



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

Linea guida 2023 SNLGI

Supporto editoriale del Servizio Comunicazione Scientifica:
Paola De Castro, Sandra Salinetti, Patrizia Mochi, Cristina Gasparri
Progetto grafico: Sandra Salinetti e Massimo Delle Femmine.

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

Le raccomandazioni contenute in questa Linea Guida rappresentano il punto di vista del Panel di esperti 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 tutti i professionisti sanitari e socio-sanitari coinvolti nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina. Nell'esercizio della pratica clinica, i professionisti dovrebbero 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 dei professionisti nella decisione riguardo agli interventi terapeutici più appropriati, rispetto alle peculiarità del caso clinico e al setting organizzativo-assistenziale.

Decisori politici, amministratori e dirigenti sanitari 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 delle persone nello spettro autistico alle prestazioni sanitarie.

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.....	v
Lista degli acronimi	viii
Definizioni dei prodotti contenenti tabacco e nicotina	1
Prefazione	3
INTRODUZIONE.....	4
Background e Razionale	4
Gruppo di lavoro della Linea Guida	9
Obiettivi e ambiti di applicazione (Scope della linea guida).....	15
Policy per la gestione del conflitto di interesse.....	18
Pubblicazione, diffusione e aggiornamento della linea guida	20
Bibliografia.....	21
METODI.....	26
Sviluppo dello Scope, identificazione dei quesiti clinici e degli esiti	26
Revisione sistematica della letteratura	27
Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni	29
Interpretazione della forza della raccomandazione.....	29
Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement.....	31
Consultazioni pubbliche	32
Revisione esterna.....	34
Bibliografia	35
RACCOMANDAZIONI E INDICAZIONI DI BUONA PRATICA	37
INTERVENTI COMPORTAMENTALI.....	46
INTERVENTO BREVE	47
Introduzione al quesito	47
Letteratura valutata	47
Raccomandazione	48
Indicazioni di buona pratica clinica	49
Bibliografia	50
COUNSELLING.....	52
Introduzione al quesito.....	52
Letteratura valutata.....	52
Raccomandazione.....	54
Indicazioni di buona pratica clinica.....	55
Bibliografia.....	56
COUNSELLING (MODALITÀ E SESSIONI)	58
Introduzione al quesito.....	58
Letteratura valutata.....	58

Raccomandazione.....	60
Indicazioni di buona pratica clinica.....	62
Bibliografia.....	63
INTERVENTI DIGITALI.....	65
Introduzione al quesito	65
Letteratura valutata	65
Raccomandazione	67
Indicazioni di buona pratica clinica	72
Bibliografia	73
INTERVENTI FARMACOLOGICI.....	76
MONOTERAPIA.....	77
Introduzione al quesito	77
Letteratura valutata	77
Raccomandazione	79
Indicazioni di buona pratica clinica	97
Bibliografia	99
MONOTERAPIA VS FARMACOTERAPIA COMBINATA.....	101
Introduzione al quesito	101
Letteratura valutata	101
Raccomandazione	102
Indicazioni di buona pratica clinica	106
Bibliografia	109
SIGARETTA ELETTRONICA.....	111
Introduzione al quesito	111
Letteratura valutata	111
Raccomandazione	112
Bibliografia	115
INTERVENTI FARMACOLOGICI CON SUPPORTO COMPORTAMENTALE.....	116
Introduzione al quesito	116
Letteratura valutata	116
Raccomandazione	117
Indicazioni di buona pratica clinica	119
Bibliografia	122
FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO.....	124
Introduzione al quesito	124
Letteratura valutata	124
Indicazioni di buona pratica clinica	124
Bibliografia	127
MATERIALI SUPPLEMENTARI.....	128
RINGRAZIAMENTI.....	129

Lista degli acronimi

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
BPCO	Broncopneumopatia Cronico Ostruttiva
CNDD	Centro Nazionale Dipendenze e Doping
CNEC	Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure
CoI	Conflict of Interest (Conflitto di interesse)
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
EMA	Agenzia Europea dei Medicinali
ENDS	Electronic Nicotine Delivery System (dispositivo per il rilascio di nicotina o sigaretta elettronica)
ERT	Evidence Review Team (Gruppo di revisione sistematica)
EtD	Evidence to Decision Framework
FCTC	Framework Convention on Tobacco Control (Convenzione quadro per il controllo del tabacco)
FDA	Food and Drug Administration
GdL	Gruppo di lavoro Linea guida
GIN	Guideline International Network
GPS	Good Practice Statement (Indicazioni di buona pratica)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTP	Heated tobacco products (Prodotti del tabacco riscaldato)
ISS	Istituto Superiore di Sanità
LEA	Livelli essenziali di assistenza
LG	Linea Guida
MeSH	Medical Subjects Headings (Dizionario di termini medici)
MMG	Medici di medicina generale
NRT	Nicotine Replacement Therapy (Terapia sostitutiva con nicotina)
PICO	Popolazione; Interventi; Comparatore; Outcome
PSP	Programmi di supporto al paziente
QA	Quality Assurance team (Gruppo di lavoro sulla garanzia di qualità)
RCT	Studio randomizzato controllato
RS	Revisioni Sistematiche

SERD	Servizi pubblici per le dipendenze patologiche
SNLG	Sistema Nazionale Linee Guida
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SSR	Sistemi Sanitari Regionali
WHO	World Health Organization (Organizzazione Mondiale della Sanità-OMS)

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*¹.

- 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'utilizzatore².

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”³.

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 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 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 gli 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 (Péñzes 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 consumatori di varie tipologie, inclusi i duali (es. consumatori di sigarette tradizionali e di sigarette elettroniche) e gli 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

INTRODUZIONE

Background e Razionale

La dipendenza da fumo di tabacco e da nicotina rappresenta un serio problema per la salute pubblica essendo uno dei maggiori fattori di rischio nello sviluppo di patologie neoplastiche, cardiovascolari e respiratorie (WHO, 2023a).

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) il fumo di tabacco rappresenta una delle principali cause prevenibili di malattia e morte prematura in tutto il mondo (WHO, 2023b). La WHO calcola che più di 8 milioni di persone perdono la vita ogni anno per i danni da tabagismo. A questi si aggiungono 1,2 milioni di non fumatori esposti al fumo passivo (WHO, 2023a; GBD 2019).

La regione europea della WHO ha la più alta prevalenza di fumo di tabacco tra gli adulti (28%), e uno dei più alti tassi di prevalenza del fumo tra le donne (19%) (WHO, 2023c). Il consumo di tabacco è la prima causa di morbilità e mortalità prevenibile nella regione europea dove contribuisce ampiamente alla disuguaglianza sanitaria (WHO, 2023a; WHO, 2023b).

Anche in Italia il fumo di tabacco rimane la principale causa di morbilità e mortalità prevenibile (GBD 2017), con preoccupanti dati relativi ai consumi tra i giovani: come riportato nel Rapporto Nazionale sul Tabagismo 2018, in cui si evidenzia che il 47% della popolazione scolastica (11-17 anni) ha già avuto un contatto con il tabacco, mentre il 4,5% degli studenti intervistati ha iniziato a fumare la prima sigaretta a 9-10 anni e ben il 43,7% ha iniziato a fumare la prima sigaretta a 11-13 anni (Pacifici., 2018a).

Il consumo di tabacco rappresenta uno dei principali fattori di rischio modificabili, ai quali si può ricondurre il 60% del carico di malattia (burden of disease), in Europa e in Italia (Ministero della Salute, 2020a). In particolare, nel nostro Paese si stima che siano attribuibili al fumo di tabacco più di 70.000 morti l'anno (Gallus et al., 2011). Oltre il 25% di questi decessi è compreso tra i 35 ed i 65 anni di età. Il fumo non è responsabile solo del tumore del polmone e di altre 11 neoplasie (U.S. Department of Health and Human Service, 2014), ma rappresenta anche il principale fattore di rischio per le malattie respiratorie non neoplastiche, fra cui la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed è uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare: un fumatore ha un rischio di mortalità, a causa di una coronaropatia, superiore da 3 a 5 volte rispetto a un non fumatore. Un individuo che fuma per tutta la vita ha il 50% di probabilità di morire per una patologia direttamente correlata al fumo e la sua vita potrebbe non superare un'età compresa tra i 45 e i 54 anni (Ministero della Salute, 2022).

L'articolo 14 della Convenzione quadro sul controllo del tabacco della WHO (WHO, 2003) richiede che siano istituiti servizi per smettere di fumare a livello nazionale. Gli approcci consigliati nella Convenzione includono: brevi consigli a livello di cure primarie, linee telefoniche nazionali per smettere di fumare, terapie sostitutive della nicotina con copertura dei costi e l'uso di tecnologie digitali e mobili per responsabilizzare coloro che vogliono

smettere. L'intervento per la cessazione del fumo produce risultati efficaci sulla salute della comunità riducendo l'impatto economico-sanitario legato alla cura delle patologie fumo-correlate. L'Italia nel 2008 ha ratificato e dato esecuzione alla Convenzione quadro con la legge n. 75 del 18 marzo 2008 (Repubblica Italiana, 2008). Nel 2018 solo 23 paesi (inclusi solo sei paesi a reddito medio e un paese a basso reddito) hanno offerto un supporto completo per la cessazione ai tabagisti in cerca di aiuto per smettere (WHO, 2019). Il rafforzamento dell'attuazione dell'FCTC è un fattore chiave nel raggiungimento degli obiettivi sanitari legati ai traguardi di sviluppo sostenibile entro il 2030.

In Italia, nonostante gli sforzi compiuti per contrastare l'epidemia tabagica, si assiste ad una situazione di sostanziale stagnazione relativamente alla riduzione del numero di fumatori. Prendendo infatti in esame i dati storici relativi alle indagini sull'abitudine al fumo degli italiani condotte dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), è possibile osservare come nel 2019, ultima rilevazione effettuata in periodo pre-pandemico¹, si siano registrate di fatto le stesse prevalenze di fumatori (22% degli italiani) riscontrate cinque anni prima (2014) e undici anni prima (2008), a conferma del fatto che da oltre dieci anni le politiche e le attività di contrasto al tabagismo abbiano avuto un impatto sulla percentuale dei fumatori piuttosto marginale (Pacifici et al., 2019; Lugo et al., 2022). Inoltre, i dati del rapporto nazionale sul tabagismo relativo all'anno 2022 sembrano registrare una inversione di tendenza: i fumatori nella popolazione italiana (≥ 15 anni) sono 12,4 milioni, con una prevalenza pari al 24,2% ovvero una percentuale tra le più alte mai registrate nel corso degli ultimi 13 anni (Palmi et al., 2022).

Sebbene si continui a pensare che sia sufficiente la semplice volontà degli individui per eliminare la dipendenza dai prodotti contenenti tabacco e nicotina, la maggior parte dei fumatori non riesce a smettere autonomamente. In realtà con il "fai-da-te" solo l'1-3% dei casi riesce a smettere.

I fumatori che hanno molte difficoltà economiche hanno la probabilità più bassa di smettere (7%), senza differenze per regione, istruzione, metodo utilizzato. Chi non ha difficoltà economiche ha più successo (12%) e il successo è concentrato nel Nord, al Centro in Toscana, Marche, Lazio e al Sud solo in Puglia rispetto al resto delle Regioni italiane (Gorini et al., 2019).

I medici e il personale sanitario devono considerare la dipendenza da tabacco e da prodotti contenenti nicotina come una condizione medica e non un'abitudine, un vizio o una scelta di stile di vita. Anche se a seconda dell'intensità, della durata di utilizzo e del tipo di prodotto del tabacco non tutti gli utilizzatori seguono lo stesso modello di rischio, la risposta del personale sanitario all'uso del tabacco e dei prodotti contenenti nicotina deve essere univoca: trattare tempestivamente la dipendenza, che in molti casi non è solo da sostanza ma anche gestuale e comportamentale.

Peraltro, a fronte della necessità di trattare tempestivamente la dipendenza da tabacco e nicotina, è evidente come in Italia si registri la cronica mancanza di una formazione strutturata sul tema del tabagismo nei corsi di Laurea delle professioni sanitarie (medicina, infermieristica, specializzazioni, ecc.). È quanto mai necessaria tra i professionisti sanitari, la diffusione di una cultura dei trattamenti standardizzati, basati sulle evidenze e che siano accessibili in egual misura a tutti i cittadini. La cessazione del consumo di tabacco e di nicotina richiede competenze

¹ Le indagini sulle abitudini al fumo degli italiani condotte negli anni 2020/2021, a causa dell'emergenza pandemica, sono state condotte utilizzando una metodologia di raccolta dati non confrontabile con quella utilizzata negli anni precedenti

integrate, provenienti da diverse aree formative, e deve diventare pratica comune di tutti coloro che lavorano per la salute, con l'intento di fornire una base comune, costruita sull'evidenza scientifica, per contrastare l'epidemia del consumo di tabacco e della dipendenza da nicotina.

A livello nazionale e regionale occorre investire ed implementare un approccio globale al fenomeno del tabagismo orientato a promuovere ambienti e persone libere dal fumo e fondato su una visione intersettoriale e interdisciplinare del problema, integrando politiche e azioni efficaci per contrastare il fenomeno, quali monitoraggio dei consumi (anche relativamente ai nuovi prodotti del tabacco e contenenti nicotina), politiche di prevenzione e di protezione della popolazione, sostegno alla cessazione, informazione sui pericoli del tabacco, nonché rafforzamento dei divieti di pubblicità, promozione e sponsorizzazioni del tabacco, politiche fiscali e dei prezzi (Ministero della Salute, 2020b).

La dipendenza da tabacco va affrontata come una malattia che necessita della cura da parte di professionisti del settore sanitario secondo i criteri previsti dalla medicina basata sulle evidenze. In tale contesto, risulta di fondamentale importanza per gli operatori sanitari disporre di linee guida di pratica clinica ovvero di uno strumento validato che consenta un rapido trasferimento delle conoscenze, elaborate dalla ricerca biomedica, nella pratica clinica quotidiana.

In questi ultimi anni, ai prodotti del tabacco convenzionali si sono aggiunti nuovi prodotti del tabacco (prodotti a tabacco riscaldato) e dispositivi elettronici aromatizzati con o senza nicotina (sigarette elettroniche), ampliando le popolazioni di consumatori sia di tabacco che di nicotina.

Tali prodotti meritano attenzione soprattutto per i giovani perché, grazie all'attrattiva del design e degli aromi, ne favoriscono la sperimentazione (O'Connor et al., 2022). Non sono inoltre ancora chiari quali effetti possano produrre sulla salute dei consumatori (CDC, 2021; NIDA, 2020; Cao et al., 2021; Talih et al., 2021; Jaegers et al., 2021; Leigh et al., 2016).

I prodotti del tabacco riscaldato (Heated Tobacco Products - HTP) sono dispositivi che, diversamente dalle sigarette elettroniche, contengono stick con tabacco che viene riscaldato ad alta temperatura (circa 350°), creando un'emissione simile al fumo seppure senza combustione (FCTC, 2021a). Questi prodotti contengono nicotina e altre sostanze chimiche. Attualmente non esistono prove a dimostrazione del fatto che questi prodotti siano meno dannosi delle sigarette tradizionali. In effetti si teme che, sebbene possano esporre gli utilizzatori a livelli inferiori di alcune sostanze tossiche contenute nelle sigarette convenzionali, allo stesso modo espongono i consumatori a livelli più elevati di altre sostanze chimiche pericolose: in questi prodotti infatti sono state riscontrate nuove molecole potenzialmente tossiche e nocive, non contenute nelle sigarette tradizionali (Liu et al., 2019; FCTC, 2021b). Non è chiaro come questo profilo tossicologico si traduca in danni alla salute a breve e lungo termine. La conferenza delle parti della Convenzione quadro sul controllo del tabacco della WHO (FCTC) riconosce gli HTP come prodotti del tabacco e pertanto li considera soggetti alle disposizioni dell'FCTC (WHO, 2020a). Non è inoltre ancora dimostrato che i fumatori che scelgono prodotti a tabacco riscaldato abbandonino l'uso delle sigarette tradizionali. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti a quantificare il danno alla salute provocato dall'esposizione passiva a questi prodotti.

Nel 2018, secondo l'indagine condotta dall'ISS relativa all'abitudine al fumo degli italiani, il 2,7% della popolazione (circa 1,4 milioni di persone, ≥15 anni) dichiarava di averli provati.

Di questi il 54,5% erano fumatori, l'11,4% ex fumatori, mentre il 34,1% non aveva mai fumato sigarette tradizionali. La rilevazione aveva messo in luce come la notorietà di questi prodotti in tre anni fosse quasi triplicata passando dal 21,5% nel 2015 al 52,3% nel 2018 (Pacifizi et al., 2018b). L'anno successivo (2019), l'indagine campionaria aveva evidenziato come le sigarette a tabacco riscaldato venissero utilizzate abitualmente o occasionalmente dall'1,1% della popolazione italiana, circa 600.000 persone (≥ 15 anni) (Pacifizi et al., 2019). I risultati dell'indagine condotta nel 2022, hanno mostrato che gli utilizzatori (occasionali + abituali) di sigarette a tabacco riscaldato sono il 3,3% della popolazione italiana, circa 1.700.000 persone (≥ 15 anni) (Palmi et al., 2022).

La sigaretta elettronica (Electronic Nicotine Delivery System - ENDS) è un dispositivo che permette di inalare vapore, in genere aromatizzato, che può contenere o meno nicotina in una miscela composta da acqua, glicole propilenico, glicerolo ed altre sostanze, tra cui gli aromatizzanti. Le problematiche sottese l'utilizzo della sigaretta elettronica riguardano, tra l'altro, la possibile iniziazione al fumo di sigarette a base di tabacco, la potenziale dipendenza della nicotina nei giovani e l'eventuale riscontro della presenza di sostanze pericolose nei liquidi di ricarica delle sigarette elettroniche, sia come ingredienti sia come contaminanti, che potrebbero risultare tossiche per inalazione (Draisci et al, 2016). La WHO raccomanda ai governi di intraprendere misure volte a prevenire l'iniziazione all'utilizzo di vaporizzatori nei non fumatori, in particolare negli adolescenti: questi prodotti infatti sono spesso commercializzati utilizzando una vasta gamma di aromi che possono attirare i più giovani verso la dipendenza dalla nicotina. Raccomanda, inoltre, di ridurre al minimo i potenziali rischi per la salute degli utilizzatori di sigarette elettroniche e proteggere i non utilizzatori dall'esposizione alle loro emissioni vietando l'uso di questi prodotti in tutti gli spazi interni o dove è vietato fumare, almeno fino a quando non sia dimostrato che l'aerosol passivo non comporta rischi per la salute degli astanti (WHO, 2020b).

I risultati relativi all'indagine condotta dall'ISS nel 2019 avevano mostrato che gli utilizzatori (occasionali + abituali) erano il 1,7% degli italiani (circa 900.000 persone, base: età ≥ 15 anni) (Pacifizi R et al., 2019). Di questi il 75% erano fumatori, il 19,8% ex-fumatori e il 5,1% persone che non avevano mai fumato sigarette tradizionali. L'indagine condotta nel 2022 ha rilevato che gli utilizzatori (occasionali + abituali) di sigaretta elettronica sono il 2,4% della popolazione, ovvero circa 1.200.000 persone. L'81,9% di chi usa la sigaretta elettronica è un fumatore, dunque un consumatore duale che fuma le sigarette tradizionali e contemporaneamente la sigaretta elettronica (Palmi et al., 2022).

L'ingresso sul mercato di sigarette elettroniche e prodotti a tabacco riscaldato può indurre il consumatore a percepire questi prodotti come meno dannosi per la salute rispetto alla sigaretta tradizionale e ciò può influenzare negativamente la motivazione di un fumatore a cessare il consumo di qualsiasi prodotto che contenga nicotina e che dunque crei dipendenza. Nell'indagine condotta dall'ISS nel 2019 si era potuto osservare che, sebbene la maggioranza dei fumatori (il 55,8%) ritenesse che gli HTP fossero dannosi al pari delle sigarette tradizionali, un 25,3% di essi riconosceva i prodotti a tabacco riscaldato come meno dannosi. Inoltre, il 6,4% dei non fumatori ed il 27,6% dei fumatori sarebbe passato o avrebbe iniziato a fumare esclusivamente questi nuovi prodotti del tabacco con la certezza che essi fossero meno dannosi per la salute rispetto alle sigarette tradizionali. Il dato relativo ai fumatori si è rivelato particolarmente interessante perché dimostrava come ben il 58,4% di essi non sarebbe stato disposto ad utilizzare esclusivamente i nuovi prodotti, divenendo dunque di fatto un utilizzatore

duale di prodotti contenenti nicotina (Pacifci et al., 2019), amplificando così il rischio di patologie correlate all'uso di tabacco e di nicotina.

I risultati dell'indagine ISS condotta nel 2022 ha confermato che, sebbene la maggioranza dei fumatori (52,2%) ritenga che le sigarette a tabacco riscaldato siano dannose al pari delle sigarette tradizionali, il 36,6% ritiene che lo siano meno: quest'ultima percezione si è maggiormente diffusa tra i fumatori rispetto a quanto rilevato nel 2019 (Palmi et al., 2022).

