronto con altri lavori, forse ingenuo ma inevitabile, andrebbe quindi fatto con un altro campione di astinenti e non già con il campione iniziale dei fumatori trattati. Ad esempio, nel lavoro di Jorenby

sulla V, il confronto andrebbe fatto tra i successi a tre mesi che sono 151 (44% di 344 partecipanti al braccio V) ed i successi a 12 mesi che sono 79 (23% di 344). In questo caso il tasso di successo finale, con un follow-up di 9 mesi, sarebbe del 52% (72/151) per Jorenby e cioè più alto di 8 punti rispetto a quello di Tonstad che è del 44%. Il che negherebbe l'utilità di un trattamento a 6 mesi sostenuto da Tonstad. Da un altro punto di vista Jorenby ha un rapporto di successo Vareniclina/Placebo di **2,3** (astinenti V 79 / astinenti P 35), Tonstad di **1,2** (astinenti V 263 / astinenti P 224) - i campioni sono eguali nelle varie braccia delle due sperimentazioni. Un'altra osservazione andrebbe fatta sulla conferma dell'astinenza con il **CO espirato**. Il **cut-off** tra non fumatore e fumatore stabilito da Jorenby e Tonstad è di 10 ppm. Questo valore è discutibile.

Nel 2005 Pearce concludeva un'analisi su 1.500 persone rilevando che "un cut-off di 8 ppm identifica solo l'80% dei fumatori dichiarati". Una recente indagine di Cropsey identifica in 3 ppm di CO il cut-off ottimale con il 98,1% di sensitività ed il 95,8 di specificità. Dati che si accordano, per quanto ciò possa valere, con l'esperienza personale. Pertanto il cut-off di 10 ppm adottato da Jorenby rischia di includere tra i non fumatori un 20% di fumatori.

CONCLUSIONI

Invece di un'unica conclusione, ne proponiamo tre, scritte indipendentemente dai tre autori e che indubbiamente ne rispecchiano le diverse professionalità. Pensiamo possa essere interessante scoprire affinità ed eventuali dissonanze in un campo così controverso come le terapie farmacologiche del tabagismo. ■

Bibliografia

1. <http://www.emea.eu.int>
2. Gonzales D et al. Varenicline, an alpha4 beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. JAMA. 2006 ;296:47-55
3. Jorenby D. E. et al. Efficacy of Varenicline, an alpha4 beta2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. JAMA. 2006; 296:56-93
4. Tonstad S. et al. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. JAMA 2006 ;296: 64-71
5. RC Klesges et al. Varenicline for smoking cessation. Definite promise, but no panacea. JAMA, Jul 5, 2006; 296: 94-95
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999, 340: 685-91
7. Pearce MS, Hayes L. Self-reported smoking status and exhaled carbon monoxide: results from two populations-based epidemiologic studies in the North England. Chest. 2005 Sep;128(3):1233-8
8. Cropsey KL, Eldridge GD, Weaver MF, et al. Expired carbon monoxide levels in self-reported smokers and non smokers in prison. Nicotine Tob Res. 2006 Oct; 8(5):653-9
9. Christian Chiamulera. Mapping putative drug actions to mechanisms of nicotine dependence. Relazione invitata al workshop "Translational Research: Challenging Basic Assumptions" (Ricerca Traslazionale: sfidando gli assunti di base). Org. Robert West. Conferenza VIII European Conference SRNT, Kusadasi, Turchia, Settembre 2006.

Commento 1 (Baraldo)

La V è un farmaco che si impiega nel trattamento del tabagismo per la cessazione dell'abitudine al fumo e si basa su un meccanismo d'azione simile a quello della nicotina poiché interagisce con gli stessi recettori. Tuttavia è un farmaco sia agonista parziale, e quindi ha minore efficacia della nicotina, sia antagonista occupando i recettori senza provocare effetto farmacologico. Da un punto di vista farmacodinamico, la V impedisce alla nicotina circolante e libera di interagire con i propri recettori e quindi di far rilasciare dopamina. L'azione agonista parziale della V sugli stessi recettori causa una più blanda azione di rilascio di dopamina causando un pur lieve appagamento.

Questa dinamica biochimica compensa l'assenza di nicotina che si ha con la sospensione del fumo. A differenza degli NRT, che rilasciando nicotina sostituiscono la nicotina del fumo di tabacco ottenendo gli stessi effetti farmacodinamici, la V riduce gli effetti dinamici della nicotina

producendo un effetto sufficiente ad alleviare i sintomi del desiderio compulsivo e dell'astinenza. I trials clinici sino ad ora condotti hanno dato risultati incoraggianti, ma l'esperienza clinica è ancora insufficiente per poter dare un giudizio definitivo sull'efficacia di questo nuovo farmaco. Per il momento possiamo dire di avere una nuova molecola che va ad aumentare la disponibilità di farmaci da impiegare nel trattamento del tabagismo.

Di certo, come ha scritto R.C. Klesges [5] in un recente editoriale, la V *non è la panacea per smettere di fumare*. Anche se i risultati di questi tre trials sono stati estremamente interessanti, non bisogna dimenticare che gli studi sponsorizzati dalla Pfizer Inc. avevano dei rigorosi criteri di arruolamento il che potrebbe aver reso i risultati poco generalizzabili nella popolazione. Ora sarà necessaria una fase di studio molto più allargata utilizzando pazienti ambulatoriali per poter confermare i risultati.

