

Dimensioni temperamentali ed effetti della terapia farmacologica sull'astensione dal fumo

Temperamental dimensions and pharmacological treatments effects on smoking cessation

Giuliano Giucastro, Annalisa Pelosi, Olimpia Pino

Riassunto

Introduzione: La ricerca sulla dipendenza da nicotina ha ottenuto risultati piuttosto limitati nell'identificare le variabili utilizzabili come indicatori per migliorare gli esiti del trattamento farmacologico della disassuefazione. La personalità è uno dei fattori considerati relativamente all'inizio, al mantenimento e alla cessazione del fumo. Lo scopo di questo articolo è analizzare i rapporti tra dimensioni temperamentali di personalità, dipendenza da nicotina (ND), numero di sigarette fumate giornalmente (CPD) e cessazione del fumo dopo trattamento comprendente *counseling* motivazionale e terapia farmacologica.

Metodi: È stata condotta un'analisi retrospettiva per valutare se le dimensioni temperamentali *Novelty Seeking* (NS), *Reward Dependence* (RD), *Harm Avoidance* (HA), *Persistence* (P) del TCI-R di Robert Cloninger e altri fattori connessi alla dipendenza da nicotina possano prevedere l'esito del trattamento rispetto alla terapia farmacologica. Un campione di 161 fumatori richiedente un intervento per la cessazione del fumo ha compilato il *Temperament and Character Inventory Revised* (TCI-R). La dipendenza da nicotina (ND) e l'uso di nicotina definito come il numero di sigarette fumate giornalmente (CPD) sono stati misurati con il Test di Fagerström (FTND). La cessazione del fumo è stata valutata a conclusione della terapia (tra le 9-12 settimane) e dopo il *follow-up* (40^{esima} settimana dal termine del trattamento) misurando il monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata.

Risultati: Le dimensioni temperamentali non predicono gli esiti mentre il numero di sigarette fumate giornalmente e la terapia farmacologica sono fattori di rilievo per il successo del trattamento.

Conclusioni: Sono necessari ulteriori studi per identificare fattori predittivi della cessazione del fumo.

Parole chiave: Dipendenza da nicotina, bupropione, vareniclina, cessazione del fumo, dimensioni temperamentali.

Abstract

Introduction: Research on nicotine addiction has achieved rather limited results in identifying useful variables as indicators of better pharmacological treatment outcomes of tobacco smoking cessation. Personality traits have been considered as one of the factors combined to smoking initiation, maintenance and cessation. This paper aims to analyze relationships between temperamental dimensions of personality, nicotine dependence (ND), number of cigarettes smoked per day (CPD), and cessation after medical treatment and motivational counseling.

Methods: A retrospective analysis was conducted to evaluate if Temperamental Dimensions such as *Novelty Seeking* (NS), *Reward Dependence* (RD), *Harm Avoidance* (HA), *Persistence* (P) (assessed using Robert Cloninger's TCI-R), and other factors linked to nicotine addiction were able to predict pharmacological treatment outcome. A sample of 161 smokers who were taking part in an ambulatory smoking cessation intervention program answered to *Temperament and Character Inventory Revised* (TCI-R). *Nicotine Dependence* (ND) and *Nicotine Use*, defined as number of cigarettes smoked per day (CPD) were measured with the *Fagerström Test for the Nicotine Dependence* (FTND). Tobacco cessation was self-reported at post treatment (9th-12th weeks) and at the follow-up (40th week after treatment interruption) and biologically confirmed through expired-air carbon monoxide (CO) test.