Inoltre, relativamente alle sigarette elettroniche, il 28,7% dei fumatori (e il 25,0% della popolazione generale), secondo quanto emerso dall'indagine condotta dall'ISS nel 2019, riteneva la sigaretta elettronica molto o abbastanza utile per aiutare il fumatore a smettere di fumare (Pacifci et al., 2019). Nel 2022, tali percentuali sono diminuite sebbene ancora quasi un fumatore su quattro (24,6%) ritenga la sigaretta elettronica molto o abbastanza utile a smettere di fumare (Palmi et al., 2022). Uno studio pubblicato nel 2017 (Gorini et al., 2017) mostra che, in Italia, 1 adulto su 10, tra coloro che provano a smettere di fumare, lo fa usando la sigaretta elettronica e che la sigaretta elettronica viene utilizzata tre volte più degli altri metodi tradizionali per tentare di smettere di fumare (farmaci, centri antifumo o altro). Lo studio inoltre, mette in evidenza che la probabilità di smettere di fumare è minore tra chi tenta di farlo usando la sigaretta elettronica rispetto a chi sceglie metodi tradizionali ed è simile alla probabilità di smettere di coloro che tentano di farlo da soli senza alcuno ausilio.

La dipendenza da tabacco (tabagismo) è una patologia cronica recidivante riconosciuta come le altre dipendenze patologiche, di cui la nicotina, sostanza neuro-psicotropa, è ampiamente riconosciuta come la principale componente (Falcone et al., 2015). Essa induce infatti alterazioni neurochimiche, modifica la plasticità di alcune zone cerebrali e delle strutture recettoriali, e causa cambiamenti comportamentali relativi alla memoria, alle emozioni e all'apprendimento (ENSP, 2020). La nicotina, oltre a essere una sostanza che causa forte dipendenza, è causa anche di diversi danni alla salute a breve e lungo termine: la sua attività simpaticomimetica determina un aumento della frequenza e della contrattilità cardiaca, causa vasocostrizione (cutanea e coronarica), aumenta transitoriamente la pressione sanguigna, riduce la sensibilità all'insulina, può aggravare il diabete e può promuovere l'aterogenesi (Benowitz, 2009). Il consumo di tabacco, ma anche di prodotti contenenti nicotina, genera una dipendenza che rende difficoltoso smetterne l'uso, nonostante la consapevolezza dei gravi rischi per la salute associati a quest'abitudine. Tale dipendenza si estrinseca anche come dipendenza gestuale e comportamentale legata sia dall'uso della sigaretta tradizionale che al device, nel caso del tabacco riscaldato e della sigaretta elettronica, essendo prodotti che si basano sull'attrattività del loro design (D'Amario et al., 2019; Romijnder et al., 2019a; Romijnder et al., 2019b; SCHEER, 2021). La tutela della salute pubblica rende pertanto quanto mai opportuno promuovere la cessazione da qualunque prodotto contenente nicotina ma anche di scoraggiare l'iniziazione al consumo degli stessi.

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 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 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 Croniche-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 IRCCS – 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://grade.pro.org>), sono presentati in Tabella 3.

Tabella 3. Developers

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, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Ilaria Palmi	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Luisa Mastrobattista	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Claudia Mortali	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, 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, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Luisa Mastrobattista	Membro segreteria scientifica	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Claudia Mortali	Membro segreteria scientifica	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Ilaria Palmi	Membro segreteria scientifica	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, 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, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Michele Sciotti	Membro segreteria organizzativa	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Laura Martucci	Coordinamento segreteria amministrativa	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Chiara Fraioli	Membro segreteria amministrativa	Centro Nazionale Dipendenze e Doping - Istituto Superiore di Sanità, Roma, 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

Nome	Affiliazione
Domenico Galetta	Chirurgo cardio-toraco-vascolare 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

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).

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 destinatari delle LG sono tutti gli operatori sanitari coinvolti nel trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina (pneumologi, oncologi, otorinolaringoiatri, cardiologi, tossicologi, farmacologi clinici, infettivologi, igienisti, psicologi, operatori dei SERD) che operano in strutture ambulatoriali e ospedaliere, inclusi i centri per lo screening polmonare, e altre professionalità (MMG, pediatri, farmacisti, dentisti, medici del lavoro, medici dello sport, epidemiologi, economisti sanitari, caregiver, rappresentanti dei pazienti, esperti del Ministero della Salute).

La popolazione target degli interventi analizzati nella LG è stata individuata non solo nei consumatori di sigarette tradizionali, ma anche nei 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. pazienti ospedalizzati;
2. persone con comorbidità (quali malattie cardio- e cerebrovascolari, malattie dell'apparato respiratorio, tumori, HIV, diabete, allergopatie);
3. donne in gravidanza;
4. minori;
5. pazienti 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.

Tabella 9. Classificazione degli interventi oggetto della LG

Tipologia di intervento	Intervento	Quesito clinico
Interventi comportamentali	Intervento breve	Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia dell'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto nessun intervento o usual care?
	Counselling	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?
		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?
	Interventi digitali	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?
Interventi farmacologici	Intervento farmacologico	Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di interventi farmacologici (terapia sostitutiva con nicotina-NRT, bupropione, vareniclina, citisina, nortriptilina) rispetto a placebo, confrontati tra di loro o rispetto ad altri trattamenti non farmacologici (quali counselling, agopuntura e ipnosi)?
		Nel trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina, qual è l'efficacia di un trattamento farmacologico in monoterapia (NRT, bupropione, vareniclina, citisina, nortriptilina) rispetto a una farmacoterapia combinata?
		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?
	Intervento farmacologico con supporto comportamentale	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)?
Formazione del personale sanitario	Formazione specifica sul tabagismo	Nel trattamento della dipendenza tabacco e da nicotina è più efficace una formazione specifica (universitaria e post-universitaria) dei MMG e degli altri professionisti della salute rispetto all'attuale informazione generica sul tabagismo che si riceve nei corsi di laurea infermieristica, di medicina o psicologia?

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.

Policy per la gestione del conflitto di interesse

La valutazione degli interessi dei membri dei gruppi di lavoro della presente LG è stata finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun quesito PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida di pratica clinica del Sistema Nazionale Linee Guida (consultabile all'indirizzo: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/01f4bc8e-f3e6-66ec-bbe1-e80186908c6c?t=1679921943422>).

La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto:

- tipologia dell'interesse (*vedi* Riquadro 1);
- rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG;
- periodo e durata dell'interesse;
- posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

RIQUADRO 1. Tipologie di interesse

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

- **interessi economici diretti**: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, *stock options* o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties). All'interno di questa tipologia, si distingue fra:
 - **interesse economico personale**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per se;
 - **interesse economico familiare**, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari;
 - **interesse economico istituzionale**, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.
- **interessi economici indiretti** (d'ora in avanti **interessi intellettuali**): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- **specifici**: direttamente associati all'argomento oggetto della Linea Guida;
- **non-specifici**: non direttamente associati all'argomento oggetto della Linea Guida.

Tutti i soggetti coinvolti nella produzione della presente LG sono stati resi consapevoli dell'obbligo di dichiarare tutti gli interessi (finanziari e non) attinenti al potenziale ambito della LG. In conformità con quanto previsto dal Manuale metodologico, tutti i membri del Panel hanno compilato e firmato il modulo per la dichiarazione degli interessi. Le dichiarazioni degli interessi dei membri sono state esaminate dal CTS, per evidenziare eventuali casi di conflitto di interesse potenziale o rilevante relativamente ai quesiti. Tutti i partecipanti hanno aggiornato le loro dichiarazioni degli interessi durante l'intero periodo della costituzione della LG.

Sulla base di questa valutazione, che ha tenuto conto della natura e tipologia, della rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, del periodo e durata di ogni singolo interesse relativo al quesito in questione, a ciascun interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto, cui corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione, come illustrato nella seguente Tabella:

Livello di conflitto		Misura
1	Minimo/insignificante	a) nessuna
2	Potenzialmente rilevante	b) piena partecipazione ai lavori, con <i>disclosure</i> pubblica dell'interesse nel documento finale della Linea Guida o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale)
3	Rilevante	c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale) d) esclusione totale

I moduli CoI del Panel sono consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Pubblicazione, diffusione e aggiornamento della linea guida

La presente LG è disponibile sul sito del Sistema Nazionale Linee Guida (<https://www.iss.it/snlg-copertina>). È prevista un'azione di diffusione presso i centri antifumo come pure nelle organizzazioni sanitarie regionali per la loro conoscenza e implementazione.

In linea con le indicazioni del SNLG, prima della scadenza di tre anni dalla pubblicazione della LG, è previsto un aggiornamento della ricerca sistematica della letteratura per verificare la disponibilità di nuovi studi che possano modificare la forza e la direzione delle raccomandazioni e determinare la necessità di un aggiornamento della LG.

In questo senso, il Gruppo di lavoro (GdL) si impegna a monitorare la letteratura scientifica (pubblicazione di LG nazionali e/o internazionali, revisioni sistematiche della letteratura e meta-analisi) per dare eventuale avvio a un nuovo aggiornamento della LG.

Bibliografia

Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 57-71.

Cao Y, Wu D, Ma Y, Ma X, Wang S, Li F, Li M, Zhang T. Toxicity of electronic cigarettes: A general review of the origins, health hazards, and toxicity mechanisms. *Sci Total Environ*. 2021 Jun 10;772:145475.

CDC. About Electronic Cigarettes. April 2021. Disponibile da: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/index.htm (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Electronic Cigarettes and Cardiovascular Risk: Caution Waiting for Evidence. *Eur Cardiol*. 2019;14(3):151-158.

Draisci R, Abenavoli C, Attias L, Famele M, Fidente RM, Palleschi L, Spagnolo. Sigaretta elettronica: linea guida per operatori, organi di controllo e consumatori, *Rapporti ISTISAN* 2016; VI: 1-107, 2016.

European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP). Linee guida per il trattamento della dipendenza da tabacco. Edizione italiana; 2020. Disponibile da: http://ensp.network/wp-content/uploads/2020/10/guidelines_2020_italian_forprint.pdf (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

Falcone M., Lee B., Lerman C., Blendy J.A. (2015) Translational Research on Nicotine Dependence. In: Robbins T.W., Sahakian B.J. (eds) *Translational Neuropsychopharmacology. Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol 28. Springer, Cham.

Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). Challenges posed by and classification of novel and emerging tobacco products. FCTC/COP/9/10, 29 July 2021(a). Disponibile da: https://untobaccocontrol.org/downloads/cop9/main-documents/FCTC_COP9_10_EN.pdf (ultimo accesso 31 marzo 2023).

Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). Comprehensive report on research and evidence on novel and emerging tobacco products, in particular heated tobacco products, in response to paragraphs 2(a)–(d) of decision FCTC/COP8(22). FCTC/COP/9/9, 23 July 2021(b). Disponibile da:

Gallus S, Mutarak R, Martínez-Sánchez JM, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy, 2010. *Prev Med*. 2011 Jun;52(6):434-8.

GBD 2017 Italy Collaborators. Italy's health performance, 1990-2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2019 Dec;4(12):e645-e657.

GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1223-1249.

Gorini G, Carreras G, Minardi V, et al. [Socioeconomic and regional inequalities in smoking cessation in Italy, 2014- 2017]. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2019 Jul-Aug;43(4):275-285. DOI: 10.19191/ep19.4.p275.078

Jaegers NR, Hu W, Weber TJ, Hu JZ. Low-temperature (< 200 °C) degradation of electronic nicotine delivery system liquids generates toxic aldehydes. *Sci Rep.* 2021 Apr 8;11(1):7800.

Leigh NJ, Lawton RI, Hershberger PA, Goniewicz ML. Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ends). *Tobacco Control.* 2016; 25(Suppl 2):ii81±ii7).

Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, Fennig K, Folan P, Galiatsatos P, Gogineni H, Kantrow S, Kathuria H, Lamphere T, Neptune E, Pacheco MC, Pakhale S, Prezant D, Sachs DPL, Toll B, Upson D, Xiao D, Cruz-Lopes L, Fulone I, Murray RL, O'Brien KK, Pavalagantharajah S, Ross S, Zhang Y, Zhu M, Farber HJ. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(2):e5-e31.

Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control.* 2019 Jan;28(1):113-114.

Lugo A, Zuccaro P, Pacifici R, Gorini G, Colombo P, La Vecchia C, Gallus S. Smoking in Italy in 2015-2016: prevalence, trends, roll-your-own cigarettes, and attitudes towards incoming regulations. *Tumori.* 2017 Jul 31;103(4):353-359.

Ministero della Salute. Fumo, prodotti del tabacco, sigarette elettroniche. I danni del fumo. Ultimo aggiornamento: 29 maggio 2022. Disponibile da: <https://www.salute.gov.it/portale/fumo/dettaglioContenutiFumo.jsp?lingua=italiano&id=5580&area=fumo&menu=vuoto> (ultimo accesso: 10 febbraio 2023)

Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Macro obiettivo 1 "malattie croniche non trasmissibili". 2020a Disponibile da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf (ultimo accesso: 14 febbraio 2023)

Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Macro obiettivo 2 "dipendenze e problemi correlati". 2020b Disponibile da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf (ultimo accesso: 12 febbraio 2023)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence". NICE guideline [NG209]. Published: 30 November 2021 Last updated: 04 August 2022. Disponibile da: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng209/chapter/Recommendations-on-treating-tobacco-dependence#stopping-use-of-smokeless-tobacco> (ultimo accesso 15 febbraio 2023)

NIDA. Vaping Devices (Electronic Cigarettes). *Drugs Facts*, January 2020. Disponibile da: <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/vaping-devices-electronic-cigarettes> (ultimo accesso 17 febbraio 2023)

O'Connor R, Schneller LM, Felicione NJ, Talhout R, Goniewicz ML, Ashley DL. Evolution of tobacco products: recent history and future directions. *Tob Control.* 2022;31(2):175-182.

Pacifici R. L'osservatorio Fumo, Alcol e Droga presenta la relazione annuale sul fumo 2018a. Disponibile da: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+Fumo+2018+-+R.+Pacifici.pdf/33369ce4-9323-c36b-165c-7303163ed6ff?t=1609743052597> (ultimo accesso: 14 febbraio 2023)

Pacifici R, Palmi I, Mastrobattista L. Indagine ISS-DOXA 2018. Il fumo di tabacco in Italia. *Tabaccologia* 2018; 3:14-16. 2018b. Disponibile da: https://www.tabaccologia.it/filedirectory/PDF/03_2018/04-03_2018.pdf (ultimo accesso: 10 febbraio 2023)

Pacifici R., Di Pirchio R., Palmi I., Mastrobattista L. Il fumo di tabacco in Italia. *Tabaccologia* 2019; 3: 9-11.

Palmi I, Mortali C., Solimini R., Mortali G., Pacifici R., Mastrobattista L. Il rapporto nazionale sul tabagismo 2022. *Tabaccologia* 2022; 2: 10-14.

Pézenes M, Solimini R, Dominguez FMR, Joó T, Vardavas CI, Behrakis P. Recommendations for treating electronic cigarette and heated tobacco product dependence. *Tob Prev Cessat.* 2021 Nov 8;7:67.

Repubblica Italiana. Legge 18 marzo 2008 n.75: Ratifica ed esecuzione della Convenzione quadro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità – OMS per la lotta al tabagismo, fatta a Ginevra il 21 maggio 2003. G.U. Serie Generale n. 91 del 17/04/2008 – Suppl.Ordinario n.97.

Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of Tobacco Smoking: A Review. *JAMA.* 2022;327(6):566–577.

Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Supporting smoking cessation: A guide for health professionals. 2019. Disponibile da: <https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/supporting-smoking-cessation/about-this-guideline> (ultimo accesso 15 febbraio 2023)

Romijnders KAGJ, Krüsemann EJ, Boesveldt S, Graaf K, Vries H, Talhout R. E-Liquid Flavor Preferences and Individual Factors Related to Vaping: A Survey among Dutch Never-Users, Smokers, Dual Users, and Exclusive Vapers. *Int J Environ Res Public Health.* 2019b;16(23):4661.

Romijnders KAGJ, Pennings JLA, van Osch L, de Vries H, Talhout R. A Combination of Factors Related to Smoking Behavior, Attractive Product Characteristics, and Socio-Cognitive Factors are Important to Distinguish a Dual User from an Exclusive E- Cigarette User. *Int J Environ Res Public Health.* 2019a;16(21):4191.

SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks). Scientific Opinion on electronic cigarettes, 16 April 2021. Disponibile da: https://health.ec.europa.eu/other-pages/health-sc-basic-page/final-opinion-electronic-cigarettes_en (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General—Executive Summary. US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2020. Disponibile da: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-executive-summary.pdf> (ultimo accesso 15 febbraio 2023)

Talih S, Salman R, Soule E, El-Hage R, Karam E, Karaoghlanian N, El-Hellani A, Saliba N, Shihadeh A. Electrical features, liquid composition and toxicant emissions from 'pod-mod'-like disposable electronic cigarettes. *Tob Control.* 2021 May 12: Tobaccocontrol-2020-056362.

Truth Initiative Schroeder Institute. Oral nicotine products entice customers with “tobacco free” claims, falsely implying lower risk. 7 May 2021. Disponibile da: <https://truthinitiative.org/research-resources/tobacco-industry-marketing/oral-nicotine-products-entice-customers-tobacco-free> (ultimo accesso 15 febbraio 2023)

U.S. Department of Health and Human Services (HHS). The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Disponibile da: <https://www.cdc.gov/tobacco/sgr/50th-anniversary/index.htm> (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

U.S. Public Health Service. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med.* 2008 Aug;35(2):158-76.

World Health Organization (WHO). WHO Framework Convention on Tobacco Control. World Health Organization 2003, updated reprint 2004, 2005. Disponibile su: <https://fctc.who.int/who-fctc/overview> (Ultimo accesso: 16/04/2023).

World Health Organization (WHO). Heated tobacco products: a brief. 2020a. Disponibile su: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350470> (Ultimo accesso: 16/06/2022).

World Health Organization (WHO). Electronic Nicotine and Non-Nicotine Delivery Systems: A Brief. World Health Organization - Regional Office for Europe 2020. 2020b. Disponibile da: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/443673/Electronic-nicotine-and-non-nicotine-delivery-systems-brief-eng.pdf. (Ultimo accesso: 10 febbraio 2022).

World Health Organization (WHO). Tobacco Overview. Health Topics. 2023a. Disponibile da: https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab_1 (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

World Health Organization (WHO), Regional Office for Europe. Tobacco Overview. Health Topics. 2023b. Disponibile da: https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab_1 (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

World Health Organization (WHO), Regional Office for Europe. Tobacco Overview. Health Topics, Impact. 2023c. Disponibile da: https://www.who.int/europe/health-topics/tobacco#tab=tab_2 (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

World Health Organization (WHO). WHO Framework Convention on Tobacco Control. WHO FCTC, 2003. Disponibile da: <https://fctc.who.int/who-fctc/overview> (ultimo accesso 17 febbraio 2023)

World Health Organization (WHO). WHO report on the global tobacco epidemic 2019 “Offer help to quit tobacco use”. 2019. Disponibile da: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516204> (ultimo accesso: 12 febbraio 2023)

WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva: World Health Organization; 2021(b). Disponibile da: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095> (ultimo accesso 15 febbraio 2023)

WHO. New products, old tricks? Concerns big tobacco is targeting youngsters. 24 February 2021(a). Disponibile da: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/new-products-old-tricks-concerns-big-tobacco-is-targeting-youngsters> (ultimo accesso 15 febbraio 2023)

Zuccaro P, Amato L, Caraffa G, Corti FM, Davoli M, Enea D, Fogliani V, Galeone D, Malvezzi E, Minozzi S, Nardini S, Pacifici R, Vanuzzo D, Carosi G, Di Pucchio A, Martucci L, Mastrobattista L, Mattioli D, Mazzola M, Modigliani G, Mortali C, Pizzi E, Rossi S, Solimini R. Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo. Aggiornamento 2008. Roma: Istituto Superiore di Sanità – Ministero della Salute. 2008.

METODI

Il processo di sviluppo delle raccomandazioni della presente Linea Guida ha seguito il Manuale Metodologico per la produzione di LG di pratica clinica sviluppato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle cure (CNEC).

Sviluppo dello Scope, identificazione dei quesiti clinici e degli esiti

Per la definizione dello “Scope”, oggetto della LG, il GdL si è inizialmente riunito presso la sede dell'Istituto Superiore di Sanità. Tenendo in considerazione le precedenti LG pubblicate nel 2002 e aggiornate nel 2008 dall'Istituto Superiore di Sanità, Osservatorio Fumo Alcol e Droga e considerando i nuovi prodotti emergenti contenenti nicotina, i membri del CTS e i developer della LG hanno delineato l'ambito della nuova LG. Sulla base delle risorse e tempo disponibili il GdL ha concordato gli obiettivi e le aree tematiche sulle quali sviluppare i quesiti clinici, oggetto della LG.

La bozza dello “Scope” della LG è stata sottoposta a procedura di Consultazione pubblica tramite la piattaforma informatica predisposta dall'ISS (<https://www.iss.it/it/snlg-copertina>) al fine di raccogliere commenti e opinioni da parte di vari stakeholder interessati.