Commento 2 (Poropat)

La lettura degli articoli scientifici è divenuta sempre più difficile e lunga. Sono infarciti di dati ed analisi statistiche a prova di bomba, ma la loro complessità tende a far perdere di vista le conclusioni, specie nel campo della clinica. Mol-tissimi leggono solo gli abstract che però tendono a trascurare i punti problematici.

Non sembra, nel campo della terapia del tabagismo, esistano ancora farmaci nettamente prevalenti quanto ad efficacia. Bisogna sottolineare per confronto l'efficacia del placebo, ovvero della preparazione di chi li somministra.

Solo il lavoro di Tonstad dà un'alta efficacia della V e

la attribuisce alla sperimentazione aperta, e cioè all'effetto psicologico del farmaco.

Un pò maliziosamente, al proverbio scopa nuova scopa bene, si può opporre la curva d'uso dei nuovi farmaci che, dopo il periodo di iniziale euforia, tendono a dimostrarsi meno usati e meno efficaci del previsto. Evidentemente sono in gioco, oltre alle aspettative dei fumatori, anche quelle dei produttori e dei curanti.

Per il momento il confronto e la scelta tra farmaci si fonda più sull'incidenza di effetti collaterali che sull'efficacia, per la cui dimostrazione sono indispensabili ulteriori sperimentazioni sul campo.

Commento 3 (Chiamulera)

Negli anni recenti, gli studi con la nicotina hanno suggerito come i meccanismi neurobiologici coinvolti nelle modifiche bio-comportamentali sottostanti il tabagismo possano essere diversi e di differente natura. Gli studi farmacologici hanno inoltre dimostrato come questi stessi meccanismi possano a loro volta essere il bersaglio di trattamenti farmacologici efficaci. Infine, recenti ricerche di base e cliniche hanno con successo proposto ulteriori e nuovi meccanismi e farmaci potenziali. Questi sono gli assunti di base.

Quindi, ci sono molti meccanismi alla base della dipendenza da nicotina, così come alcuni farmaci agenti in modo diverso. Sorge spontaneo il quesito: è necessario - a questo punto - continuare a ricercare un trattamento specifico e selettivo - la pillola magica (*the magic bullet*) - per la disassuefazione dal fumo? Non è forse meglio avere una farmacoterapia cocktail, che in modo efficace e sicuro agisca su più meccanismi e processi possibili? Non è forse meglio avere a disposizione un pacchetto terapeutico di farmaci efficaci e tollerati? Questa è la tesi, vediamo le evidenze a supporto (9).

Primo punto, la ricerca di base ha dimostrato che la nicotina ha molti effetti farmacologici. Agisce su una classe di recettori nicotinici che sono formati dalla composizione di diversi tipi di subunità, con diverse distribuzioni neuroanatomiche, ed oscillanti tra diversi stati di attivazione. Questa azione recettoriale - ancora da chiarire le modalità - porta al rilascio del neurotrasmettitore dopamina nelle cosiddette *aree cerebrali del piacere*, anche se molti altri neurotrasmettitori sono coinvolti, con un progressivo e diffuso neuroadattamento a diversi livelli nel cervello.

Questi fenomeni sono particolarmente importanti dopo l'esposizione cronica e protratta alla nicotina, come avviene mese dopo mese nel fumatore: la plasticità neuronale che viene così indotta porta ad una nuova omeostasi cervello-comportamento, uno stabile e difficilmente reversibile fenotipo del fumatore. Il cervello del fumatore diventa diverso, funziona e reagisce in modo diverso, così come le proprietà

della nicotina cambiano, con maggiore o minore sensibilità ai suoi effetti a seconda dei processi coinvolti e delle risposte individuali dei singoli individui. Questo nocciolo duro psico-biologico, infine, si trova immerso in un ambiente sempre più imbevuto di stimoli condizionati, come ambienti, segnali, fattori affettivi ed appetitivi associati al fumo, alla sigaretta, al fumare, agli effetti psicoattivi della nicotina.

Secondo punto, i farmaci attualmente utilizzati nella disassuefazione da fumo - la sostituzione con nicotina (NRT) ed il bupropione, - sono efficaci. Presumibilmente per mezzo di meccanismi diversi, NRT e bupropione agiscono ristabilendo alcuni di questi meccanismi neurobiologici. I dati che sono stati recentemente riportati sull'efficacia dei nuovi farmaci emergenti, come vareniclina e rimonabant, stanno indicando come meccanismi vecchi (il recettore nicotinico colinergico) e nuovi (il sistema dei cannabinoidi endogeni) possano essere ulteriormente sviluppati in senso terapeutico: vareniclina ci ricorda che ancora poco è noto riguardo il meccanismo d'azione dei NRT (semplice sostituzione o fine interazione con il recettore nicotinico?), mentre il rimonabant indica l'importanza di esplorare quei meccanismi comuni a dipendenza ed appetitività. Infine, non dimentichiamo l'efficacia clinica dell'antidressivo nortriptilina, che suggerisce l'importanza del controllo della noradrenalina e quindi dell'interazione tra affettività e stati di attivazione ed attenzione.

La validazione di questi meccanismi, con lo scopo di migliorare la farmacoterapia della disassuefazione dal fumo, richiedono sicuramente un approccio razionale ed analitico. Tuttavia, la complessità e la molteplice natura della dipendenza da nicotina e del tabagismo dovrebbe sempre essere presa in considerazione in ricerca tramite la validazione reciproca tra studi di base e clinici, con obiettivi comuni nello sviluppare non la pillola magica, ma un pacchetto terapeutico da inserire nel trattamento integrato e, per quanto possibile, individualizzato sia per efficacia che per tollerabilità.