Results: *Temperamental dimensions do not predict outcomes while CPD and pharmacological treatment represent salient factors for abstinence.*

Conclusions: *Further research is necessary to identify predictors in smoking cessation.*

Keywords: *Nicotine Dependence, Bupropion, Varenicline, Smoke Cessation, Temperamental Dimensions.*

Introduzione

Il fumo di tabacco è un fattore di rischio per sei tra le otto principali cause che conducono a morte nel mondo [1]. Il tabacco uccide una persona ogni 6 secondi e riduce in media di 15 anni l'aspettativa di vita [2]. Recentemente l'attività di ricerca si è concentrata sugli interventi in grado di incrementare il numero di persone disposte a smettere di fumare e sui tentativi di individuare sottopopolazioni di fumatori diversamente rispondenti agli interventi. Molti studi hanno evidenziato che anche interventi brevi sono efficaci per smettere di fumare [3-6].

Nel trattamento delle dipendenze in genere è attribuita importanza significativa ai disturbi di personalità. Uno studio pubblicato sull'*American Journal of Psychiatry* ha rivelato che il 60% dei soggetti con un disturbo da uso di sostanze aveva anche un disturbo di personalità [7], altri hanno osservato che il 78% dei pazienti intervistati con diagnosi di *addiction* aveva almeno un disturbo di personalità e che il numero medio di questi disturbi era di 1,8 per singolo paziente [8]. Da queste ricerche, tuttavia, non è emerso nessun singolo profilo di personalità correlato alla dipendenza.

Per quanto concerne in particolare la relazione tra fumo di tabacco e disturbi di personalità, alcuni studi avevano già evidenziato che i fumatori manifestano percentuali più elevate di disturbi di personalità, nonostante queste percentuali siano altamente variabili (tra il 9% e il 45%) [9-13]. In uno studio piuttosto recente sulla popolazione generale [14] è emersa un'importante relazione tra disturbi di personalità e dipendenza da nicotina. Nell'indagine di Nieva e coll. (2011) [15] punteggi bassi della socialità erano predittivi di alta dipendenza da nicotina (ND) e del numero di sigarette fumate giornalmente (CPD). I

fattori predittivi per la cessazione differivano anche per genere, mentre i livelli di Impulsività predicevano la ricaduta nei maschi, nelle donne lo facevano i livelli di socialità. Ancora pochi sono, invece, gli studi che hanno considerato la relazione tra disturbi di personalità e cessazione dal fumo. Alcune ricerche si sono concentrate solamente su un solo disturbo di personalità [16] senza trovare una relazione significativa tra fumo e tentativi di smettere in fumatori con disturbo antisociale di personalità.

Molte indagini hanno tentato di associare meccanismi biologici conosciuti con i tratti o profili di personalità. L'approccio psicobiologico può rappresentare un buon punto di partenza per spiegare comportamenti addittivi quali appunto la dipendenza da nicotina [17].

Cloninger [18-19] ha proposto un modello tridimensionale di personalità basato su meccanismi adattivi neurogenetici identificando inizialmente tre dimensioni temperamentalmente geneticamente derivate, la *Novelty Seeking* (NS), la *Harm Avoidance* (HA), e la *Reward Dependence* (RD), correlate rispettivamente alla funzionalità degli assi neuroendocrini dopaminergico, serotoninergico e noradrenergico. Al TPQ (*Tridimensional Personality Questionnaire*), sviluppato originariamente per valutare il profilo tridimensionale della personalità ha fatto seguito il *Temperament and Character Inventory* (TCI) [20] che ha aggiunto una quarta dimensione temperamentale (*Persistence*) (P) e tre dimensioni del carattere (*Self-Directness*, *Cooperativeness*, *Self-Transcendence*). I profili del carattere servono a diagnosticare la presenza e gravità di un disturbo, mentre i profili temperamentalmente indicano differenti diagnosi di personalità; le dimensioni del tempera-

mento possono, essere riferite a ciascuno dei cluster che raggruppano i disturbi di personalità del DSM-5. In tal modo, bassi punteggi alla scala *Reward Dependence* suggeriscono l'appartenenza al cluster A ("Chiuso"), i punteggi alti alla scala *Novelty Seeking* sono significativi per l'appartenenza al cluster B ("Impulsivo") e i punteggi alti alla scala *Harm Avoidance* indicano un disturbo di personalità del cluster C ("Ansioso").