Per le aree tematiche identificate e selezionate dal GdL, in base a criteri di rilevanza e fattibilità e tenendo conto dei commenti degli stakeholder, il gruppo ERT ha formulato una prima bozza dei quesiti clinici, utilizzando il framework PICO (patient, intervention, comparison and outcome), utile a rispondere a quesiti sull'efficacia di interventi. È quindi seguita una discussione, su piattaforma online, tra i componenti del Panel, la segreteria scientifica e il gruppo ERT per evitare sovrapposizioni e assicurare coerenza tra i quesiti. È stata, quindi, elaborata una versione finale dei quesiti, approvata successivamente dal Panel.

Sono stati individuati nove quesiti clinici, riportati nel precedente capitolo *Obiettivi e ambiti di applicazione (Scope)*.

Per ogni quesito clinico è stata fornita al Panel una lista di esiti clinici e richiesto di valutarne l'importanza, utilizzando una scala da 1 a 9 punti. Sulla base del punteggio medio ottenuto, gli esiti sono stati classificati in esiti “poco rilevanti” per il processo decisionale (punteggio 0-3); esiti “importanti”, ma non critici per il processo decisionale (punteggio 4-6); esiti “critici” ai fini del processo decisionale (punteggio 7-9).

Per tutti i quesiti clinici, gli esiti classificati come critici sono stati i seguenti:

- astinenza da fumo di tabacco e da nicotina (tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, sigaretta elettronica o altri prodotti nuovi ed emergenti contenenti nicotina) valutata a diversi follow-up (follow-up minimo 6 mesi);
- tentativi di smettere;
- ritenzione in trattamento;
- eventi avversi (qualsiasi evento avverso, eventi avversi gravi).

Per ogni quesito clinico e per gli esiti considerati critici è stata condotta una revisione sistematica della letteratura.

Revisione sistematica della letteratura

La conduzione delle revisioni sistematiche (RS) ha seguito i metodi definiti dal gruppo internazionale Cochrane (Higgins et al., 2011) e dal GRADE Working group (<http://www.gradeworkinggroup.org>; Guyatt et al., 2011). Per la conduzione delle RS è stato seguito lo schema Preferred Reporting Items for the Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021). Questa sezione riporta in dettaglio le varie fasi seguite per rispondere ai quesiti clinici identificati dal Panel.

Ricerca bibliografica

Per l'identificazione degli studi è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati quali la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL ed Epistemonikos. Per ogni banca dati, sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca, utilizzando termini MeSH e termini liberi nel testo. I limiti temporali ed eventuali filtri metodologici sono indicati, per ogni quesito, nelle strategie di ricerca riportate nei Materiali Supplementari.

Due revisori, in modo indipendente, hanno eseguito lo screening dei titoli e degli abstract e la selezione dei full-text eleggibili per ogni singolo quesito; eventuali discordanze sono state risolte con una discussione con altri revisori.

Per l'identificazione di studi economici è stata condotta una ricerca sistematica su PubMed, EMBASE e Econlit.

Raccolta, estrazione dei dati, valutazione della qualità e sintesi dei risultati

Due autori hanno estratto indipendentemente i dati dagli studi e valutato la qualità metodologica degli studi.

Sono stati estratti i dati relativi alle caratteristiche dello studio, dei partecipanti, gli esiti studiati, le caratteristiche degli interventi a confronto (tipologia, modalità di somministrazione, figure coinvolte, durata dei trattamenti) e i risultati quantitativi. I dati sono stati riportati in tabelle di sintesi disponibili per ogni quesito clinico.

Nel caso di RS già disponibili, sono stati considerati i risultati della valutazione della qualità dei singoli studi riportati dagli stessi autori delle RS.

Nel caso di più RS relative allo stesso quesito, sono state selezionate le più recenti e di migliore qualità metodologica. Per la valutazione della qualità delle RS è stata utilizzata la checklist AMSTAR-2 (Shea et al., 2007).

In caso di nuove RS, il rischio di bias dei singoli RCT è stato valutato utilizzando i criteri elaborati dalla Cochrane (Higgins et al., 2011) che permettono di esprimere un giudizio di alto rischio di

distorsione, basso rischio o rischio non chiaro sulla modalità di conduzione degli studi. Gli aspetti da valutare hanno riguardato: i metodi utilizzati per generare la sequenza di randomizzazione cioè l'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento e il mascheramento nell'assegnazione al braccio di trattamento o di controllo (selection bias); la cecità dei partecipanti e degli operatori sanitari che somministravano il trattamento (performance bias); la cecità di coloro che valutavano gli esiti (detection bias); le perdite al follow-up o le perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (attrition bias); la pubblicazione selettiva degli esiti (outcome reporting bias).

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi di costo-efficacia, è stata applicata la checklist CHEERS - Consolidated Health Economics Evaluations Reporting Standards- (Husereau et al., 2013) e una checklist per la valutazione della generalizzabilità dei risultati ottenuti (Drummond et al., 2005; Ruggeri et al., 2015). Per ulteriori dettagli, si veda il Report di valutazione economica disponibile nei Materiali Supplementari consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Dove possibile, è stata fatta una sintesi statistica (metanalisi) dei risultati, utilizzando il programma Review Manager (RevMan 5.4). Per gli esiti dicotomici è stato calcolato il Rischio Relativo (RR) e il suo IC95%. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata, sia utilizzando la statistica I^2 (I^2 uguale o superiore al 50% è stato considerato indicativo di eterogeneità sostanziale), che attraverso l'ispezione visiva della distribuzione dei singoli studi inclusi nei forest plot.

Nel caso di inclusione di RS con metanalisi, sono stati estratti i dati combinati riportati dagli stessi autori. I risultati delle metanalisi sono stati riportati in un grafico (forest plot), corredati di rischi di bias per ogni studio incluso.

Preparazione delle tabelle GRADE delle evidenze e Evidence to decision framework

Per ogni quesito clinico l'ErT ha prodotto le tabelle GRADE delle evidenze e il framework Evidence to decision (EtD) utilizzando il programma GRADEpro (<https://grade.pro.org/>).

Le tabelle GRADE delle evidenze riportano i risultati sulla valutazione della qualità delle prove per ogni singolo esito rispetto a 6 dimensioni: disegno di studio, rischi di bias degli studi inclusi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi. Il sistema GRADE utilizza i seguenti criteri per l'assegnazione della qualità delle prove:

- alta: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- moderata: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- bassa: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- molto bassa: la stima dell'effetto è molto incerta.

La qualità delle prove può differire tra i diversi esiti considerati in uno stesso quesito clinico. Per una valutazione della qualità complessiva è stato espresso un giudizio globale considerando la qualità di tutti gli esiti considerati critici.

L'EtD riporta i risultati delle RS della letteratura aggiornate o condotte ex-novo. È uno strumento che ha l'obiettivo di facilitare il processo decisionale del Panel, dalle evidenze disponibili alla formulazione delle raccomandazioni, attraverso una sintesi trasparente e strutturata dei seguenti criteri: grandezza degli effetti desiderabili e indesiderabili degli interventi, qualità globale delle evidenze, uso delle risorse e qualità delle evidenze sull'uso delle risorse, impatto delle raccomandazioni sull'equità, accettabilità e fattibilità dell'intervento.

Dalla sintesi delle prove alla formulazione delle raccomandazioni

I membri del Panel hanno revisionato le bozze degli EtD, prima e durante le riunioni, proponendo suggerimenti e modifiche. Eventuali altri studi ritenuti importanti dai membri del Panel sono stati inclusi nelle "Considerazioni aggiuntive" dell'EtD. Sulla base dei giudizi espressi per ogni dimensione dell'EtD, il Panel ha stabilito la forza e la direzione delle raccomandazioni. Per la maggioranza dei quesiti, le raccomandazioni sono state integrate con considerazioni su sottogruppi di popolazione, considerazioni sull'implementazione delle raccomandazioni e indicazioni sul loro monitoraggio e valutazione.

Nel caso di raccomandazione forte, a favore o contro un intervento, supportata da qualità delle prove bassa o molto bassa, il Panel ha provveduto a fornire delle giustificazioni.

Per alcuni quesiti clinici sono state formulate delle raccomandazioni per la ricerca.

Interpretazione della forza della raccomandazione

Al fine di garantire una corretta interpretazione del significato delle raccomandazioni formulate dal Panel, attraverso il metodo GRADE, si riportano di seguito alcune informazioni aggiuntive.

La forza della raccomandazione clinica viene graduata su due livelli, "raccomandazione forte" e "raccomandazione condizionata", ciascuna delle quali ha delle implicazioni per i diversi destinatari/utilizzatori della raccomandazione (Schünemann et al., 2018).

Le raccomandazioni "forti" sono riservate a situazioni in cui è probabile che la maggioranza delle persone che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottenga un beneficio superiore agli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Le raccomandazioni "condizionate" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma vi è ancora rilevante incertezza. Una raccomandazione "condizionata" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali individui proporre il trattamento, considerando

attentamente le peculiarità cliniche individuali e il contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori personali.

Di seguito sono descritte le diverse implicazioni di una raccomandazione forte (“il Panel raccomanda di...”) o condizionata (“il Panel suggerisce di...”) per i diversi destinatari/utilizzatori:

Raccomandazione Forte

Per le persone che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione. Molte delle persone in questa situazione preferirebbero che venisse proposto quanto indicato nella raccomandazione e solo alcuni non lo vorrebbero.

Per i clinici. La maggioranza delle persone dovrebbe seguire quanto indicato nella raccomandazione. È probabile che non siano necessarie azioni/attività per il processo decisionale condiviso per aiutare i singoli individui a prendere decisioni coerenti con i propri valori e preferenze.

Per policy maker. Nella maggior parte dei casi, la raccomandazione può essere adottata per le decisioni di politica sanitaria. L'aderenza a questa raccomandazione potrebbe essere usata come criterio di qualità o indicatore di performance.

Per i ricercatori. La raccomandazione è supportata da evidenze robuste o altri giudizi attendibili, tali da rendere improbabile che ulteriori ricerche modifichino la raccomandazione. Talvolta, una raccomandazione forte si può basare su una qualità bassa o molto bassa delle prove. In questi casi, ulteriori ricerche potrebbero fornire informazioni importanti che potrebbero modificare la raccomandazione

Raccomandazione Condizionata

Per le persone che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione. La maggioranza delle persone vorrebbe che si seguisse quanto suggerito dalla raccomandazione ma molti altri non lo vorrebbero. Potrebbero essere utili azioni/attività per il processo decisionale condiviso per aiutare le persone a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.

Per i clinici. Poiché scelte differenti possono essere appropriate a seconda della singola persona, i clinici devono aiutare ciascun individuo a prendere la decisione che meglio riflette i rischi e suoi valori e preferenze. Azioni/attività per il processo decisionale condiviso potrebbero aiutare gli individui a prendere decisioni coerenti con i rischi e con i propri valori e preferenze.

Per policy makers. La pianificazione sanitaria necessita di un ampio dibattito pubblico con il coinvolgimento degli Stakeholder. Una valutazione della performance relativamente a quanto suggerito dalla raccomandazione dovrebbe assicurare che il processo decisionale sia appropriato e debitamente documentato.

Per i ricercatori. È probabile che la raccomandazione venga rafforzata (per futuri aggiornamenti o adattamenti) da ulteriore ricerca. Una valutazione delle condizioni e dei criteri (e dei relativi giudizi, prove e considerazioni aggiuntive) che hanno determinato la raccomandazione condizionata (piuttosto che forte) aiuterà a identificare possibili lacune nella ricerca.

Indicazioni di buona pratica clinica o Good Practice Statement

Secondo la definizione del GRADE Working Group (Lotfi et al. 2022; Guyatt et al. 2016; Dewidar et al. 2022), le *Indicazioni di buona pratica clinica* o *Good Practice Statement* (GPS) sono messaggi o dichiarazioni operative che il Panel della LG ritiene importanti e necessarie per la pratica clinica ma che non si prestano a una valutazione formale della qualità delle prove. Queste vengono formulate, infatti, quando vi è un'elevata certezza che gli effetti desiderabili di un intervento superino i suoi effetti indesiderabili ma le prove a supporto sono indirette e, pertanto, l'applicazione dell'approccio GRADE per elaborare una raccomandazione formale è inappropriata.

Nel corso dello sviluppo di questa LG, il Panel di esperti ha formulato delle *Indicazioni di buona pratica clinica* seguendo il processo formale e documentato proposto dal GRADE Working Group (Dewidar et al., 2022) che utilizza i seguenti 5 criteri per valutare l'appropriatezza della loro formulazione:

- (1) il messaggio deve essere necessario per la pratica sanitaria;
- (2) considerando tutti gli esiti rilevanti e i possibili effetti, la sua attuazione porterebbe un grande beneficio netto;
- (3) la raccolta e sintesi delle prove rappresenterebbe un uso non appropriato del tempo e delle risorse del Panel;
- (4) razionale chiaro, esplicito e ben documentato che collega la dichiarazione con le prove indirette;
- (5) la dichiarazione deve essere chiara e perseguibile.

Le *Indicazioni di buona pratica clinica* formulate per questa LG rispondono a questi criteri e per ognuna di loro il razionale e il collegamento alle prove indirette è specificato nei capitoli interessati.

Le versioni preliminari di ciascuna indicazione di buona pratica formulata dal Panel sono state sottoposte ad un processo di consultazione pubblica e alla valutazione di due revisori esterni indipendenti così come descritto nei paragrafi successivi. Tutti i commenti sono stati valutati e tenuti in considerazione. La bozza finale della LG è stata condivisa con tutti i membri del Panel e, dove necessario, sono state apportate delle modifiche.

Consultazioni pubbliche

Al fine di garantire il più ampio coinvolgimento e partecipazione di tutti i soggetti interessati alla LG, oltre alla partecipazione dei membri laici nel Panel di esperti, è stata prevista una consultazione pubblica in conformità con quanto previsto dal manuale metodologico. A questo fine è stata utilizzata una piattaforma informatica messa a disposizione dall'ISS (<https://stakeholdersnlg.iss.it>) per la raccolta di commenti e opinioni da parte degli Stakeholder sullo Scope preliminare, sulla bozza delle raccomandazioni (draft) e delle Indicazioni di buona pratica.

Per partecipare alle consultazioni, gli Stakeholder sono stati invitati a registrarsi sulla piattaforma dell'SNLG.

Nella prima consultazione, gli stakeholder registrati e abilitati hanno commentato il Draft Scope, che include la lista dei quesiti clinici sui quali sono state formulate le raccomandazioni cliniche.

Il modulo predisposto sulla piattaforma ha previsto le seguenti domande:

1. Lo Scope considera degli aspetti che sono rilevanti per la popolazione target della LG?
2. Lo Scope prende in considerazione degli argomenti clinici chiave?
3. Gli outcome considerati sono rilevanti e in numero adeguato?

Nel modulo era previsto anche un campo aperto per inserire altri commenti sullo Scope.

Per le Raccomandazioni draft formulate dal Panel, di volta in volta oggetto delle procedure di consultazione pubblica, il questionario ha previsto quattro affermazioni rispetto alle quali ogni stakeholder è stato chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo, utilizzando una scala da 1 a 5 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in completo disaccordo”, (2) “in disaccordo”, (3) “incerto”, (4) “d'accordo”, (5) “completamente d'accordo”.

Le affermazioni sono le seguenti:

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile relativamente all'intervento che si raccomanda di utilizzare.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della forza della raccomandazione è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.
4. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.

Il questionario, inoltre, ha previsto anche la seguente domanda aperta, facoltativa, in cui ogni stakeholder poteva aggiungere ulteriori commenti alla raccomandazione: “Si prega di inserire qui eventuali commenti e includere riferimenti bibliografici a supporto, laddove possibile”.

Per quanto riguarda le Indicazioni di buona pratica il modulo predisposto per la consultazione pubblica ha previsto un campo aperto su cui ogni stakeholder poteva aggiungere i suoi commenti.

L'esito delle consultazioni pubbliche sullo Scope, sulle raccomandazioni preliminari e sulle indicazioni di buona pratica è riportato nei Materiali Supplementari consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Revisione esterna

La versione preliminare del documento contenente il processo e la metodologia adottata per lo sviluppo di ogni singola raccomandazione formulata dal Panel è stata sottoposta, di volta in volta, alla valutazione di due revisori esterni indipendenti.

I revisori esterni indipendenti sono metodologi e/o esperti dell'argomento, designati dal CTS con il compito di:

- revisionare il draft delle raccomandazioni e restituire le osservazioni al Panel per integrazioni (content assessment);
- valutare la qualità del reporting (AGREE reporting checklist) e la correttezza della metodologia seguita (AGREE II).

Il processo di revisione esterna indipendente è stato realizzato attraverso la compilazione di uno strumento predisposto dal CNEC ovvero il “Modulo AGREEII&RepCheck” che consente al revisore esterno indipendente di esprimere un giudizio di “accordo” o “disaccordo” sulla qualità del reporting, sulla correttezza della metodologia seguita e sul draft delle raccomandazioni.

Il documento draft è prodotto dai developer, attraverso l'assemblaggio del materiale prodotto per ogni singola raccomandazione formulata dal panel.

L'esito delle revisioni esterne è riportato nei Materiali Supplementari consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Bibliografia

Dewidar O, Lotfi T, Langendam M, Parmelli E, Sz Parkinson Z, Solo K, Chu DK, Mathew JL, Akl EA, Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Moja L, Iorio A, Chi Y, Canelo-Aybar C, Kredo T, Karpusheff J, Turgeon AF, Alonso-Coello P, Wiercioch W, Gerritsen A, Klugar M, Rojas MX, Tugwell P, Welch VA, Pottie K, Munn Z, Nieuwlaat R, Ford N, Stevens A, Khabisa J, Nasir Z, Leontiadis GI, Meerpohl JJ, Piggott T, Qaseem A, Matthews M, Schünemann HJ; eCOVID-19 recommendations map collaborators. Which actionable statements qualify as good practice statements In Covid-19 guidelines? A systematic appraisal. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Dec;27(6):361-369.

Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005 Spring;21(2):165-71.

GRADEpro GDT. GRADEpro guideline development tool [Software]. McMaster University; 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponibile da gradepro.org: Evidence Prime, Inc.

Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin. Epidemiol*. 2011;64:380–2.

Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M, Lange S, Murad MH, Akl EA. Guideline Panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol*. 2016 Dec; 80:3-7.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponibile da: www.cochrane-handbook.org (ultimo accesso 31 marzo 2023)

Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, Caulley L, Chaiyakunapruk N, Greenberg D, Loder E, Mauskopf J, Mullins CD, Petrou S, Pwu RF, Staniszevska S; CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health*. 2022 Jan;25(1):3-9.

Lofti T, Hajizadeh A, Moja L, Akl EA, Piggott T, Kredo T et al. A taxonomy and framework for identifying and developing actionable statements in guidelines suggests avoiding informal recommendations. *J Clin Epidemiol* 2021;23;S0895-4356(21)00314-0.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.

Ruggeri M, Manca A, Coretti S, Codella P, Iacopino V, Romano F, Mascia D, Orlando V, Cicchetti A. Investigating the Generalizability of Economic Evaluations Conducted in Italy: A Critical Review. *Value Health*. 2015 Jul;18(5):709-20.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15;7:10.

Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, Rezende SM, Zakai NA, Bauer KA, Dentali F, Lansing J, Balduzzi S, Darzi A, Morgano GP, Neumann I, Nieuwlaat R, Yepes-Nuñez JJ, Zhang Y, Wiercioch W. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3198-3225.

The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2020.

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 a nessun intervento o usual care?

Raccomandazione

Nei fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale, il Panel raccomanda di utilizzare l'intervento breve (minimal/brief advice) rispetto a nessun intervento o usual care.

[Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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 (minimal/brief advice).

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 fumatori 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]

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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.

Quesito (modalità e sessioni di counselling)

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 fumatori 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].

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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.

Raccomandazione (sessioni di counselling)

Nei fumatori 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]

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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 nessun trattamento?

Raccomandazione (app per dispositivi mobili)

Nei fumatori di sigaretta 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]

Raccomandazione (programmi via internet)

Nei fumatori di sigaretta 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]

Raccomandazione (programmi via internet personalizzati e interattivi)

Nei fumatori di sigaretta 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 moderata delle prove]

Raccomandazione (messaggi di testo vs supporto minimo)

Nei fumatori di sigaretta tradizionale e nei 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 da dispositivi mobili (SMS) rispetto ad un intervento di supporto minimo.

[Raccomandazione forte basata su una qualità bassa delle prove]

Raccomandazione (messaggi di testo vs altri interventi)

Nei fumatori di sigaretta 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]

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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

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 (NRT)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (vareniclina)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (bupropione)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (nortriptilina)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (citisina)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (Bupropione vs Vareniclina)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (vareniclina vs NRT)

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

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

Raccomandazione (bupropione vs nortriptilina)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (citisina vs NRT)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (bupropione vs NRT)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (NRT in consumatori di tabacco non da fumo)

Nei 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]

Raccomandazione (vareniclina in consumatori di tabacco non da fumo)

Nei 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]

Raccomandazione (bupropione in consumatori di tabacco non da fumo)

Raccomandazione per la ricerca: Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare il bupropione rispetto a nessun trattamento, nei 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.