Il modello di Cloninger si basa solo in parte sulla ricerca psicobiologica e il TCI ha mostrato un'attendibilità molto bassa [21]. Permettendo un miglioramento nella comprensione delle variabili di personalità in pazienti con problemi di dipendenza, l'utilizzo del TCI-R ha favorito una migliore collaborazione delle persone nella pianificazione del trattamento individualizzato offrendo inoltre l'opportunità di valutare più dettagliatamente l'andamento dei programmi terapeutici e il loro esito.

Il TCI-R è stato pure utilizzato in alcuni studi per il suo valore predittivo nelle popolazioni di pazienti con dipendenza da sostanze [15,19,20,22]; alcuni studi [18-19] hanno rivelato che alti punteggi della *Novelty Seeking* erano predittivi di un uso più elevato di nicotina [23].

Attualmente, allo scopo di accrescere le percentuali di successo dei trattamenti di disassuefazione da nicotina, le linee guida internazionali per il trattamento della dipendenza da tabacco [3] raccomandano l'utilizzo di varenicline, bupropione e sostitutivi nicotinici come terapie farmacologiche di provata efficacia. Eppure questi trattamenti conferiscono un incremento nelle percentuali di successo di due-tre volte rispetto al placebo indicando che solamente il 15-20% dei fumatori resta astinente dopo un

anno dall'inizio del trattamento [24]. Ciò suggerisce la necessità di sviluppare terapie antifumo più efficaci e un utilizzo più mirato dell'approccio farmacologico attualmente disponibile.

Obiettivi

Il presente studio si prefigge di migliorare l'appropriatezza del trattamento per la dipendenza da nicotina verificando una correlazione tra la terapia farmacologica e le dimensioni temperamentali di Cloninger: una volta stabilite precise relazioni, queste potrebbero essere usate come fattori predittivi di *outcome*. Il rationale dello studio trae spunto dalla relazione stabilita da Cloninger tra la funzione dell'asse neuroendocrino dopaminergico, modulata dal bupropione e la dimensione temperamentale della *Novelty Seeking*; la regolazione centrale dopaminergica come fattore di successo del trattamento farmacologico della dipendenza da nicotina è dimostrata dagli studi di Lerman, che hanno evidenziato come i fumatori con una variante di CYP2B6 (enzima coinvolto nel metabolismo del bupropione) ad attività ridotta evidenziavano una risposta migliore al trattamento con bupropione con percentuali di successo tre volte superiori rispetto agli altri [25]; ciò probabilmente accade in quanto, quando il gene che codifica l'enzima CYP2B6 non è molto attivo, la concentrazione di farmaco nel cervello rimane alta per un tempo maggiore, garantendo così una migliore efficacia terapeutica. Nella presente ricerca si è ipotizzato che la differente attività centrale dopaminergica correlata alla variabilità genetica nella dimensione temperamentale della *Novelty Seeking* potesse rendere conto della diversa risposta terapeutica al bupropione e contribuire a spiegare, almeno in parte, la diversità nella percezione soggettiva dell'efficacia del farmaco riferita dai tabagisti in trattamento farmacologico ambulatoriale. Diverse misure della dipendenza da nicotina sono state concepite e

validate, in particolare il test di Fagerström ad otto item (FTND) [26]. Una valida ed economica misura della dipendenza da nicotina è rappresentata, più semplicemente, dal numero di sigarette fumate al giorno [27,28], parametro utilizzato in diversi studi [29,30]. La seconda ipotesi anticipa che i fumatori con un livello maggiore di dipendenza sperimentino maggiori difficoltà a smettere [28,31,32]. Infine, lo studio intende verificare l'efficacia relativa di diversi trattamenti per la dipendenza da nicotina, verificando l'*outcome* di astinenza a 3 e a 12 mesi dalla conclusione della terapia, anche in relazione alle variabili temperamentali e caratteriali considerate.