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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 cliniche e delle scelte del paziente.

Quesito (Monoterapia vs Farmacoterapia combinata)

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 fumatori 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 moderata delle prove]

Raccomandazione (vareniclina vs bupropione + vareniclina)

Nei fumatori 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]

Raccomandazione (NRT vs bupropione + NRT)

Nei fumatori 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 con bupropione e NRT.

[Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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 paziente.

Quesito (sigaretta elettronica)

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 vs NRT)

Nei 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 moderata delle prove]

Raccomandazione (sigaretta elettronica senza nicotina vs NRT)

Nei 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 bassa delle prove]

Raccomandazione (sigaretta elettronica vs vareniclina)

Nei 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 vareniclina.

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

Nota: il Panel non ha formulato raccomandazioni per i seguenti confronti: sigaretta elettronica con nicotina vs sigaretta elettronica senza nicotina; sigaretta elettronica con nicotina vs supporto comportamentale o nessun supporto; sigaretta elettronica senza nicotina vs supporto comportamentale o nessun supporto.

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 fumatori 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 con l'intervento di counselling rispetto al solo intervento di counselling.

[Raccomandazione forte basata su una qualità moderata delle prove]

Raccomandazione (trattamento farmacologico + counselling vs trattamento farmacologico)

Nei fumatori 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 con l'intervento di counselling rispetto al solo trattamento farmacologico. [Raccomandazione condizionata basata su una qualità bassa delle prove]

Indicazioni di buona pratica clinica

Nei 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; in alternativa alla vareniclina possono essere utilizzati anche la citisina o il bupropione, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del paziente.

Formazione del personale sanitario

Quesito

Nel trattamento della dipendenza tabacco e da nicotina è più efficace una formazione specifica (universitaria e post-universitaria) dei MMG e degli altri professionisti 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 ai MMG e altri professionisti della salute al fine di implementare le attività di prevenzione e trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina, nei consumatori di sigaretta di tabacco tradizionale, tabacco non da fumo, tabacco riscaldato, sigaretta elettronica e altri prodotti contenenti nicotina.

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?

Introduzione al quesito

Gli operatori sanitari hanno un ruolo importante nello stimolare i tentativi di smettere di fumare e nel sostenere la cessazione tra i pazienti pronti a smettere. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti che ricevono consigli (advice) e un'offerta di supporto per smettere di fumare dal MMG hanno maggiori probabilità di fare un tentativo di smettere di fumare e di avere successo a lungo termine (Aveyard et al., 2012). La pietra angolare della strategia di cessazione del fumo dovrebbe essere l'offerta di routine di una breve consulenza e di un follow-up nelle cure primarie (Fiore et al., 2000; Raw et al., 1998). Tuttavia, gli MMG non sfruttano molte occasioni per discutere del fumo con i pazienti ma, desiderosi di preservare un buon rapporto medico-paziente e di evitare reazioni negative da parte dei pazienti una volta sollevato l'argomento del fumo, preferiscono discutere del fumo solo quando il paziente manifesta problemi ad esso correlati (Coleman et al., 2000; Helgason et al., 2002).

Uno studio italiano (Coppo et al., 2016) che ha simulato l'impatto degli interventi di cessazione attualmente offerti dall'SSN, mostra un risultato migliore dell'intervento breve da parte dei MMG, rispetto all'intervento offerto dai centri antifumo. Tale stima può essere considerata in sede di pianificazione a fianco di altre considerazioni di carattere strategico, economico e pratico (si consideri, per esempio, che l'intervento da parte del MMG è rivolto alla popolazione generale, ma poco approfondito, mentre l'intervento dei centri antifumo è rivolto ai fumatori che, per la loro particolare difficoltà a smettere, necessitano di interventi più intensi). La simulazione mostra che la sola assicurazione di efficacia degli interventi di prevenzione non è sufficiente a garantire un rilevante impatto sulla salute.

La decisione di implementare un intervento di prevenzione su larga scala dovrebbe essere preceduta da un'attenta stima dell'efficacia nella reale pratica clinica ed essere seguita dal monitoraggio della sua implementazione.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di una RS di studi RCT (Stead et al., 2013), utilizzata come fonte di studi per il confronto tra intervento breve (brief/minimal advice) rispetto ad un intervento di controllo (nessun intervento/usual care). Inoltre, sono stati identificati tre studi RCT pubblicati successivamente alla data di ricerca della RS (Virtanen 2015; Wang et al., 2017, Castello et al. 2022). Trentadue pubblicazioni sono state escluse perché non rispettavano i criteri di inclusione.

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari - Intervento breve consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Gli studi valutati hanno definito l'intervento breve come un intervento una tantum, senza follow-up o consulenze supplementari, della durata da 5 a 10 minuti che può includere uno o più tra i seguenti aspetti:

- un semplice suggerimento a smettere di fumare;
- una valutazione dell'impegno da parte del paziente a smettere di fumare;
- l'offerta di una farmacoterapia o supporto comportamentale;
- fornire materiale informativo sulla cessazione da fumo e dare indicazioni sui centri antifumo.

L'esito considerato è stato il numero di persone astinenti al più lungo follow-up (20 RCT), al follow-up di 6 mesi (8 RCT) e al follow-up di 12 mesi (12 RCT).

Gli interventi erano riferiti alla popolazione generale e a pazienti ospedalizzati, fumatori di sigaretta tradizionale.

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari – Intervento breve.

Per il confronto e gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e prodotte tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari - Intervento breve.

Non è stato possibile effettuare analisi statistiche per sottogruppi di popolazione.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari - Intervento breve.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato la raccomandazione che segue.

Raccomandazione

Nei fumatori 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 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 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.

Il razionale di queste Indicazioni di buona pratica si basa sulla seguente letteratura:

- una sintesi della letteratura sulla gestione e il trattamento per la cessazione da sigaretta elettronica negli adolescenti (Rosen et al., 2021);
- un Commentary che fornisce una guida clinica preliminare su come affrontare l'uso della sigaretta elettronica tra i giovani con un focus specifico su screening e valutazione, counselling e farmacoterapia (Hadland et al., 2020);
- raccomandazioni del Cancer Council Victoria sugli interventi di cessazione per gli utilizzatori di sigarette elettroniche (Greenhalgh, 2021).

In generale, tali fonti riferiscono che i trattamenti efficaci per trattare la dipendenza da nicotina nei fumatori di sigarette tradizionali dovrebbero essere validi anche per tutte le altre tipologie di consumatori di prodotti contenenti nicotina e citano l'intervento breve come intervento iniziale.

Bibliografia

Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. *Addiction* (Abingdon, England) 2012;107(6):1066-73.

Castello LM, Airoidi C, Baldrighi M, Bortoluzzi S, Cammarata LM, Franchetti Pardo L et al. Effectiveness and feasibility of smoking Counselling: a randomized controlled trial in an Italian emergency department. *Eur J Public Health*. 2022;32(1):119-25.

Coleman T, Murphy E, Cheater F. Factors influencing discussion of smoking between general practitioners and patients who smoke: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. 2000 50: 207-210.

Coppo A, Barone Adesi F, Faggiano F. [Efficacy and effectiveness of prevention programs in the population: for a more rational choice of public health interventions.]. *Efficacia teorica e reale impatto dei programmi di prevenzione: per una scelta più razionale degli interventi di sanità pubblica*. *Recenti Prog Med*. 2016 Nov;107(11):592-594.

Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ: Treating tobacco use and dependence clinical practice guidelines. Rockville, MD: US Department of Health and Human Service. Public Health Service. AHRQ Publication N. 00-0032. June 2000. Disponibile da: <http://www.ahrq.gov/clinic> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Greenhalgh EM. 18B.13: Cessation interventions for e-cigarette users. In Greenhalgh EM, Scollo MM, Winstanley MH [editors]. *Tobacco in Australia: Facts and issues*. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2021. Disponibile da: <https://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-18-harm-reduction/indepth-18b-e-cigarettes/18b13-cessation-interventions-for-e-cigarette-users> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Hadland SE, Chadi N. Through the Haze: What Clinicians Can Do to Address Youth Vaping. *J Adolesc Health*. 2020 Jan;66(1):10-14.

Helgason AR, Lund KE. General practitioners' perceived barriers to smoking cessation: results from four Nordic countries. *Scand J Public Health* 2002; 30: 141-147.

Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals. A guide to effective smoking cessation interventions for the health care system. Health Education Authority. *Thorax*. 1998 Dec;53 Suppl 5 Pt 1(Suppl 5):S1-19.

Rosen JB, Mallory GB, Hgoppin GB. Management of smoking and vaping cessation in adolescents. Last updated 01 November 2021. Disponibile da: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-smoking-and-vaping-cessation-in-adolescents> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD000165. doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.

Virtanen SE, Zeebari Z, Rohyo I, Galanti MR. Evaluation of a brief Counselling for tobacco cessation in dental clinics among Swedish smokers and snus users. A cluster randomized controlled trial (the FRITT study). *Preventive Medicine*. 2015;70:26-32.

Wang MP, Suen YN, Li WH, Lam CO, Wu SY, Kwong AC et al. Intervention with brief cessation advice plus active referral for proactively recruited community smokers: a pragmatic cluster randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177(12):1790-7.

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?

Introduzione al quesito

La componente psicologica riveste un ruolo fondamentale nel sostenere la dipendenza da fumo di tabacco e nicotina. Gli interventi mirati alla cessazione del fumo, con matrice più propriamente psicosociale, includono materiali di auto-aiuto, counselling più o meno intensivo, su base individuale o in gruppo e/o in combinazione tra loro. L'OMS descrive il counselling come: "un processo che, attraverso il dialogo e l'interazione, aiuta le persone a risolvere e gestire problemi e a prendere decisioni; coinvolge un cliente e un counsellor: il primo è un soggetto che sente il bisogno di essere aiutato, il secondo è una persona esperta, imparziale, non legata al cliente, addestrata all'ascolto, al supporto e alla guida" (Clarkson, 1991).

Una revisione Cochrane (Stead et al., 2013), che considera i risultati di 17 trial clinici randomizzati, documenta un aumento del 66% delle persone che hanno smesso di fumare in maniera continuativa, a seguito di un intervento di counselling da parte di un operatore sanitario. In coerenza con questi risultati e con quelli del sistema di sorveglianza PASSI (Dal Zotto et al., 2020), si rileva che coloro che hanno ricevuto da un medico o da un operatore sanitario il consiglio di smettere di fumare dichiarano più frequentemente di aver fatto un tentativo per smettere nel corso dell'anno precedente l'intervista (44,9% vs 28,22% $p < 0,001$).

In letteratura è quindi noto il piccolo ma consistente effetto degli interventi forniti dal terapeuta (Stead et al., 2013), mentre sembra che un intervento più intenso in una situazione di gruppo aumenti i tassi di cessazione da fumo (Stead et al., 2019).

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 13 RS di RCT di cui 12 sono state escluse perché non pertinenti. Una RS (Lancaster et al., 2017) è stata inclusa ed utilizzata come fonte di studi, data l'eterogeneità degli interventi psicologici/comportamentali e degli interventi di controllo. Da questa sono stati selezionati solo gli studi che valutavano un intervento di counselling, rispetto all'informazione di tipo medico (suggerimenti da parte del medico, interventi minimi con materiale informativo scritto, telefonico o di auto-aiuto), come previsto dai criteri di inclusione del quesito.

L'aggiornamento della ricerca ha portato all'identificazione di 17 nuovi studi RCT, di cui 12 sono stati esclusi perché non pertinenti. Al termine del processo sono stati inclusi cinque studi (Byaruhanga et al., 2021; Cook et al., 2016; Scheffers-van Schayck et al., 2019; Skov-Ettrup et al., 2016; Klemperer et al., 2017).

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari - Counselling consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

L'intervento di counselling si definisce come una relazione di aiuto volta ad aiutare il paziente a rafforzare e mantenere la motivazione a smettere di fumare o di utilizzare altri prodotti contenenti tabacco e/o nicotina, a riconoscere i sintomi di astinenza e a identificare le situazioni a rischio che possono indebolire i propositi. Nello specifico, il termine "counselling" va generalmente inteso come "counselling strutturato", ossia non occasionale, ma pianificato, consistente in 4 o più sessioni che costituiscono il percorso di accompagnamento alla cessazione dal fumo o dal consumo di altri prodotti contenenti tabacco e/o nicotina. Il termine counselling (strutturato) generalmente è sinonimo di "sostegno o supporto comportamentale".

Le sessioni di sostegno come contenuto hanno frequentemente aspetti mutuati dalla psicologia cognitivo-comportamentale (es. analisi degli ostacoli, utilizzo del diario comportamentale, gestione del craving, addestramento a tecniche per il riconoscimento delle situazioni a rischio, ecc.), come tecnica di conduzione del colloquio mutuano aspetti legati al counselling e alla "Motivational Interview" (per esempio: approccio non giudicante, alleanza terapeutica, formulazione di domande aperte, ascolto riflessivo, implementazione dell'autoefficacia, ecc.). Quando l'intervento viene somministrato con un approccio motivazionale (tecnica derivata dalla "Motivational Interview") si può parlare di counselling motivazionale breve.

Il counselling può essere individuale o di gruppo e la durata e il numero dei partecipanti possono variare.

Negli studi valutati gli interventi di counselling erano riferiti a fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale sia nella popolazione generale che in persone ospedalizzate e con comorbidità.

Gli esiti considerati sono stati:

- numero di persone astinenti al più lungo follow-up che includeva anche 3 mesi (15 RCT)
- numero di persone astinenti al follow-up di 6 mesi (9 RCT);
- numero di persone astinenti al follow-up di 12 mesi (6 RCT).

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari – counselling.

Per il confronto tra interventi e per gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari – Counselling.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari – Counselling.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato la raccomandazione che segue.

Raccomandazione

Nei fumatori 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 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.

Il razionale di queste Indicazioni di buona pratica si basa sulla seguente letteratura:

- una clinical perspective in cui si riporta che “un approccio intuitivo al trattamento della dipendenza da nicotina (in particolare da sigaretta elettronica) negli adolescenti sarebbe quello di applicare gli stessi interventi sviluppati per la cessazione del fumo di tabacco tradizionale, sebbene la maggior parte della ricerca esistente sia stata condotta negli adulti”. Tali interventi includono il supporto comportamentale (Adams et al., 2020)
- un Commentary che fornisce una guida clinica preliminare su come affrontare l'uso della sigaretta elettronica tra i giovani con un focus specifico su screening e valutazione, counselling e farmacoterapia (Hadland et al., 2020);
- una sintesi della letteratura sulla gestione e il trattamento per la cessazione da sigaretta elettronica negli adolescenti (Rosen et al., 2021);
- una sintesi della letteratura sugli interventi per la cessazione dell'uso di sigaretta elettronica nei giovani adulti che include Counselling individuale e di gruppo e interventi digitali (Berg et al., 2021);
- le Raccomandazioni del Cancer Council Victoria sugli interventi di cessazione per gli utilizzatori di sigarette elettroniche e i consumatori duali (uso combinato di sigarette e di tabacco tradizionali e sigarette elettroniche) che includono counselling e farmacoterapia (NRT e vareniclina) (Greenhalgh, 2021);
- una monografia dell'università di Avondale (Australia) con strategie e risorse per valutare e assistere nella cessazione gli utilizzatori (sia adolescenti che adulti) di sigaretta elettronica con nicotina (Bittoun, 2021).

Bibliografia

Adams ZW, Kwon E, Aalsma MC, Zapolski TCB, Dir A, Hulvershorn LA. Treatment of Adolescent e-Cigarette Use: Limitations of Existing Nicotine Use Disorder Treatment and Future Directions for e-Cigarette Use Cessation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):14-16.

Byaruhanga J, Paul CL, Wiggers J, Byrnes E, Mitchell A, Lecathelinais C, Bowman J, Campbell E, Gillham K, Tzelepis F. The short-term effectiveness of real-time video Counselling on smoking cessation among residents in rural and remote areas: An interim analysis of a randomised trial. *J Subst Abuse Treat*. 2021 Dec;131:108448.

Berg CJ, Krishnan N, Graham AL, Abrams LC. A synthesis of the literature to inform vaping cessation interventions for young adults. *Addict Behav*. 2021 Aug;119:106898.

Bittoun R. Managing vaping cessation: A monograph for Counselling adult and adolescent vapers. 2021. ResearchOnline@Avondale. Disponibile da: https://research.avondale.edu.au/oer_materials/1/ (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Clarkson, P. Counselling, psychotherapy, psychology and psychiatry: definitions and terms. *Employee Counselling Today*. 1991;3(3):10-18.

Cook JW, Collins LM, Fiore MC, Smith SS, Fraser D, Bolt DM, et al. Comparative effectiveness of motivation phase intervention components for use with smokers unwilling to quit: a factorial screening experiment. *Addiction (Abingdon, England)*. 2016;111(1):117-28.

Dal Zotto A, Giaccon C, Fontana R, Polo F, Rigoni F, Bonotto MC, Zandonà E, Vianello L, Saugo M. Il ruolo dei Team di assistenza primaria per il Counselling antifumo nell'Azienda ULSS 7 Pedemontana della Regione Veneto; dati dalla sorveglianza PASSI, 2007-2017. *Boll Epidemiol Naz* 2020;1(1):11-8.

Greenhalgh, EM. 18B.13: Cessation interventions for e-cigarette users. In Greenhalgh, EM, Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. *Tobacco in Australia: Facts and issues*. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2021. Disponibile da: <https://www.tobaccoinustralia.org.au/chapter-18-harm-reduction/indepth-18b-e-cigarettes/18b13-cessation-interventions-for-e-cigarette-users> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Hadland SE, Chadi N. Through the Haze: What Clinicians Can Do to Address Youth Vaping. *J Adolesc Health*. 2020 Jan;66(1):10-14.

Klemperer EM, Hughes JR, Solomon LJ, Callas PW, Fingar JR. Motivational, reduction and usual care interventions for smokers who are not ready to quit: a randomized controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*. 2017;112(1):146-55.

Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31;3(3):CD001292. doi: 10.1002/14651858.CD001292.pub3.

Rosen JB, Mallory GB, Hgoppin GB. Management of smoking and vaping cessation in adolescents. Last updated 01 November 2021. Disponibile da: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-smoking-and-vaping-cessation-in-adolescents> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Scheffers-van Schayck T, Otten R, Engels R, Kleinjan M. Proactive Telephone Smoking Cessation Counselling Tailored to Parents: results of a Randomized Controlled Effectiveness Trial. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(15).

Skov-Ettrup LS, Dalum P, Bech M, Tolstrup JS. The effectiveness of telephone Counselling and internet- and text-message-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*. 2016;111(7):1257-66.

Sorveglianza PASSI. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/SmettereFumo>. (ultimo accesso 08/06/2021).

Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD000165. doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.

Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone Counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 12;(8):CD002850. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 02;5:CD002850.

Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31;3(3):CD001007.

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?

Introduzione al quesito

La componente psicologica riveste un ruolo fondamentale nel sostenere la dipendenza da fumo di tabacco e nicotina. Gli interventi di supporto comportamentale sono vari e includono materiali scritti contenenti consigli per smettere, programmi di terapia di gruppo in più sessioni o sessioni di counselling individuale in presenza o per telefono. Fornire solo materiale standard di auto-aiuto sembra essere poco efficace, mentre risulta efficace il fornire materiale di auto-aiuto personalizzato o l'offerta di counselling (Lancaster et al., 2005; Hartmann-Boyce et al., 2014). Il counselling fornisce supporto per indurre la motivazione a smettere, il problem solving e migliorare le abilità di coping (Ortendahl et al., 2007; Ortendahl et al., 2008; Ortendahl et al., 2009). Gli interventi di counselling possono essere erogati di persona, per telefono, tramite programmi informatici interattivi o usando attrezzature audiovisive. Il counselling può avere durata variabile, da breve, ovvero meno di cinque minuti, a sedute che possono durare fino a un'ora ed essere ripetuti in più sessioni.

Le terapie comportamentali per smettere di fumare possono funzionare favorendo i tentativi per smettere di fumare o aiutando a mantenere l'astinenza o entrambe le cose. I fattori che sembrano favorire i tentativi di smettere sono tipicamente legati alla motivazione, come l'aumento della consapevolezza degli effetti negativi sulla salute a lungo termine o dei costi economici che comporta l'acquisto di sigarette e/o tabacco (Hartmann-Boyce et al., 2021).

Oltre alle classiche terapie comportamentali vis a vis, negli ultimi anni, grazie alla tecnologia, stanno prendendo piede interventi di counselling digitali e/o con l'ausilio di video. Oltre ad essere utilizzata come opzione terapeutica aggiuntiva, la videoconsulenza in tempo reale potrebbe essere implementata anche negli attuali contesti sanitari, per rendere più accessibile il servizio e ridurre il carico di lavoro per i servizi. Ad esempio, il counselling a video in tempo reale potrebbe essere fornito dai centri antifumo o essere utilizzato in altri contesti di cura come negli ambulatori di medicina generale, ospedali o altri servizi sanitari. I counsellor potrebbero fornire supporto comportamentale tramite video sessioni per aiutare i fumatori a smettere come intervento primario in aggiunta ad altri trattamenti per smettere di fumare (Tzelepis et al., 2019).

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di cinque RS di cui due sono state escluse perché non pertinenti. Le tre RS incluse (Matkin et al., 2019; Lancaster et al., 2017; Tzelepis et al., 2019) sono state utilizzate come fonte di studi primari, selezionando solo gli studi RCT che valutavano un intervento di counselling con diverse modalità di somministrazione o di diversa intensità. È stata quindi condotta una ricerca di nuovi RCT per l'aggiornamento delle RS selezionate a partire dall'anno di fine ricerca delle RS, fino a febbraio 2022. Il processo di

selezione ha portato all'identificazione di ulteriori quattro studi RCT (Berndt et al., 2017; Nomura et al., 2019; Rigotti et al., 2022; Wewers et al., 2017) inclusi nell'analisi quantitativa.

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari - Modalità counselling consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Gli studi hanno arruolato, in maggioranza, una popolazione adulta di fumatori di sigaretta tradizionale. Gli interventi erano riferiti alla popolazione generale, a pazienti ospedalizzati, a pazienti con comorbidità e problemi di salute mentale.

I confronti presi in esame sono stati:

- counselling, individuale o di gruppo, tramite videochiamata in tempo reale somministrato da un advisor o altra figura sanitaria rispetto a counselling telefonico (Tzelepis et al., 2019; 2 studi);
- counselling individuale, in presenza, intensivo, da parte di un counsellor appositamente formato, rispetto a intervento di counselling meno intensivo (Lancaster et al., 2017; 11 studi);
- counselling telefonico proattivo o reattivo con diverse intensità (Matkin et al., 2019).

Sono stati inclusi studi che combinavano l'intervento di counselling con la farmacoterapia.

L'esito considerato è stato il numero di persone astinenti al più lungo follow-up (astinenza continuativa/puntuale), con astinenza autoriferita o accertata mediante misurazione dei livelli di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata;

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari – Modalità counselling.

Per il confronto tra interventi e per gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari – Modalità counselling.

Non è stato possibile condurre analisi di sottogruppo di popolazione.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari – Modalità counselling.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato le raccomandazioni che seguono.

Raccomandazione

Modalità di Counselling

Nei fumatori 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 terapeutica-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 con il paziente.

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 il paziente, 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 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 fumatori 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 del paziente.

Indicazioni di buona pratica clinica

Modalità di counselling

Nei 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 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.

Il razionale di queste Indicazioni di buona pratica si basa sulla seguente letteratura, che considera ragionevole utilizzare gli interventi di counselling già efficaci per il trattamento della dipendenza da fumo di sigaretta tradizionale anche nei consumatori di altri prodotti contenenti tabacco o nicotina:

- una sintesi della letteratura sulla gestione e il trattamento per la cessazione dell'uso della sigaretta elettronica negli adolescenti (Rosen et al., 2021);
- un Commentary che fornisce una guida clinica preliminare su come trattare la dipendenza da sigaretta elettronica tra i giovani con un focus specifico su screening e valutazione, counselling e farmacoterapia (Hadland et al., 2020);
- una sintesi della letteratura che suggerisce interventi per affrontare la dipendenza da sigaretta elettronica nei giovani (e l'uso concomitante di altri prodotti del tabacco e marijuana,) tra cui il counselling in presenza (Berg et al., 2021);
- le Raccomandazioni del Cancer Council Victoria sugli interventi di cessazione per gli utilizzatori di sigarette elettroniche (inclusi i consumatori duali) (Greenhalgh et al., 2021);
- una clinical perspective in cui si riporta che “un approccio intuitivo al trattamento della dipendenza da nicotina (in particolare da sigaretta elettronica) negli adolescenti sarebbe quello di applicare gli stessi interventi sviluppati per la cessazione del fumo di tabacco tradizionale, sebbene la maggior parte della ricerca esistente sia stata condotta negli adulti”. Tali interventi includono il supporto comportamentale (counselling) (Adams et al., 2020);
- una monografia dedicata al trattamento della dipendenza da sigaretta elettronica che esplicita come sia “intuitivo utilizzare il supporto comportamentale utilizzato per il trattamento della dipendenza da sigarette di tabacco tradizionali” (Bittoun, 2021).

Bibliografia

Adams ZW, Kwon E, Aalsma MC, Zapolski TCB, Dir A, Hulvershorn LA. Treatment of Adolescent e-Cigarette Use: Limitations of Existing Nicotine Use Disorder Treatment and Future Directions for e-Cigarette Use Cessation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):14-16.

Berg CJ, Krishnan N, Graham AL, Abroms LC. A synthesis of the literature to inform vaping cessation interventions for young adults. *Addict Behav*. 2021 Aug;119:106898.

Berndt N, de Vries H, Lechner L, Van Acker F, Froelicher ES, Verheugt F, et al. High intensity smoking cessation interventions: cardiac patients of low socioeconomic status and low intention to quit profit most. *Netherlands heart journal*. 2017;25(1):24-32.

Bittoun R. Managing vaping cessation: A monograph for Counselling adult and adolescent vapers. 2021. ResearchOnline@Avondale. Disponibile da: https://research.avondale.edu.au/oer_materials/1/ (ultimo accesso 7 febbraio 2023)

Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008. Disponibile da: <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/tobacco/clinicians/update/index.html> (ultimo accesso 13 febbraio 2023).

Greenhalgh, EM. 18B.13: Cessation interventions for e-cigarette users. In Greenhalgh, EM, Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. Tobacco in Australia: Facts and issues. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2021. Disponibile da: <https://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-18-harm-reduction/indepth-18b-e-cigarettes/18b13-cessation-interventions-for-e-cigarette-users> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Hadland SE, Chadi N. Through the Haze: What Clinicians Can Do to Address Youth Vaping. *J Adolesc Health*. 2020 Jan;66(1):10-14.

Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 3;(6):CD001118. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 09;1:CD001118.

Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, Sutton AJ, Theodoulou A, Aveyard P. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 4;1:CD013229.

Italia in dati. 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://italiaindati.com/internet-e-social-network/> (ultimo accesso 17 marzo 2023)

Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural Counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31;3(3):CD001292.

Matkin W, Ordóñez-Mena JM, Hartmann-Boyce J. Telephone Counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 May 2;5(5):CD002850.

Nomura A, Tanigawa T, Muto T, Oga T, Fukushima Y, Kiyosue A, et al. Clinical Efficacy of Telemedicine Compared to Face-to-Face Clinic Visits for Smoking Cessation: multicenter Open-

Label Randomized Controlled Noninferiority Trial. *Journal of medical Internet research*. 2019;21(4):e13520.

Ortendahl M, Nasman P. Use of coping techniques as a predictor of lapse when quitting smoking among pregnant and non-pregnant women. *American Journal on Addictions* 2007;16(3):238-43.

Ortendahl M. Coping mechanisms actually and hypothetically used by pregnant and non-pregnant women in quitting smoking. *Journal of Addictive Diseases* 2008;27(4):61-8.

Ortendahl M, Uttermalm A, Simonsson B, Nasman P, Wallsten T. Estimated time for occurrence of smoking-related consequences among pregnant and non-pregnant women. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2009;6(5):1665-75.

Rigotti NA, Chang Y, Davis EM, Regan S, Levy DE, Ylioja T, et al. Comparative Effectiveness of Postdischarge Smoking Cessation Interventions for Hospital Patients: the Helping HAND 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2022;182(8):814-24.

Rosen JB, Mallory GB, Hgoppin GB. Management of smoking and vaping cessation in adolescents. Last updated 01 November 2021. Disponibile da: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-smoking-and-vaping-cessation-in-adolescents> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Gussoni G (editor). *Terapie Digitali, una opportunità per l'Italia. Tendenze nuove*, Numero Speciale n.01, 2021. Disponibile da: <https://www.tendenzenuove.it/2021/01/13/terapie-digitali-una-opportunita-per-litalia/> (ultimo accesso 6 marzo 2023).

Tzelepis F, Paul CL, Williams CM, Gilligan C, Regan T, Daly J, Hodder RK, Byrnes E, Byaruhanga J, McFadyen T, Wiggers J. Real-time video Counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 29;2019(10):CD012659.

Wewers ME, Shoben A, Conroy S, Curry E, Ferketich AK, Murray DM, et al. Effectiveness of Two Community Health Worker Models of Tobacco Dependence Treatment Among Community Residents of Ohio Appalachia. *Nicotine & tobacco research*. 2017;19(12):1499-507.

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?

Introduzione al quesito

Tra gli interventi di sostegno per ridurre la dipendenza e favorire la cessazione dall'uso di tabacco e di nicotina, ci sono gli interventi digitali basati su software resi accessibili tramite computer, tablet, cellulare, video e social network. Gli interventi digitali collezionano, raccolgono e recuperano informazioni tramite applicazioni su smartphone, SMS, messaggi di testo, vocali o video e guidano gli utenti nell'applicazione di attività terapeutiche.

Tali interventi, basati su evidenza scientifica ottenuta mediante sperimentazione, svolgono la loro funzione terapeutica andando a correggere comportamenti come scarsa partecipazione, disattenzione, comportamenti prevalenti di rifiuto e di disturbo, carenza di spirito critico. Questo genere di comportamenti caratterizza un elevato numero di patologie croniche spesso associate a stili di vita e comportamenti disfunzionali, nei quali il ruolo partecipativo del paziente può risultare particolarmente rilevante. Tra queste, la dipendenza da tabacco e da nicotina (Gussoni, 2021).

A livello internazionale sono già disponibili diverse terapie digitali per il trattamento di malattie croniche (come il diabete e l'ipertensione), le malattie mentali (come l'ansia e la depressione), la riabilitazione, la qualità del sonno e le dipendenze (da fumo o da altre sostanze). La FDA statunitense e altri paesi europei, come la Germania, hanno già approvato diverse App e considerano le terapie digitali come veri e propri interventi curativi.

Accanto a queste terapie digitali "riconosciute" negli ultimi anni sono state sviluppate anche numerose applicazioni e programmi, che rientrano in realtà nella definizione di "programmi di supporto al paziente" (PSP). Si tratta in questo caso di interventi di varia tipologia che hanno lo scopo di ottimizzare la terapia (farmacologica o di altro tipo) che il paziente sta utilizzando. Nel caso di PSP digitali, si tratta nella gran parte dei casi di App o Web App che hanno lo scopo di raccogliere dati dal paziente, favorire la comunicazione del paziente con il medico, offrire strumenti di screening o di monitoraggio della progressione della malattia o della terapia, e infine favorire l'adesione del paziente alla terapia.

I più recenti dati mostrano che circa 51 milioni di italiani (84,3%) usano internet per comunicare, informarsi, cercare notizie e circa 42,2 milioni di persone (71,6%) sono iscritte ad almeno un social media. PC portatili e desktop generano circa il 50,5% del traffico su web mentre i dispositivi mobili rappresentano circa il 47,37% (Italia in Dati, 2022).

Considerata la rapidità nell'evoluzione di tali tecnologie e la potenziale capacità di raggiungere fasce di popolazione sempre più ampie, diventa necessario determinare se tali interventi sono strumenti accettabili, fattibili e potenzialmente efficaci come supporto alla cessazione da fumo.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 11 RS, di cui nove sono state escluse perché non pertinenti. Due RS di studi RCT (Taylor et al., 2017; Whittaker et al.,

2019). sono state incluse. La qualità metodologica delle RS valutata con la checklist AMSTAR 2 è risultata essere alta per Whittaker et al., 2019 e moderata per Taylor et al., 2017.

È stata quindi condotta una ricerca di nuovi studi RCT per l'aggiornamento delle RS selezionate a partire dall'anno di fine ricerca delle RS fino a giugno 2022. Dei 622 record reperiti dopo l'eliminazione dei duplicati sono stati identificati 44 studi di cui 32 sono stati esclusi perché non pertinenti. Al termine del processo sono stati inclusi 13 studi (Affret et al., 2020; Asayut et al., 2022; Bricker et al., 2020; Brunette et al., 2020; Durmaz et al., 2019; Graham et al., 2021; Herbec et al., 2021; Masaki et al., 2020; Mujcic et al., 2022; Pallejà-Millán et al., 2020; Ramo et al., 2018; Stanczyk et al., 2018; Webb et al., 2022).

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari - Interventi digitali consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

I confronti presi in esame sono stati:

1. applicazioni via Smartphone rispetto ad interventi di supporto per la cessazione dal fumo meno intensivi (non attivo) (Whittaker et al., 2019 e successivi aggiornamenti; n° studi: 11). Per “intervento di supporto meno intensivo” si intende un intervento minimo per la cessazione da fumo come materiale informativo, suggerimenti/informazioni su come smettere di fumare e come accedere ai servizi dedicati da parte di operatori sanitari, altre applicazioni che non includono le componenti chiave incluse nelle App sperimentali;
2. interventi via Internet personalizzati/interattivi (pagina web o portale dedicato con accesso online) rispetto ad interventi “non-attivi” (Taylor et al., 2017 e successivi aggiornamenti; n° studi: 13). Per “intervento non attivo” si intende un trattamento standard o materiale informativo sulla cessazione da fumo;
3. interventi via Internet: personalizzati/interattivi rispetto a non personalizzati/interattivi (Taylor et al., 2017 e successivi aggiornamenti; n° studi: 10). Per “intervento personalizzati/interattivi” si intende un intervento che include elementi, storie o accessi al programma, sviluppati su misura e/o interattivi;
4. messaggi di testo da dispositivi mobili (principalmente SMS) rispetto ad interventi di supporto minimo (non attivo) (Whittaker et al., 2019 e successivi aggiornamenti; n° studi: 14). Per “intervento di supporto minimo” si intende una varietà di programmi, materiale informativo vario, interventi brevi (advice) da parte di medici, invio di messaggi non-smoking, nessun trattamento;
5. messaggi di testo da dispositivi mobili (principalmente SMS) rispetto ad altri interventi (Whittaker et al., 2019; n° studi: 2). Per altri interventi si intende programmi interattivi online e sessioni di counselling.

Gli studi hanno arruolato, in maggioranza, una popolazione adulta di fumatori di sigaretta tradizionale. Un solo studio (Graham et al., 2021) ha coinvolto esclusivamente fumatori di e-cig.

Gli esiti considerati sono stati:

- numero di persone astinenti al più lungo follow-up (astinenza continuativa/puntuale), con astinenza autoriferita o accertata mediante misurazione dei livelli di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata;
- numero di persone astinenti al follow-up di 6 mesi;

- numero di persone astinenti al follow-up di 12 mesi.

Tre studi inclusi in Whittaker et al., 2019 (Baskerville et al., 2018; Haug et al., 2013; Mason et al., 2016) e tre studi inclusi in Taylor et al., 2017 (An et al., 2008; Skov-Ettrup et al., 2014; Woodruff et al., 2007) hanno valutato l'efficacia di diversi interventi digitali in adolescenti e giovani adulti e uno studio in donne in gravidanza (Abroms et al., 2017). Un solo studio ha valutato un intervento via internet su misura rispetto a interventi non su misura in fumatori affetti da schizofrenia (Brunette et al., 2020).

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari – Modalità interventi digitali.

Per il confronto tra interventi e per gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari – Modalità interventi digitali.

Non è stato possibile condurre analisi di sottogruppo di popolazione.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari – Modalità interventi digitali.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato le raccomandazioni che seguono.

Raccomandazione

App per dispositivi mobili

Nei fumatori di sigaretta 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 (MMG, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai 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 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 fumatori, mentre sono stati registrati circa 50.000 partecipanti nei Paesi Bassi nel 2016. L'impatto in termini di aumento dei 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 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 fumatori di sigaretta 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 (medici di base, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai 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 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 fumatori di sigaretta 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 (medici di base, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai 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 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 altri interventi

Nei fumatori di sigaretta 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 (medici di base, infermieri ed altre professioni sanitarie, specialisti ospedalieri, inclusi oncologi e cardiologi), alle attività di counselling offerte ai 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 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 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.

Il razionale di queste Indicazioni di buona pratica clinica si basa sulla seguente letteratura:

- una sintesi della letteratura sugli interventi per la cessazione dell'uso di sigaretta elettronica nei giovani adulti che include counselling individuale o di gruppo e interventi digitali (Berg et al. 2021);
- una prospettiva clinica che suggerisce che “un approccio intuitivo” al trattamento dipendenza da sigaretta elettronica negli adolescenti sarebbe quello di applicare gli interventi efficaci per la cessazione del tabacco (interventi farmacologici come NRT, bupropione e vareniclina), la terapia cognitivo-comportamentale e gli interventi digitali (Adams et al., 2021);
- indicazioni dell'OMS su come smettere di utilizzare sigarette elettroniche usando gli strumenti già esistenti per smettere di fumare quali i programmi di messaggi di testo e i trattamenti specifici per smettere di fumare (WHO, 2021);
- uno studio randomizzato controllato che ha arruolato 2588 consumatori giovani di sigaretta elettronica, assegnando un gruppo ad un programma “This is Quitting (TIQ)” basato su messaggi di testo personalizzati, interattivi, rispetto ad un gruppo di controllo. Lo studio riporta che l'astinenza da sigaretta elettronica, valutata a 7 mesi, era maggiore tra i partecipanti assegnati al programma TIQ rispetto al gruppo di controllo (Graham et al., 2021). Questo tipo di intervento dovrebbe essere valido e adattabile anche per i consumatori di prodotti del tabacco riscaldato o altri prodotti nuovi ed emergenti contenenti tabacco e/o nicotina;
- uno studio retrospettivo sull'utilità di una app per smettere sigarette tradizionali, tabacco riscaldato o l'uso duale. Lo studio evidenzia l'esigenza di trattare consumatori di tabacco riscaldato e consumatori duali (ovvero che consumano sia sigarette di tabacco convenzionali che tabacco riscaldato) tramite una app (Yuko et al., 2021);
- un programma online della American Lung Association per i giovani per smettere l'utilizzo di qualsiasi prodotto del tabacco o contenente nicotina (American Lung Association, 2022);
- una guida del Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), che include programmi online e messaggi di testo per la prevenzione e la riduzione dell'utilizzo di sigaretta elettronica nei giovani (SAMHSA, 2020).

Bibliografia

Abroms LC, Boal AL, Simmens SJ, Mendel JA, Windsor RA. A randomized trial of Text2Quit: a text messaging program for smoking cessation. *American Journal of Preventive Medicine* 2014;47(3):242-50.

Adams ZW, Kwon E, Aalsma MC, Zapolski TCB, Dir A, Hulvershorn LA. Treatment of Adolescent e-Cigarette Use: Limitations of Existing Nicotine Use Disorder Treatment and Future Directions for e-Cigarette Use Cessation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):14-16.

Affret A, Luc A, Baumann C, Bergman P, Le Faou AL, Pasquereau A, et al. Effectiveness of the e-Tabac Info Service application for smoking cessation: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ open*. 2020;10(10):e039515.

American Lung Association. NOT for Me: Vaping Cessation App. NOT for Me is a self-guided, mobile-friendly online program that leverages the American Lung Association's Not On Tobacco (N-O-T)[®] program to help teens break nicotine dependency, whether they vape, smoke or use other tobacco products. Last updated: November 17, 2022. Disponibile da: <https://www.lung.org/quit-smoking/helping-teens-quit/not-on-tobacco> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

An LC, Klatt C, Perry CL, Lein EB, Hennrikus DJ, Pallonen UE, et al. The RealU online cessation intervention for college smokers: a randomized controlled trial. *Preventive Medicine* 2008;47(2):194-9.

Asayut N, Olson PS, Kanjanasilp J, Thanarat P, Senkraikul B, Sittisarn C, et al. A community pharmacist-led smoking cessation intervention using a smartphone app (PharmQuit): a randomized controlled trial. *PloS one*. 2022;17(3):e0265483.

Baskerville N, Struik L, Guindon G, Norman C, Whittaker R, Burns C, et al. Effect of a mobile phone intervention on quitting smoking in a young adult population of smokers: randomized controlled trial. *JMIR Mhealth and Uhealth* 2018;6(10):e10893.

Berg CJ, Krishnan N, Graham AL, Abroms LC. A synthesis of the literature to inform vaping cessation interventions for young adults. *Addict Behav*. 2021 Aug;119:106898.

Bricker JB, Watson NL, Mull KE, Sullivan BM, Heffner JL. Efficacy of Smartphone Applications for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2020;180(11), 1472–1480.

Brown J, Kotz D, Michie S, Stapleton J, Walmsley M, West R. How effective and cost-effective was the national mass media smoking cessation campaign. *Drug Alcohol Depend*. 2014;135:52-8.

Brunette MF, Ferron JC, McGurk SR, Williams JM, Harrington A, Devitt T, et al. Brief, Web-Based Interventions to Motivate Smokers With Schizophrenia: randomized Trial. *JMIR mental health*. 2020;7(2):e16524.

Durmaz S, Ergin I, Durusoy R, Hassoy H, Caliskan A, Okyay P. WhatsApp embedded in routine service delivery for smoking cessation: effects on abstinence rates in a randomized controlled study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):387.