Metodologia

Partecipanti

Dalla popolazione di fumatori che si è rivolta a un centro antifumo per un trattamento di disassuefazione basato su terapia farmacologica e *counseling* individuale, nel periodo compreso tra gli anni 2006-2010, sono stati selezionati come partecipanti i soggetti che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: età compresa tra i 25 e i 65 anni, abitudine quotidiana al fumo di sigaretta da almeno 10 anni senza tenere conto di eventuali periodi di temporanea cessazione. Sono stati esclusi dallo studio i fumatori che alla visita medica presentavano: diagnosi di psicosi maggiore (depressiva o schizofrenica), disturbo bipolare, disordini della sfera alimentare, attacchi di panico, abuso di droghe o alcol, storia recente (< 6 mesi) per eventi cardiovascolari significativi (angina pectoris, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, ictus cerebrale), diagnosi di diabete mellito in trattamento insulinico, ipertensione arteriosa moderata e severa (PA > 160/95 mm Hg), insufficienza renale/epatica o che avevano ricevuto una prescrizione farmacologica a supporto di un tentativo di smettere di fumare nei sei mesi precedenti l'inizio del programma

di trattamento. Sono state, inoltre, escluse dallo studio le donne fumatrici in stato di gravidanza e quelle in fase di allattamento naturale. Durante la visita di primo accesso, tutti i fumatori sono stati sottoposti alla determinazione quantitativa del valore basale di monossido di carbonio sull'aria espirata (exh CO, *Bedfont Monoxide Monitor*, Bedfont Scientific LTd.) [33]. Un valore superiore a 8 parti per milione è il criterio standard per la diagnosi dello stato di fumatore attivo. Il campione complessivo è risultato composto da un totale di 161 partecipanti (55,3% maschi), di età compresa tra 23 e 74 anni (media: 75,8 ± 10,2 anni), tutti di etnia caucasica. Ciascun soggetto è stato assegnato a uno dei tre gruppi: trattamento farmacologico con bupropione (*Zyban* GlaxoSmithKline 150 mg. RP: 101 partecipanti), trattamento farmacologico con vareniclina (*Champix* Pfizer Italia cp. 0,5 e 1 mg.: 45 partecipanti), trattamento con *counseling* psicologico (15 partecipanti). L'assegnazione ai gruppi è stata effettuata sulla base dell'ordine temporale di ammissione al programma, dal momento che negli anni 2006-2007 il trattamento farmacologico avveniva col bupropione e solo successivamente è stata immessa sul mercato la vareniclina. Il trattamento con *counseling* consisteva di un numero di accessi ambulatoriali pari a quello previsto per l'associazione anche della terapia farmacologica. Gli sforzi erano indirizzati all'identificazione e controllo delle situazioni ad alto rischio per il fumo (usando un approccio di analisi funzionale del comportamento per identificare antecedenti, conseguenti e concettualizzazioni rilevanti) e allo sviluppo di abilità di *coping* basate sul livello di conoscenza di base e sulla motivazione del singolo partecipante. Successivamente allo screening tutti i partecipanti inclusi nella ricerca dovevano espletare le procedure per l'ottenimento del consenso informato.

Misure e strumenti

Il grado di dipendenza da nicotina è stato valutato con il test di Fagerström nella versione a 8 item (FTND) [26]: il questionario valuta la dipendenza da nicotina, predice l'astensione dal fumo ed è stato correlato con marcatori biochimici di dipendenza [32]. Un secondo parametro di dipendenza considerato, per la sua economicità, è stato il numero di sigarette fumate giornalmente (CPD).

Ad ogni partecipante si richiedeva di compilare in auto-somministrazione il *Temperament and Character Inventory – Revised* (TCI-R) di Cloninger. L'attenzione nella ricerca si focalizzava sulle quattro dimensioni temperamentali (NS, RD, HA, P).