Graham AL, Amato MS, Cha S, Jacobs MA, Bottcher MM, Papandonatos GD. Effectiveness of a Vaping Cessation Text Message Program Among Young Adult e-Cigarette Users: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Jul 1;181(7):923-930.

Guignard R, Andler R, Richard JB, Pasquereau A, Quatremère G, Arwidson P, Gallopel-Morvan K, Nguyen-Thanh V. Effectiveness of 'Mois sans tabac 2016': A French social marketing campaign against smoking. *Tob Induc Dis.* 2021 Jul 19;19:60.

Guignard R, Andler R, Richard JB, Pasquereau A, Quatremère G, Arwidson P, Gallopel-Morvan K, Nguyen-Thanh V. Effectiveness of 'Mois sans tabac 2016': A French social marketing campaign against smoking. *Tob Induc Dis.* 2021 Jul 19;19:60.

Gussoni G (editor). *Terapie Digitali, una opportunità per l'Italia. Tendenze nuove, Numero Speciale n.01 2021.* Disponibile da: <https://www.tendenzenuove.it/2021/01/13/terapie-digitali-una-opportunita-per-litalia/> (ultimo accesso 6 marzo 2023).

Haug S, Schaub MP, Venzin V, Meyer C, John U. Efficacy of a text message-based smoking cessation intervention for young people: a cluster randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research* 2013;15(8):142-55.

Herbec A, Shahab L, Brown J, Ubhi HK, Beard E, Matei A, West R. Does addition of craving management tools in a stop smoking app improve quit rates among adult smokers? Results from BupaQuit pragmatic pilot randomised controlled trial. *Digit Health.* 2021 Nov 23;7:20552076211058935.

Italia in dati. Disponibile da: <https://italiaindati.com/internet-e-social-network/> Aggiornamento 2022. (ultimo accesso 6 marzo 2023).

Kuipers MAG, West R, Beard EV, Brown J. Impact of the Smoking Cessation Campaign in England From 2012 to 2017: A Quasi experimental Repeat Cross-Sectional Study. *Nicotine Tob Res* 2020;22:1453-1459.

Masaki K, Tateno H, Nomura A, Muto T, Suzuki S, Satake K, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *Npj digital medicine.* 2020;3(1).

Mason M, Mennis J, Way T, Zaharakis N, Campbell LF, Benotsch E, et al. Text message delivered peer network Counselling for adolescent smokers: a randomized controlled trial. *Journal of Primary Prevention* 2016;37(5):403-20.

Mujcic A, Blankers M, Boon B, Verdonck-de Leeuw IM, Smit F, van Laar M, Engels R. Effectiveness, Cost-effectiveness, and Cost-Utility of a Digital Smoking Cessation Intervention for Cancer Survivors: Health Economic Evaluation and Outcomes of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2022 Mar 17;24(3):e27588.

Pallejà-Millán M, Rey-Reñones C, Barrera Uriarte ML, Granado-Font E, Basora J, Flores-Mateo G, et al. Evaluation of the Tobbstop Mobile App for Smoking Cessation: cluster Randomized Controlled Clinical Trial. *JMIR mhealth and uhealth.* 2020;8(6):e15951.

Ramo DE, Thrul J, Delucchi, K. L, Hall S, Ling PM, Belohlavek A, Prochaska JJ. A randomized controlled evaluation of the tobacco status project, a Facebook intervention for young adults. *Addiction* 2018;24;10.1111/add.14245.

Skov-Ettrup_LS, Dalum_P, Bech_M, Tolstrup_JS. The effectiveness of telephone Counselling and internet- and textmessage-based support for smoking cessation: results from a randomized controlled trial. *Addiction* 2016;111(7):1257-66.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA): Reducing Vaping Among Youth and Young Adults. SAMHSA Publication No. PEP20-06-01-003. Rockville, MD: National Mental Health and Substance Use Policy Laboratory, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2020. Disponibile da: https://store.samhsa.gov/sites/default/files/SAMHSA_Digital_Download/PEP20-06-01-003_508_0.pdf (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Stanczyk NE, de Vries H, Candel MJ, Muris JW, Bolman CA. Effectiveness of video- versus text-based computer-tailored smoking cessation interventions among smokers after one year. *Preventive medicine*. 2016;82:42-50.

Yuko Noda, Ryuhei So, Misaki Sonoda, Takahiro Tabuchi, Akihiro Nomura. Usefulness of the smartphone app-based smoking cessation program for conventional cigarettes, heated tobacco products, and dual use: A retrospective study. *medRxiv* 2022.07.13.22277567 (Preprint). Disponibile da: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.13.22277567v1> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Taylor GMJ, Dalili MN, Semwal M, Civljak M, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD007078.

Troelstra SA, Harting J, Kunst AE. Effectiveness of a Large, Nation-Wide Smoking Abstinence Campaign in the Netherlands: A Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health* 2019a;16(3):378.

Troelstra SA, Kunst AE, Harting J. "Like you are fooling yourself": how the "Stoptober" temporary abstinence campaign supports Dutch smokers attempting to quit. *BMC Public Health* 2019b;19:522.

Webb J, Peerbux S, Ang A, Siddiqui S, Sherwani Y, Ahmed M, MacRae H, Puri H, Majeed A, Glasner S. Long-Term Effectiveness of a Clinician-Assisted Digital Cognitive Behavioral Therapy Intervention for Smoking Cessation: Secondary Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res*. 2022 Oct 26;24(11):1763-1772.

Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y, Dobson R. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD006611.

WHO. How to quit e-cigarettes? WHO; 2021. Disponibile da: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/how-to-quit-e-cigarettes> (ultimo accesso 7 febbraio 2021).

Woodruff MSI, Conway TL, Edwards CC, Elliott SP, Crittenden J. Evaluation of an Internet virtual world chat room for adolescent smoking cessation. *Addictive Behaviors* 2007;32(9):1769-86.

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)?

Introduzione al quesito

Tra gli interventi per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina sono disponibili diverse terapie farmacologiche.

I sostituti nicotinici, Nicotine Replacement Therapies (NRT), costituiti da cerotti, gomme da masticare, compresse sublinguali, pastiglie da sciogliere in bocca, inalatori, attenuano i sintomi di astinenza, liberando nicotina in dosi relativamente moderate; in quanto sostituti, il dosaggio dipende dalla quantità di sigarette abitualmente fumate.

Il bupropione è un antidepressivo che svolge azione sia dopaminergica che adrenergica; in genere il trattamento comincia fra 7 e 14 giorni prima della data in cui la persona interrompe il consumo di tabacco e nella prima settimana il dosaggio giornaliero è di 150 mg, che raddoppia nelle 7-12 settimane consecutive (Howes et al., 2020). Un altro antidepressivo è la nortriptilina, con un regime di induzione di 10-28 giorni precedenti al tentativo di smettere, seguito da un dosaggio di 75 mg a 100 mg al giorno per 12 settimane (Cahill et al., 2013).

La vareniclina è un'agonista parziale della nicotina che favorisce la dissuefazione agendo sui recettori nicotinici. È stato approvato dalla FDA statunitense per la cessazione da fumo (Cahill et al., 2016).

La citisina è una molecola utilizzata come trattamento del tabagismo nell'Europa dell'Est da diversi decenni. La citisina è un alcaloide che si trova in tutte le parti e specialmente nei semi di una pianta, il maggiociondolo, il cui nome scientifico è *Cytisus Laburnum*. La sua azione è simile a quella della nicotina.

Anche se il trattamento farmacologico della dipendenza dal tabacco è stato oggetto di numerosi studi randomizzati, i dati disponibili mostrano che l'adesione alle terapie prescritte varia notevolmente sia tra popolazioni che in Paesi diversi e sono numerosi i fattori che entrano in gioco. La scelta della terapia farmacologica dovrebbe quindi basarsi non solo sulle prove disponibili sull'efficacia e la sicurezza ma tenere conto anche dell'accettabilità e dei valori dei pazienti, dell'utilizzo delle risorse economiche e della fattibilità del trattamento.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione 48 RS, di cui 41 sono state escluse perché non pertinenti. Sette RS di studi RCT (Claire et al., 2020; Cahill et al., 2016; Ebbert et al., 2015; Fanshawe et al., 2017; Hartmann-Boyce et al., 2018; Howes et al., 2020; Van Eerd et al., 2016) sono state incluse.

La qualità metodologica è stata valutata alta in tutte le RS. Il processo di selezione per l'identificazione degli studi, gli studi esclusi e i risultati della valutazione metodologica sono

riportati nei Materiali Supplementari - Farmaci monoterapia consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Le revisioni hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei seguenti interventi farmacologici:

- a. Rispetto al placebo o nessun trattamento nella popolazione generale e in sottogruppi di popolazione:
 1. NRT (Hartmann-Boyce et al., 2018, Fanshawe et al., 2017, van Eerd et al.,2016, Claire et al., 2020);
 2. bupropione (Howes et al., 2020, Claire et al.,2020);
 3. nortriptilina (Howes et al.,2020, van Eerd et al.,2016);
 4. vareniclina (Cahill et al.,2016, Van Eerd et al.,2016);
 5. citisina (Cahill et al.,2016)
- b. Rispetto ad altro trattamento farmacologico, per popolazione generale e in sottogruppi di popolazione:
 1. bupropione vs NRT (Howes et al.,2020);
 2. bupropione vs nortriptilina (Howes et al.,2020, van Eerd et al.,2016);
 3. bupropione vs vareniclina (Howes et al., 2020);
 4. vareniclina vs NRT (Cahill et al.,2016);
 5. citisina vs NRT (Cahill et al.,2016);

Una RS (Ebbert et al., 2015) ha confrontato NRT, bupropione e vareniclina rispetto al placebo in una popolazione di consumatori di tabacco non da fumo.

Non sono state identificate RS che confrontavano l'efficacia dei farmaci rispetto a trattamenti non farmacologici quali il counselling, il supporto psicologico, la terapia cognitivo comportamentale, il colloquio motivazionale, l'ipnosi. Non sono state inoltre reperite RS che confrontavano l'efficacia dei farmaci rispetto all'agopuntura.

Gli esiti considerati sono stati:

- Numero di persone astinenti al più lungo follow-up (astinenza continuativa/puntuale), con astinenza autoriferita o accertata mediante misurazione dei livelli di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata;
- Numero di persone astinenti al follow-up di 6 mesi;
- Numero di persone astinenti al follow-up di 12 mesi;

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari – Farmaci monoterapia.

Per il confronto tra farmaci e per gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari – Farmaci monoterapia.

Per alcuni confronti sono state condotte analisi di sottogruppo per persone ospedalizzate, con patologie (BPCO, patologie cardiovascolari, disturbi psichiatrici), donne in gravidanza, popolazione giovanile.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati

sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari – Modalità Farmaci monoterapia.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato le raccomandazioni che seguono.

Raccomandazione

Terapia sostitutiva con nicotina (NRT)

Nei fumatori 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 nei pazienti con BPCO, da evidenze di qualità moderata nei pazienti ospedalizzati, di qualità bassa in quelli con patologia cardiovascolare e nelle donne in gravidanza e molto bassa in pazienti psichiatrici, 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 singolo 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 familiari o 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 infermieri, farmacisti, fisioterapisti ed altri 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'espriato.

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 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinic.

Raccomandazione

Vareniclina

Nei fumatori 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 nei pazienti con BPCO, da evidenze di qualità moderata nei pazienti ospedalizzati e psichiatrici, di qualità bassa in quelli 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 singolo utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità, è chiamato a sostenere.

Nel prescrivere vareniclina al singolo soggetto, il 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 familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della vareniclina, rivolti ai medici specialisti 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotinic.

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

Raccomandazione

Bupropione

Nei fumatori 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 pazienti ospedalizzati e psichiatrici, di qualità bassa in quelli 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 singolo 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 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

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

Raccomandazione

Citisina

Nei fumatori 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 singolo 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 familiari o 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 ai medici specialisti 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 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 pazienti, ad esempio pazienti ospedalizzati, con BPCO, con patologia cardiovascolare o psichiatrica, fumatori non motivati a smettere di fumare, 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 nicotinic per le indicazioni al trattamento e la valutazione della risposta alla citisina sia nei fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini

Raccomandazione

Nortriptilina

Nei fumatori 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 pazienti 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 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'espirato 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 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 pazienti, ad esempio in pazienti con patologia cardiovascolare

o psichiatrica, in fumatori non motivati a smettere di fumare o 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Raccomandazione

Bupropione vs Vareniclina

Nei fumatori 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 pazienti psichiatrici, 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 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli 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 pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o 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 fumatori 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 singolo 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 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'espirsto 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli 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 pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o 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 fumatori 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 pazienti 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 singolo 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 pazienti 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 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'espilato 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli 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 pazienti, ad esempio, in fumatori non motivati a smettere di fumare o 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 fumatori 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 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 familiari o 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, rivolti ai medici specialisti e non, 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'espirsto 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli 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 pazienti, ad esempio pazienti ospedalizzati, con BPCO, con patologia cardiovascolare o psichiatrica, fumatori non motivati a smettere di fumare, fumatori difficili con storia di ripetuti tentativi falliti, anche assistiti, di cessazione del fumo.

Raccomandazione

Bupropione vs NRT

Nei fumatori 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 pazienti con BPCO e di qualità moderata nei pazienti psichiatrici per quanto riguarda i soli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up >6 mesi). Le evidenze sono di qualità moderata nei pazienti 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 singolo 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 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'espriato 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 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 pazienti, ad esempio in fumatori non motivati a smettere di fumare o 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 fumatori di sigarette tradizionali sia negli utilizzatori dei nuovi prodotti nicotini.

Raccomandazione

NRT in consumatori di tabacco non da fumo

Nei 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 singolo 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 familiari o 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 infermieri, farmacisti, fisioterapisti ed altri tecnici sanitari) 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 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 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 singolo utilizzatore, che non può beneficiare della rimborsabilità, è chiamato a sostenere.

Nel prescrivere vareniclina al singolo soggetto, il 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 familiari o amici, capacità di ricordarne l'assunzione, possibili effetti indesiderati attesi, etc.

La conduzione periodica di eventi formativi sull'impiego della vareniclina, rivolti ai medici specialisti 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 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.

Raccomandazione per la ricerca

Bupropione in consumatori di tabacco non da fumo

Il Panel non ha formulato una raccomandazione sull'utilizzare il bupropione rispetto a nessun trattamento, nei 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 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 paziente.

Il razionale si basa sulla seguente letteratura:

- un report di caso clinico sul trattamento di un consumatore di sigaretta elettronica con NRT e supporto comportamentale (Silver et al., 2016);
- un report di caso clinico sul trattamento di un consumatore di sigaretta elettronica con vareniclina e supporto comportamentale (Barkat et al., 2019);
- uno studio pilota per la cessazione di sigaretta elettronica attraverso NRT con supporto comportamentale o graduale diminuzione del contenuto di nicotina con supporto comportamentale (Sahr et al., 2021);
- una revisione sistematica sulla cessazione del tabacco no da fumo che suggerisce l'utilizzo di vareniclina, NRT e interventi comportamentali (Ebbert et al., 2015);
- una sintesi della letteratura sulla gestione e il trattamento per la cessazione da sigaretta elettronica negli adolescenti (Rosen et al., 2021);
- un rapporto dell'Agenzia canadese per i farmaci e le tecnologie per la salute (CADTH), che suggerisce come sia "ragionevole gestire la cessazione della sigaretta elettronica in un modo simile alla cessazione del fumo di sigaretta tradizionale" (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021);
- una monografia dell'università di Avondale (Australia) con strategie e risorse per valutare e assistere nella cessazione gli utilizzatori (sia adolescenti che adulti) di sigaretta elettronica con nicotina. Le terapie consigliate oltre al supporto comportamentale, includono farmaci quali NRT, vareniclina, bupropione e citisina come farmaco promettente (Bittoun, 2021);
- un Commentary che fornisce una guida clinica preliminare su come affrontare la dipendenza da sigaretta elettronica nei giovani con un focus specifico su screening e valutazione, counselling e farmacoterapia con NRT. Per quanto riguarda bupropione e vareniclina, i dati sull'efficacia sulla cessazione della e-cig sono attualmente sconosciuti, ma potrebbero essere considerati in combinazione con interventi comportamentali come parte di un piano completo di cessazione della sigaretta elettronica (Hadland et al., 2020);
- le Raccomandazioni del Cancer Council Victoria sugli interventi di cessazione per gli utilizzatori di sigarette elettroniche e i consumatori duali (uso combinato di sigarette e di tabacco tradizionali)

e sigarette elettroniche) che includono counselling e farmacoterapia (NRT e vareniclina) (Greenhalgh, 2021);

- le Indicazioni dell'OMS su come smettere di utilizzare sigarette elettroniche usando gli strumenti già esistenti per smettere di fumare quali i programmi di messaggi di testo e i trattamenti specifici per smettere di fumare (WHO, 2021).

In generale, tali fonti riferiscono che i trattamenti efficaci (sia farmacologici che comportamentali) per trattare la dipendenza da nicotina nei fumatori di sigarette tradizionali, dovrebbero essere validi anche per tutte le altre tipologie di consumatori di prodotti contenenti nicotina.

Relativamente ai trattamenti farmacologici, il razionale è costituito dal fatto che la sostanza capace di indurre dipendenza, sia nel tabacco che nei suoi derivati, è la nicotina. La cessazione dell'uso dei vari prodotti che contengono questo principio attivo deve fare dunque riferimento a farmaci capaci di agire sui recettori nicotinici, come già succede per l'uso di sigarette tradizionali. La NRT e la vareniclina, vista la specificità di azione sui recettori nicotinici in generale e sui recettori $\alpha 4\beta 2$ (vareniclina) rispondono a queste condizioni.

Inoltre, mentre per NRT e vareniclina esistono alcuni studi, tra cui una revisione sistematica per il trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo e dei casi clinici sul trattamento della dipendenza da sigaretta elettronica con NRT o vareniclina, che ne riportano esplicitamente l'efficacia; per il Bupropione il suggerimento d'uso si basa soprattutto su un "approccio intuitivo", indicando che trattamenti efficaci per smettere di fumare, potrebbero essere applicati anche alla cessazione della sigaretta elettronica (o altro prodotto contenente nicotina) (Hadland et al., 2020; Adams et al., 202; Bittoun, 2021).

Anche l'utilizzo della citisina, agonista parziale del recettore $\alpha 4\beta 2$ (simile alla vareniclina), risulta promettente e può essere indicato (Bittoun, 2021; Coe et al., 2005).

Si suggerisce pertanto anche la possibilità di utilizzare questi altri due trattamenti farmacologici (citisina o bupropione), esaminando caso per caso, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del paziente.

Infine, sono necessari studi controllati randomizzati con follow-up di almeno 6 mesi, sull'efficacia e sicurezza di vareniclina, NRT e bupropione in persone che vogliono smettere di utilizzare tabacco riscaldato, sigaretta elettronica o altri prodotti contenenti nicotina. Si ritiene opportuno sviluppare nuovi studi che affrontino la dipendenza da altre componenti (es. gli aromi), ma anche la necessità di valutare in maniera opportuna il grado di assorbimento della nicotina, così variabile in questi nuovi prodotti, da poter condizionare la risposta al trattamento farmacologico con NRT o altro.

Bibliografia

Adams ZW, Kwon E, Aalsma MC, Zapolski TCB, Dir A, Hulvershorn LA. Treatment of Adolescent e-Cigarette Use: Limitations of Existing Nicotine Use Disorder Treatment and Future Directions for e-Cigarette Use Cessation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):14-16.

Barkat SS, Tellier SM, Eloma AS. Varenicline for cessation from nicotine-containing electronic cigarettes. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Nov 13;76(23):1894-1895.

Bittoun R. Managing vaping cessation: A monograph for Counselling adult and adolescent vapers. 2021. ResearchOnline@Avondale. Disponibile da: https://research.avondale.edu.au/oer_materials/1/ (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.

Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 9;2016(5):CD006103.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacological Interventions for Vaping Cessation. *Canadian Journal of Health Technologies* 2021;1(4). Disponibile da: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/rc1357/rc1357> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Claire R, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Berlin I, Leonardi-Bee J, Coleman T. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 4;3(3):CD010078.

Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, Sands SB, Davis TI, Lebel LA, Fox CB, Shrikhande A, Heym JH, Schaeffer E, Rollema H, Lu Y, Mansbach RS, Chambers LK, Rovetti CC, Schulz DW, Tingley FD 3rd, O'Neill BT. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005 May 19;48(10):3474-7.

Darney K, Lautz LS, Béchaux C, Wiecek W, Testai E, Amzal B, Dorne JLCM. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: Implications for the risk assessment of chemicals in food and emerging designer drugs. *Environ Int*. 2021 Nov;156:106760.

Ebbert JO, Elrashidi MY, Stead LF. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26;2015(10):CD004306.

Eum S, Sayre F, Lee AM, Stingl JC, Bishop JR. Association of CYP2B6 genetic polymorphisms with bupropion and hydroxybupropion exposure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2022 Jan;42(1):34-44.

Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Dec;49(12):799-816.

Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N, Aveyard P, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 17;11(11):CD003289.

Greenhalgh, EM. 18B.13: Cessation interventions for e-cigarette users. In Greenhalgh, EM, Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. *Tobacco in Australia: Facts and issues.* Melbourne: Cancer Council Victoria; 2021. Disponibile da: <https://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-18-harm-reduction/indepth-18b-e-cigarettes/18b13-cessation-interventions-for-e-cigarette-users> (ultimo accesso 7 febbraio 2023)

Hadland SE, Chadi N. Through the Haze: What Clinicians Can Do to Address Youth Vaping. *J Adolesc Health.* 2020 Jan;66(1):10-14.

Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 31;5(5):CD000146.

Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jul;102(1):37-44.

Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 22;4(4):CD000031.

Rosen JB, Mallory GB, Hgoppin GB. Management of smoking and vaping cessation in adolescents. Last updated 01 November 2021. Disponibile da: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-smoking-and-vaping-cessation-in-adolescents> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Sager JE, Tripathy S, Price LS, Nath A, Chang J, Stephenson-Famy A, Isoherranen N. In vitro to in vivo extrapolation of the complex drug-drug interaction of bupropion and its metabolites with CYP2D6; simultaneous reversible inhibition and CYP2D6 downregulation. *Biochem Pharmacol.* 2017 Jan 1;123:85-96.

Sahr M, Kelsh S, Blower N, Sohn M. Pilot Study of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) Cessation Methods. *Pharmacy (Basel).* 2021 Jan 14;9(1):21.

Silver B, Ripley-Moffitt C, Greyber J, Goldstein AO. Successful use of nicotine replacement therapy to quit e-cigarettes: lack of treatment protocol highlights need for guidelines. *Clin Case Rep.* 2016 Mar 11;4(4):409-11.

Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction.* 2019 Nov;114(11):1951-1969.

van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 20;2016(8):CD010744.

WHO. How to quit e-cigarettes? WHO; 2021. Disponibile da: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/how-to-quit-e-cigarettes> (ultimo accesso 7 febbraio 2021)

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?

Introduzione al quesito

Di recente, sono stati condotti diversi studi clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia della combinazione di varie terapie farmacologiche per la cessazione dal fumo. La terapia di combinazione comporta principalmente la somministrazione congiunta di NRT con vareniclina, bupropione o nortriptilina, in particolare per i forti fumatori (Vogeler et al., 2016; ENSP, 2018). Tuttavia, i risultati degli studi sono piuttosto eterogenei. Ulteriori ricerche sono necessarie per sostenere l'efficacia di questo approccio come pratica standard.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di cinque RS di RCT di cui 3 sono state escluse perché non pertinenti. Due RS (Howes et al., 2020; Chang et al., 2015) sono state incluse. La qualità metodologica delle RS valutata con la checklist AMSTAR è risultata essere alta per Howes et al., 2020 e moderata per Chang et al., 2015.

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari - Monoterapia vs farmacoterapia combinata consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

Gli interventi farmacologici valutati dalle RS nella popolazione generale sono stati:

- confronto: bupropione+vareniclina rispetto a vareniclina nella popolazione generale (Howes et al., 2020);
- confronto bupropione + NRT vs NRT (Howes et al., 2020);
- confronto vareniclina+NRT rispetto a vareniclina (Chang et al., 2015).

Gli esiti considerati sono stati:

- astinenza da fumo;
- qualsiasi evento avverso;
- eventi avversi gravi;
- dropout dovuti al trattamento;

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari – Farmacoterapia combinata.

Per il confronto tra farmaci e per gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari – Monoterapia vs farmacoterapia combinata.

Non è stato possibile condurre analisi di sottogruppo di popolazione.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari – Monoterapia vs farmacoterapia combinata.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato le raccomandazioni che seguono.

Raccomandazione

Vareniclina vs Vareniclina + NRT

Nei fumatori 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 nicotinic $\alpha 4\beta 2$ 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 (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 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 singolo 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'espirsto, 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 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, 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 fumatori 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 (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 forti fumatori (≥ 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 singolo 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'espirato, 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 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 fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco, fumatori con ripetuti tentativi falliti di cessazione del fumo assistita farmacologicamente, 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 fumatori 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 popolazioni (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 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 fumatori con elevata dipendenza fisica da tabacco, fumatori con ripetuti tentativi falliti di cessazione del fumo assistita farmacologicamente, 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 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 paziente.

Il razionale si basa sulla seguente letteratura:

- un report di caso clinico sul trattamento di un consumatore di sigaretta elettronica con NRT e supporto comportamentale (Silver et al., 2016);
- un report di caso clinico sul trattamento di un consumatore di sigaretta elettronica con vareniclina e supporto comportamentale (Barkat et al., 2019);
- uno studio pilota per la cessazione di sigaretta elettronica attraverso NRT con supporto comportamentale o graduale diminuzione del contenuto di nicotina con supporto comportamentale (Sahr et al., 2021);
- una revisione sistematica sulla cessazione del tabacco no da fumo che suggerisce l'utilizzo di vareniclina, NRT e interventi comportamentali (Ebbert et al., 2015);
- una sintesi della letteratura sulla gestione e il trattamento per la cessazione da sigaretta elettronica negli adolescenti (Rosen et al., 2021);
- un rapporto dell'Agenzia canadese per i farmaci e le tecnologie per la salute (CADTH), che suggerisce come sia "ragionevole gestire la cessazione della sigaretta elettronica in un modo simile alla cessazione del fumo di sigaretta tradizionale" (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021);
- una monografia dell'università di Avondale (Australia) con strategie e risorse per valutare e assistere nella cessazione gli utilizzatori (sia adolescenti che adulti) di sigaretta elettronica con

nicotina. Le terapie consigliate oltre al supporto comportamentale, includono farmaci (o loro combinazioni) quali NRT, Vareniclina, Bupropione, e Citisina come farmaco promettente (Bittoun, 2021);

- un Commentary che fornisce una guida clinica preliminare su come affrontare la dipendenza da sigaretta elettronica nei giovani con un focus specifico su screening e valutazione, counselling e farmacoterapia con NRT. Per quanto riguarda bupropione e vareniclina, i dati sull'efficacia sulla cessazione della e-cig sono attualmente sconosciuti, ma potrebbero essere considerati in combinazione con interventi comportamentali come parte di un piano completo di cessazione della sigaretta elettronica (Hadland et al., 2020);
- le Raccomandazioni del Cancer Council Victoria sugli interventi di cessazione per gli utilizzatori di sigarette elettroniche e i consumatori duali (uso combinato di sigarette e di tabacco tradizionali e sigarette elettroniche) che includono counselling e farmacoterapia (NRT e vareniclina) (Greenhalgh, 2021);
- le Indicazioni dell'OMS su come smettere di utilizzare sigarette elettroniche usando gli strumenti già esistenti per smettere di fumare quali i programmi di messaggi di testo e i trattamenti specifici per smettere di fumare (WHO, 2021).

In generale, tali fonti riferiscono che i trattamenti efficaci (sia farmacologici che comportamentali) per trattare la dipendenza da nicotina nei fumatori di sigarette tradizionali, dovrebbero essere validi anche per tutte le altre tipologie di consumatori di prodotti contenenti nicotina.

Relativamente ai trattamenti farmacologici, il razionale è costituito dal fatto che la sostanza capace di indurre dipendenza, sia nel tabacco che nei suoi derivati, è la nicotina. La cessazione dell'uso dei vari prodotti che contengono questo principio attivo deve fare dunque riferimento a farmaci capaci di agire sui recettori nicotinici, come già succede per l'uso di sigarette tradizionali. La NRT e la vareniclina, vista la specificità di azione sui recettori nicotinici in generale e sui recettori $\alpha 4\beta 2$ (vareniclina) rispondono a queste condizioni.

Inoltre, mentre per NRT e vareniclina esistono alcuni studi, tra cui una revisione sistematica per il trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo e due casi clinici di trattamento della dipendenza da sigaretta elettronica con NRT o Vareniclina, che ne riportano esplicitamente l'efficacia; per il Bupropione il suggerimento d'uso si basa soprattutto su un approccio intuitivo, indicando che trattamenti efficaci per smettere di fumare, potrebbero essere applicati anche alla cessazione della sigaretta elettronica (o altro prodotto contenente nicotina) (Hadland et al., 2020; Adams et al., 202; Bittoun, 2021).

Anche l'utilizzo della citisina, agonista parziale del recettore $\alpha 4\beta 2$ (simile alla Vareniclina), risulta promettente e può essere indicato (Bittoun, 2021; Coe et al., 2005).

Si suggerisce pertanto anche la possibilità di utilizzare questi altri due trattamenti farmacologici (citisina o bupropione), esaminando caso per caso, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del paziente.

Infine, sono necessari studi controllati randomizzati con follow-up di almeno 6 mesi, sull'efficacia e sicurezza di vareniclina, NRT e bupropione in persone che vogliono smettere di utilizzare tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, sigaretta elettronica o altri prodotti contenenti nicotina. Si ritiene opportuno sviluppare nuovi studi che affrontino la dipendenza da altre

componenti (es. gli aromi), ma anche la necessità di valutare in maniera opportuna il grado di assorbimento della nicotina, così variabile in questi nuovi prodotti, da poter condizionare la risposta al trattamento farmacologico con NRT o altro trattamento.

Bibliografia

Adams ZW, Kwon E, Aalsma MC, Zapolski TCB, Dir A, Hulvershorn LA. Treatment of Adolescent e-Cigarette Use: Limitations of Existing Nicotine Use Disorder Treatment and Future Directions for e-Cigarette Use Cessation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):14-16.

Barkat SS, Tellier SM, Eloma AS. Varenicline for cessation from nicotine-containing electronic cigarettes. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Nov 13;76(23):1894-1895.

Bittoun R. Managing vaping cessation: A monograph for counselling adult and adolescent vapers. 2021. *ResearchOnline@Avondale*. https://research.avondale.edu.au/oer_materials/1/

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacological Interventions for Vaping Cessation. *Canadian Journal of Health Technologies* 2021;1(4). Disponibile da: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/rc1357/rc1357> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Chang PH, Chiang CH, Ho WC, Wu PZ, Tsai JS, Guo FR. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2015 Jul 22;15:689.

Darney K, Lautz LS, Béchaux C, Wiecek W, Testai E, Amzal B, Dorne JLCM. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: Implications for the risk assessment of chemicals in food and emerging designer drugs. *Environ Int*. 2021 Nov;156:106760.

Ebbert JO, Elrashidi MY, Stead LF. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26;2015(10):CD004306.

Eum S, Sayre F, Lee AM, Stingl JC, Bishop JR. Association of CYP2B6 genetic polymorphisms with bupropion and hydroxybupropion exposure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2022 Jan;42(1):34-44.

European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP). Linee guida per il trattamento della dipendenza da tabacco. Edizione italiana; 2020. Disponibile da: http://ensp.network/wp-content/uploads/2020/10/guidelines_2020_italian_forprint.pdf (ultimo accesso 17 febbraio 2023).

Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Dec;49(12):799-816.

Greenhalgh, EM. 18B.13: Cessation interventions for e-cigarette users. In Greenhalgh, EM, Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. *Tobacco in Australia: Facts and issues*. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2021. Disponibile da: <https://www.tobaccoinustralia.org.au/chapter-18-harm-reduction/indepth-18b-e-cigarettes/18b13-cessation-interventions-for-e-cigarette-users> (ultimo accesso 7 febbraio 2023)

Hadland SE, Chadi N. Through the Haze: What Clinicians Can Do to Address Youth Vaping. *J Adolesc Health*. 2020 Jan;66(1):10-14.

Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC. Clinical

pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jul;102(1):37-44.

Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 22;4(4):CD000031.

Rosen JB, Mallory GB, Hgoppin GB. Management of smoking and vaping cessation in adolescents. Last updated 01 November 2021. Disponibile da: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-smoking-and-vaping-cessation-in-adolescents> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Sager JE, Tripathy S, Price LS, Nath A, Chang J, Stephenson-Famy A, Isoherranen N. In vitro to in vivo extrapolation of the complex drug-drug interaction of bupropion and its metabolites with CYP2D6; simultaneous reversible inhibition and CYP2D6 downregulation. *Biochem Pharmacol.* 2017 Jan 1;123:85-96.

Sahr M, Kelsh S, Blower N, Sohn M. Pilot Study of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) Cessation Methods. *Pharmacy (Basel).* 2021 Jan 14;9(1):21.

Silver B, Ripley-Moffitt C, Greyber J, Goldstein AO. Successful use of nicotine replacement therapy to quit e-cigarettes: lack of treatment protocol highlights need for guidelines. *Clin Case Rep.* 2016 Mar 11;4(4):409-11.

Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction.* 2019 Nov;114(11):1951-1969.

Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ruppert AM, de Chazeron I, Jaafari N. Combinaisons des traitements pharmacologiques au cours du sevrage tabagique. *Revue systématique [Combinations of pharmacological treatments in smoking cessation. A systematic review]. Rev Mal Respir.* 2021 Sep;38(7):706-720.

Vogeler T, McClain C, Evoy K.E. Combination bupropion SR and varenicline for smoking cessation: a systematic review 2016. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2016; 42:2, 129-139.

WHO. How to quit e-cigarettes? WHO; 2021. Disponibile da: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/how-to-quit-e-cigarettes> (ultimo accesso 7 febbraio 2021)

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?

Introduzione al quesito

Le sigarette elettroniche sono dispositivi che generano vapore inalabile prodotto dal riscaldamento di liquidi contenenti glicole propilenico, glicerina vegetali e aromi. Questi possono inoltre contenere o meno nicotina. Immesse sul mercato come strumento potenzialmente utile ad aiutare i fumatori nella cessazione del fumo, il loro uso si è successivamente esteso anche ai non fumatori, diventando molto popolare soprattutto tra i giovani.

Attualmente in Italia gli utilizzatori di sigaretta elettronica (abituali e occasionali) sono il 2,4% della popolazione, ovvero circa 1.200.000 persone (Palmi et al., 2022). Tra questi, gli utilizzatori duali sono l'81,9%, ovvero coloro che fanno un uso combinato di sigaretta tradizionale con sigaretta elettronica, mentre coloro che non sono mai stati fumatori e che utilizzano la sigaretta elettronica sono il 5,1%.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 17 RS di studi RCT di cui 16 sono state escluse perché non pertinenti. Una RS è stata inclusa (Hartmann-Boyce et al., 2021). La qualità metodologica della RS valutata con la checklist AMSTAR è risultata essere alta. Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari – e-cig consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

La revisione ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei seguenti trattamenti:

- sigaretta elettronica con nicotina vs NRT;
- sigaretta elettronica senza nicotina vs NRT;
- sigaretta elettronica con nicotina vs vareniclina;
- sigaretta elettronica con nicotina vs sigaretta elettronica senza nicotina;
- sigaretta elettronica con nicotina vs supporto comportamentale/nessun supporto;
- sigaretta elettronica senza nicotina vs supporto comportamentale/nessun supporto.

Gli interventi erano riferiti alla popolazione di fumatori di sigaretta di tabacco tradizionale. Solo due studi hanno arruolato sia consumatori di sigarette tradizionali che sigarette elettroniche.

Gli esiti considerati sono stati:

- Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi);
- Cessazione dell'utilizzo del device/NRT a più di 6 mesi;
- Numero di persone con qualsiasi evento avverso;
- Numero di persone con eventi avversi gravi.

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari – e-cig.

Per il confronto tra farmaci e per gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari – e-cig.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari – e-cig.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato le raccomandazioni che seguono.

Raccomandazione

Sigaretta elettronica con nicotina vs NRT

Nei 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 specifichino 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 devices) assunta dal 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 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 devices) assunta dal 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 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 devices) assunta dal 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 consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina che hanno scelto di seguire un trattamento per la cessazione, identificando questa come una priorità per la 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.

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 consumatori di prodotti del tabacco e di prodotti contenenti nicotina 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 consumatori di tabacco e di prodotti contenenti nicotina 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

Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews 2021;9:CD010216.

Palmi I., Mortali C., Solimini R., Mortali G., Pacifici R., Mastrobattista L. Il rapporto nazionale sul tabagismo 2022. *Tabaccologia* 2022; 2: 10-14.

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)?

Introduzione al quesito

La componente psicologica riveste un ruolo fondamentale nel sostenere la dipendenza da fumo di tabacco e nicotina. Per questo, il supporto comportamentale e motivazionale sono interventi determinanti per favorire la cessazione, così come la terapia farmacologica che mette a disposizione diversi principi attivi (sostituti nicotinici, NRT, bupropione, nortriptilina, vareniclina, citistina) che hanno mostrato efficacia nel sostenere la cessazione.

Gli interventi di supporto comportamentale sono vari ed includono materiali scritti contenenti consigli per smettere, programmi di terapia di gruppo in più sessioni o sessioni di counselling individuale in presenza o per telefono. Fornire solo materiale standard di auto-aiuto sembra essere poco efficace, ma ci sono prove di efficacia rispetto alla fornitura di materiale di auto-aiuto personalizzato o all'offerta di counselling (Lancaster et al., 2005; Hartmann-Boyce et al., 2014). Il counselling fornisce supporto per indurre la motivazione a smettere, il problem solving e migliorare le abilità di coping (Ortendahl et al., 2008; Ortendahl et al., 2009; Ortendahl et al., 2010).

La NRT, la vareniclina, il bupropione, la citistina e la nortriptilina aumentano il successo a lungo termine dei tentativi di smettere (Cahill et al., 2013). Molte linee guida di pratica clinica raccomandano che gli operatori sanitari offrano alle persone che sono disposte a fare un tentativo di smettere entrambe le classi di intervento sulla base del fatto che possono avere un effetto additivo o addirittura moltiplicativo. Questo approccio presuppone che i due tipi di trattamento abbiano modalità d'azione complementari e che possano migliorare in modo indipendente le possibilità di mantenere l'astinenza a lungo termine.

I risultati di alcune revisioni (Fiore et al., 2008; Stead et al., 2015) supportano l'uso della terapia combinata farmacologica e comportamentale, ma non forniscono una stima diretta della dimensione del beneficio che ci si può aspettare dalla combinazione dei due tipi di trattamento.

Letteratura valutata

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 18 RS di RCT di cui 11 sono state escluse perché non pertinenti. Sette RS sono state incluse (Hartmann-Boyce et al., 2018; Hartmann-Boyce et al., 2019; Hollands et al., 2019; Lightfoot et al., 2020; Livingstone-Banks 2019; Secades-Villa et al., 2017; Stead et al., 2016) ed utilizzate come fonti di studi data l'eterogeneità degli interventi psicologici/comportamentali; da queste sono stati selezionati solo gli studi RCT che riportavano come intervento la combinazione di counselling e farmacoterapia come previsto dai criteri di inclusione del quesito.

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari - Farmaci+Counselling consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG:

Gli interventi erano riferiti alla popolazione generale, a pazienti ospedalizzati, a pazienti con comorbidità e problemi di salute mentale.

Gli studi selezionati dalle RS includevano i seguenti confronti:

1. associazione "Counselling" più trattamento farmacologico vs solo "Counselling";
2. associazione "Counselling" più trattamento farmacologico vs solo trattamento farmacologico.

I farmaci utilizzati in combinazione con il "Counselling" erano: NRT, bupropione, nortriptilina e vareniclina.

Gli esiti considerati sono stati:

- Numero di persone astinenti al follow-up (uguale o superiore a 6 mesi);
- qualsiasi evento avverso;
- eventi avversi gravi;
- dropout.

Una sintesi delle caratteristiche generali degli studi è riportata nei Materiali Supplementari - farmaci+Counselling.

Per il confronto tra farmaci e per gli esiti considerati critici dal Panel, sono state elaborate sintesi statistiche (metanalisi) e tabelle GRADE delle evidenze riportate nell'EtD nei Materiali Supplementari - Farmaci+Counselling.

I risultati della ricerca della letteratura per l'identificazione di studi relativi ai valori e preferenze, accettabilità e fattibilità dell'intervento proposto, impatto sull'equità, uso delle risorse sono stati sintetizzati e riportati nell'EtD disponibile nei Materiali Supplementari - Farmaci+Counselling.

Sulla base dei giudizi espressi nell'EtD, il Panel ha formulato le raccomandazioni che seguono.

Raccomandazione

Trattamento farmacologico + counselling vs solo counselling

Nei fumatori 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 pazienti psichiatrici per quanto riguarda gli effetti desiderabili (tassi di astinenza al follow-up > 6 mesi) e molto bassa nei pazienti 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 pazienti 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 consumatori di varie tipologie di prodotti contenenti tabacco o nicotina, inclusi i duali o anche utilizzatori di più prodotti contemporaneamente, considerando lo scenario futuro che sarà caratterizzato da una diversificazione 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 fumatori 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 pazienti 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 pazienti 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 dagli operatori, 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 consumatori di varie tipologie di prodotti contenenti tabacco o nicotina, inclusi i duali o anche utilizzatori di più prodotti contemporaneamente, considerando lo scenario futuro che sarà caratterizzato da una diversificazione 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 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 paziente.

Il razionale si basa sulla seguente letteratura:

- un report di caso clinico sul trattamento di un consumatore di sigaretta elettronica con NRT e supporto comportamentale (Silver et al., 2016);
- un report di caso clinico sul trattamento di un consumatore di sigaretta elettronica con vareniclina e supporto comportamentale (Barkat et al., 2019);
- uno studio pilota per la cessazione di sigaretta elettronica attraverso NRT con supporto comportamentale o graduale diminuzione del contenuto di nicotina con supporto comportamentale (Sahr et al., 2021);
- una revisione sistematica sulla cessazione del tabacco no da fumo che suggerisce l'utilizzo di vareniclina, NRT e interventi comportamentali (Ebbert et al., 2015).;
- una sintesi della letteratura sulla gestione e il trattamento per la cessazione da sigaretta elettronica negli adolescenti (Rosen et al., 2021);
- un rapporto dell'Agenzia canadese per i farmaci e le tecnologie per la salute (CADTH), che suggerisce come sia "ragionevole gestire la cessazione della sigaretta elettronica in un modo simile alla cessazione del fumo" (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021);
- un Commentary che fornisce una guida clinica preliminare su come affrontare la dipendenza da sigaretta elettronica nei giovani con un focus specifico su screening e valutazione, Counselling e farmacoterapia con NRT. Per quanto riguarda bupropione e vareniclina, i dati sull'efficacia sulla cessazione della e-cig sono attualmente sconosciuti, ma potrebbero essere considerati in combinazione con interventi comportamentali come parte di un piano completo di cessazione della sigaretta elettronica (Hadland et al., 2020);
- le Raccomandazioni del Cancer Council Victoria sugli interventi di cessazione per gli utilizzatori di sigarette elettroniche e i consumatori duali (uso combinato di sigarette e di tabacco tradizionali e sigarette elettroniche) che includono counselling e farmacoterapia (NRT e vareniclina) (Greenhalgh, 2021);
- una monografia dell'università di Avondale (Australia) con strategie e risorse per valutare e assistere nella cessazione gli utilizzatori (sia adolescenti che adulti) di sigaretta elettronica con nicotina. Le terapie consigliate oltre al supporto comportamentale, includono farmaci quali NRT, vareniclina, bupropione, e citisina come farmaco promettente (Bittoun, 2021);
- una prospettiva clinica che suggerisce che "un approccio intuitivo" al trattamento dipendenza da sigaretta elettronica negli adolescenti sarebbe quello di applicare gli interventi efficaci per la cessazione del tabacco (interventi farmacologici come NRT, bupropione e vareniclina), la terapia cognitivo-comportamentale e gli interventi digitali (Adams et al., 2021).

In generale, tali fonti riferiscono che i trattamenti efficaci (sia farmacologici che comportamentali) per trattare la dipendenza da nicotina nei fumatori di sigarette tradizionali, dovrebbero essere validi anche per tutte le altre tipologie di consumatori di prodotti contenenti nicotina.

Relativamente ai trattamenti farmacologici, il razionale è costituito dal fatto che la sostanza capace di indurre dipendenza, sia nel tabacco che nei suoi derivati, è la nicotina. La cessazione dell'uso dei vari prodotti che contengono questo principio attivo deve fare dunque riferimento a farmaci capaci di agire sui recettori nicotinici, come già succede per l'uso di sigarette

tradizionali. La NRT e la vareniclina, vista la specificità di azione sui recettori nicotinici in generale e sui recettori $\alpha 4\beta 2$ (vareniclina) rispondono a queste condizioni.

Inoltre, mentre per NRT e vareniclina esistono alcuni studi, tra cui una revisione sistematica per il trattamento della dipendenza da tabacco non da fumo e due casi clinici di trattamento della dipendenza da sigaretta elettronica con NRT o vareniclina, che ne riportano esplicitamente l'efficacia; per il Bupropione il suggerimento d'uso si basa soprattutto su un approccio intuitivo, indicando che trattamenti efficaci per smettere di fumare, potrebbero essere applicati anche alla cessazione della sigaretta elettronica (o altro prodotto contenente nicotina) (Hadland et al., 2020; Adams et al., 2021; Bittoun, 2021).

Anche l'utilizzo della citisina, agonista parziale del recettore $\alpha 4\beta 2$ (simile alla vareniclina), risulta promettente e può essere indicato (Bittoun, 2021; Coe et al., 2005).

Si suggerisce pertanto anche la possibilità di utilizzare questi altri due trattamenti farmacologici (citisina o bupropione), esaminando caso per caso, tenendo conto delle caratteristiche cliniche e delle scelte del paziente.

Infine, sono necessari studi controllati randomizzati con follow-up di almeno 6 mesi, sull'efficacia e sicurezza di vareniclina, citisina, NRT e bupropione in persone che vogliono smettere di utilizzare tabacco riscaldato, tabacco non da fumo, sigaretta elettronica o altri prodotti contenenti nicotina. Infine, sono necessari studi controllati randomizzati con follow-up di almeno 6 mesi, sull'efficacia e sicurezza di vareniclina, NRT e bupropione in persone che vogliono smettere di utilizzare tabacco riscaldato, sigaretta elettronica o altri prodotti contenenti nicotina. Si ritiene opportuno sviluppare nuovi studi che affrontino la dipendenza da altre componenti (per esempio gli aromi), ma anche la necessità di valutare in maniera opportuna il grado di assorbimento della nicotina, così variabile in questi nuovi prodotti, da poter condizionare la risposta al trattamento farmacologico con NRT o altro trattamento.

Bibliografia

Adams ZW, Kwon E, Aalsma MC, Zapolski TCB, Dir A, Hulvershorn LA. Treatment of Adolescent e-Cigarette Use: Limitations of Existing Nicotine Use Disorder Treatment and Future Directions for e-Cigarette Use Cessation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jan;60(1):14-16.

Barkat SS, Tellier SM, Eloma AS. Varenicline for cessation from nicotine-containing electronic cigarettes. *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Nov 13;76(23):1894-1895.

Bittoun R. Managing vaping cessation: A monograph for Counselling adult and adolescent vapers. 2021. ResearchOnline@Avondale. Disponibile da: https://research.avondale.edu.au/oer_materials/1/ (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD009329.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacological Interventions for Vaping Cessation. *Canadian Journal of Health Technologies* 2021;1(4). Disponibile da: <https://www.canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/download/rc1357/rc1357> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, Sands SB, Davis TI, Lebel LA, Fox CB, Shrikhande A, Heym JH, Schaeffer E, Rollema H, Lu Y, Mansbach RS, Chambers LK, Rovetti CC, Schulz DW, Tingley FD 3rd, O'Neill BT. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005 May 19;48(10):3474-7.

Ebbert JO, Elrashidi MY, Stead LF. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 26;2015(10):CD004306.

Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. AHRQ publication No. 00-0032. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services. Public Health Services, May 2008.

Greenhalgh, EM. 18B.13: Cessation interventions for e-cigarette users. In Greenhalgh, EM, Scollo, MM and Winstanley, MH [editors]. *Tobacco in Australia: Facts and issues*. Melbourne: Cancer Council Victoria; 2021. Disponibile da: <https://www.tobaccoinustralia.org.au/chapter-18-harm-reduction/indepth-18b-e-cigarettes/18b13-cessation-interventions-for-e-cigarette-users> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).

Hadland SE, Chadi N. Through the Haze: What Clinicians Can Do to Address Youth Vaping. *J Adolesc Health*. 2020 Jan;66(1):10-14.

Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 3;(6):CD001118. doi: 10.1002/14651858.CD001118.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 09;1:CD001118..

Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 31;5(5):CD000146.

- Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun 5;6(6):CD009670.
- Hollands GJ, Naughton F, Farley A, Lindson N, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Aug 16;8(8):CD009164.
- Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural Counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 31;3(3):CD001292.
- Lightfoot K, Panagiotaki G, Nobes G. Effectiveness of psychological interventions for smoking cessation in adults with mental health problems: A systematic review. *British journal of health psychology*. 2020;25(3):615-38.
- Livingstone-Banks J, Norris E, Hartmann-Boyce J, West R, Jarvis M, Chubb E, Hajek P. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 28;2019(10):CD003999.
- Ortendahl M, Nasman P. Use of coping techniques as a predictor of lapse when quitting smoking among pregnant and non-pregnant women. *American Journal on Addictions* 2007;16(3):238-43.
- Ortendahl M. Coping mechanisms actually and hypothetically used by pregnant and non-pregnant women in quitting smoking. *Journal of Addictive Diseases* 2008;27(4):61-8.
- Ortendahl M, Uttermalm A, Simonsson B, Nasman P, Wallsten T. Estimated time for occurrence of smoking-related consequences among pregnant and non-pregnant women. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2009;6(5):1665-75
- Rosen JB, Mallory GB, Hgoppin GB. Management of smoking and vaping cessation in adolescents. Last updated 01 November 2021. Disponibile da: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-smoking-and-vaping-cessation-in-adolescents> (ultimo accesso 7 febbraio 2023).
- Sahr M, Kelsh S, Blower N, Sohn M. Pilot Study of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) Cessation Methods. *Pharmacy (Basel)*. 2021 Jan 14;9(1):21.
- Secades-Villa R, Gonzalez-Roz A, Garcia-Perez A, Becona E. Psychological, pharmacological, and combined smoking cessation interventions for smokers with current depression: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2017;12(12):e0188849.
- Silver B, Ripley-Moffitt C, Greyber J, Goldstein AO. Successful use of nicotine replacement therapy to quit e-cigarettes: lack of treatment protocol highlights need for guidelines. *Clin Case Rep*. 2016 Mar 11;4(4):409-11.
- Sorveglianza PASSI. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/SmettereFumo>. (ultimo accesso 08/06/2021).
- Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 12;(10):CD009670.
- Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 24;3(3):CD008286.

FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO

Quesito: Nel trattamento della dipendenza tabacco e da nicotina è più efficace una formazione specifica (universitaria e post-universitaria) dei MMG e degli altri professionisti della salute rispetto all'attuale informazione generica sul tabagismo che si riceve nei corsi di laurea infermieristica, di medicina o psicologia?

Introduzione al quesito

La formazione nell'ambito del trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina è un problema molto importante perché non esiste in Italia una formazione specifica in ambito universitario e post-universitario, mentre questa dovrebbe essere inclusa obbligatoriamente nella formazione del personale sanitario.

Letteratura valutata

La ricerca della letteratura non ha portato all'identificazione di studi randomizzati controllati sull'efficacia di interventi di specifici percorsi formativi universitari o post universitari rispetto all'informazione standard offerta al personale sanitario.

Il processo di selezione per l'identificazione degli studi e gli studi esclusi sono riportati nei Materiali Supplementari - Formazione consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG:

Tuttavia, sono state reperite delle prove indirette, di seguito descritte narrativamente, che costituiscono il razionale delle Indicazioni di Buona Pratica Clinica o Good Practice Statement (GPS) che il panel di esperti ha ritenuto opportuno formulare.

Indicazioni di buona pratica clinica

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

Il razionale è costituito dalla seguente letteratura:

- una survey condotta a livello internazionale che ha coinvolto, nel periodo 2005-2011, studenti in medicina, farmacia e scienze infermieristiche provenienti da 70 paesi. Lo studio ha indagato la prevalenza di uso di tabacco tra gli studenti delle diverse professioni sanitarie e ha descritto la

loro percezione sull'importanza di corsi specifici sugli interventi per smettere di fumare. I risultati mostrano che la proporzione di studenti che dichiara di aver ricevuto un training sul tabagismo è tra il 9,2% e il 36,9%. Più dell'80% degli studenti intervistati ritiene che i professionisti sanitari debbano ricevere uno specifico training sugli interventi per la cessazione (Sreeramareddy et al., 2018);

- uno studio osservazionale prospettico condotto in Italia con lo scopo di valutare se l'erogazione di un corso online, rivolto a studenti di medicina (n=324), poteva aumentare le conoscenze sulla dipendenza da nicotina e i trattamenti disponibili per smettere di fumare. Il corso online consisteva di due parti, una prima parte includeva 6 moduli che trattavano la storia del tabacco, l'epidemiologia della dipendenza da fumo in Italia, nozioni di tossicologia e dipendenza da nicotina, craving e astinenza, altre esposizioni da tabacco. La seconda parte includeva 5 moduli sulle linee guida cliniche, le terapie farmacologiche per smettere di fumare e il ruolo dei medici nella cessazione da fumo. Lo studio ha mostrato un incremento significativo nella conoscenza sulla dipendenza da nicotina dopo l'erogazione di entrambi i moduli. Anche la prevalenza di studenti che hanno espresso una preferenza per un'università "smoke-free" è aumentata dopo il corso online. (Grassi et al., 2019);

- uno studio cross-sectional ha valutato la pratica corrente e le barriere percepite da parte dei professionisti sanitari nell'erogazione di trattamenti per la cessazione da fumo. Lo studio ha coinvolto 444 professionisti sanitari, provenienti da 15 paesi europei, che hanno partecipato ad un corso di formazione online, EPACTT-Plus (European Network for Smoking Prevention's Accredited Curriculum on Tobacco Treatment-Plus) per aumentare le conoscenze, modificare i comportamenti e le attitudini, aumentare l'autoefficacia e la disponibilità ad erogare trattamenti per smettere di fumare. Tra i partecipanti, il 73,4% erano donne e il 43,6% aveva un'età <30 anni. La maggioranza (68,9%) non aveva mai partecipato ad un corso di formazione specifica sul fumo. Prima del corso i partecipanti hanno riportato di aver suggerito di smettere di fumare ai loro pazienti (47,1%), di aver offerto assistenza fornendo un breve Counselling (29.5%), fornito materiale informativo (18.2%), prescritto farmaci (10,1%) o discusso il tipo di farmacoterapia (17.5%). Tra le barriere percepite dai professionisti nell'erogazione dei trattamenti, la mancata aderenza da parte dei pazienti, una formazione specifica sul fumo e il tempo da dedicare sono state quelle maggiormente riportate dai professionisti sanitari (Girvalaki et al., 2020a);

- un secondo studio sperimentale pre-post condotto sempre da Girvalaki (Girvalaki et al., 2020b) ha valutato l'efficacia di un corso di formazione online, EPACTT-Plus (European Network for Smoking Prevention's Accredited Curriculum on Tobacco Treatment-Plus) per aumentare le conoscenze, modificare i comportamenti e le attitudini, aumentare l'autoefficacia e la disponibilità ad erogare trattamenti per smettere di fumare. Il programma include 5 moduli, casi studio e contenuti interattivi. Nel periodo dicembre 2018-luglio 2019, lo studio ha arruolato 444 professionisti sanitari, provenienti da 15 paesi europei, la maggioranza erano donne (73,4%), con un'età <30 anni (43,6%). I risultati dello studio mostrano un cambiamento significativo delle conoscenze, dopo il corso, per tutti i moduli, ad eccezione di uno. In particolare è stato riportato un aumento significativo delle conoscenze sulla farmacoterapia, soprattutto sulla sicurezza dell'NRT e della vareniclina. Per quanto riguarda i comportamenti, le attitudini, l'autoefficacia e la disponibilità ad erogare trattamenti per smettere di fumare, lo studio riporta dei cambiamenti nella maggioranza delle aree indagate. Un aumento significativo è stato riportato tra il pre-post

nell'auto-efficacia dei professionisti a supportare i loro pazienti nei tentativi di smettere di fumare;

- uno studio italiano, pre-post, ha coinvolto 36 infermieri, studenti in un corso post-laurea, per valutare l'efficacia di un modulo sul tabagismo per aumentare le conoscenze sugli effetti del fumo sulla salute e i trattamenti disponibili per smettere di fumare, in particolare il modello 5A. Lo studio ha riportato un aumento nella proporzione di infermieri che utilizza il modello 5A in seguito all'erogazione del corso (Gambale et al., 2015-abstract);

- uno studio RCT (Ockene et al., 2016) ha valutato l'efficacia di un programma formativo "multi-modal tobacco treatment" (MME) rispetto ad una formazione standard per migliorare le competenze dei medici sui trattamenti per la cessazione da fumo. Lo studio ha coinvolto gli studenti di 10 Università di medicina statunitensi. Il programma MME consiste di moduli somministrati al 1° e 3° anno di università e include a) un corso online di 4 ore sull'approccio 5A, con un'enfasi su "Assist" e "Arrange" e sulle Indicazioni sulla terapia farmacologica; b) una dimostrazione basata sui giochi di ruolo; c) una sessione di tirocinio durante il terzo anno per rinforzare le competenze sul fumo acquisite in precedenza. L'esito primario è stato la prestazione ad un esame strutturato che permette la valutazione di competenze/abilità specifiche sviluppate dallo studente complessivamente durante le sue esperienze di tirocinio (OSCE). Nel complesso, tra i 612 studenti arruolati, il 72,4% ha completato le tre componenti del programma MME. Il punteggio totale all'OSCE ottenuto dagli studenti assegnati al MME o alla formazione standard non ha evidenziato una differenza tra i gruppi. Tuttavia, gli studenti MME hanno ottenuto punteggi migliori in 27/33 competenze esaminate e differenze significative tra gruppi sono state osservate per 6/33 competenze. In particolare gli studenti assegnati al programma MME hanno riportato di aver avuto una maggiore propensione a offrire un intervento basato sulle 5A e Counselling sulla terapia farmacologica;

- una revisione sistematica della letteratura (Semwal et al., 2019), ha valutato l'efficacia di un intervento di formazione online rispetto ad altri interventi formativi per il miglioramento delle competenze, delle attitudini e della soddisfazione nella somministrazione di interventi per la cessazione da fumo. Obiettivo secondario era quello di valutare eventuali cambiamenti nella pratica e nei comportamenti dei professionisti sanitari. La revisione ha incluso 11 studi, tutti condotti in paesi ad alto reddito, che hanno coinvolto principalmente medici o una popolazione mista di professionisti sanitari. Gli studi, piuttosto eterogenei per quanto riguarda le modalità di somministrazione dell'intervento digitale, avevano come gruppo di controllo incontri formativi face-to face, linee guida inviate via mail, materiale da consultare. I risultati della revisione non mostrano una differenza tra i due interventi. Alcuni studi hanno evidenziato che una formazione "blended" può comportare un miglioramento nelle competenze e nella soddisfazione rispetto ad una formazione solo digitale. Altri studi hanno riportato una miglior attitudine dopo la formazione digitale rispetto ad una modalità standard. Solo uno studio ha riportato l'impatto della formazione sugli esiti clinici del paziente e i costi associati all'intervento.

Bibliografia

Gambale G, Latina R, De Nuzzo D, Girvalaki C, Cattaruzza MS. Tobacco management in the redesigned post-degree nursing academic curriculum at Sapienza University, Rome, Italy: Preliminary evaluation and results. *Tobacco Prevention & Cessation*. 2020;6(Supplement):A43.

Girvalaki C, Mechili EA, Papadakis S, Nikitara K, Demin A, Trofor A, Lila A, Harutyunyan A, Saliya A, Dimitrievska D, Lozano FR, Bakh-Turidze G, Ayesta J, Przewozniak K, Cattaruzza MS, Zdraveska M, Lovše M, Kilibarda B, Stoyka O, Behrakis P, Bizel P, Starchenko P, Spahija S, Radu-Loghin C, Vardavas CI. Current practices and perceived barriers to tobacco-treatment delivery among healthcare professionals from 15 European countries. The EPACTT Plus project. *Tob Prev Cessat*. 2020 Jan 21;6:6.

Girvalaki C, Papadakis S, Mechili EA, Nikitara K, Demin A, Trofor AC, Lila A, Harutyunyan A, Saliya A, Dimitrievska D, Lozano FR, Bakhturidze G, Ayesta J, Przewoźniak K, Cattaruzza MS, Zdraveska M, Lovše M, Kilibarda B, Stoyka O, Behrakis P, Bizel P, Starchenko P, Spahija S, Radu-Loghin C, Vardavas CI. Impact of the ENSP eLearning platform on improving knowledge, attitudes and self-efficacy for treating tobacco dependence: An assessment across 15 European countries. *Tob Induc Dis*. 2020 May 7;18:40.

Grassi MC, Sansone A, Basili S, Ferketich AK. Knowledge of nicotine dependence and treatment in clinical practice improved after an e-learning course among medical students. *Clin Ter*. 2019 Jul-Aug;170(4):e252-e257.

Ockene JK, Hayes RB, Churchill LC, Crawford SL, Jolicoeur DG, Murray DM, Shoben AB, David SP, Ferguson KJ, Huggett KN, Adams M, Okuliar CA, Gross RL, Bass PF 3rd, Greenberg RB, Leone FT, Okuyemi KS, Rudy DW, Waugh JB, Geller AC. Teaching Medical Students to Help Patients Quit Smoking: Outcomes of a 10-School Randomized Controlled Trial. *J Gen Intern Med*. 2016 Feb;31(2):172-181.

Semwal M, Whiting P, Bajpai R, Bajpai S, Kyaw BM, Tudor Car L. Digital Education for Health Professions on Smoking Cessation Management: Systematic Review by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res*. 2019 Mar 4;21(3):e13000.

Sreeramareddy CT, Ramakrishnareddy N, Rahman M, Mir IA. Prevalence of tobacco use and perceptions of student health professionals about cessation training: results from Global Health Professions Students Survey. *BMJ Open*. 2018 May 26;8(5):e017477.

MATERIALI SUPPLEMENTARI

Per ogni quesito clinico sono 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.

I Materiali Supplementari sono consultabili alla pagina dedicata sul sito del SNLG.

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.