I punteggi del TCI-R sono stati convertiti in punteggi T, con media = 50 e deviazione standard = 10 [20]. Le quattro scale temperamentali sembrano stabili nel tempo, hanno una base genetica e misurano l'adattamento di tre meccanismi psicobiologici dell'individuo alle variazioni nel proprio ambiente:

- **Novelty Seeking (NS):** tendenza all'attività esplorativa in risposta alla novità, mancanza di inibizione, impulsività (ipoteticamente correlata all'attività dopaminergica) con effetto sull'autocontrollo e l'eccitabilità.
- **Reward Dependence (RD):** gratificazione e sistemi di attaccamento sociale (ipoteticamente correlati all'attività noradrenergica). Si esprime nella dipendenza dall'approvazione esterna, nella sentimentalità e nell'essere facilmente influenzabili.
- **Harm Avoidance (HA):** tendenza all'ansia, alla timidezza, alla preoccupazione e all'evitamento dei pericoli esterni e delle punizioni (ipoteticamente correlata all'attività serotoninergica).
- **Persistence (P):** tendenza a perseverare nonostante la frustrazione e la fatica.

Procedura

Il primo accesso al programma di trattamento prevedeva una prima visita medica, nel corso della qua-

le si raccoglieva l'anamnesi e si effettuava un esame clinico obiettivo, in questa occasione, inoltre, i pazienti compilavano il test di Fagerström e il test TCI. Dopo l'assegnazione al trattamento, medico e paziente concordavano la data dello *stop-day*, ossia le prime ventiquattro ore di completa astensione dal fumo. Tale visita di controllo, che aveva luogo a due settimane esatte dal primo accesso, coincideva con la scadenza delle prime ventiquattro ore di astensione totale dal fumo e comprendeva un colloquio clinico orientato a valutare la regolarità della *compliance* verso la terapia, una valutazione di eventuali effetti collaterali dei trattamenti farmacologici, un resoconto sull'andamento generale dell'abitudine al fumo nel periodo di tempo considerato e la verifica della astensione completa dal fumo nelle ventiquattro ore precedenti. Una volta completate queste indagini, si procedeva alla misurazione quantitativa del CO sull'espilato e si valutava l'eventuale presenza ed intensità dei più comuni sintomi di astinenza riconducibili alla deprivazione di nicotina. L'incontro si concludeva con indicazioni sulla prosecuzione del trattamento farmacologico, un rinforzo motivazionale e alcuni consigli pratici finalizzati a consolidare la determinazione nella prosecuzione del percorso intrapreso.

Nel corso delle successive tre visite di controllo (rispettivamente al 1°, 2°, 3° mese), si consideravano tutti gli elementi utili per valutare l'opportunità di proseguire, interrompere o completare la terapia. Alla scadenza del 3° e 12° mese si provvedeva ad effettuare il *follow-up*, utilizzando la determinazione quantitativa del CO espilato come dato oggettivo di quanto riferito dal paziente stesso e del giudizio del medico, formulato sulla base dei dati clinici disponibili. Il numero totale di incontri per ciascun paziente che ha completato il percorso è stato pari a 8, cinque dei quali svolti nell'arco dei primi tre mesi.

Analisi dei dati

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software R. Le variabili demografiche (età e genere), lo status di fumatore (FTND e numero di sigarette) e il trattamento farmacologico sono stati inseriti come fattori predittivi in ogni analisi. La relazione tra gli *outcome* a 3 e 12 mesi, il tipo di trattamento e i tratti personali è stata stimata con una regressione logistica binaria *stepwise*. Per tutti i casi considerati è stata stimata la probabilità di risultare astinenti vs. fumatori al terzo e al dodicesimo mese calcolando gli *odds ratio* (OR). Le differenze nelle proporzioni delle variabili categoriali sono state valutate per la significatività con il test del chi-quadrato (χ^2). La significatività delle differenze determinate da genere e gruppo su variabili continue è stata stimata con analisi della varianza univariate.

Risultati

Caratteristiche di base ed esiti

Il campione di fumatori incluso in questo studio (**Tabella 1**) consumava in media 23,1 (\pm 9,5) sigarette al giorno con un punteggio medio al FTND di 6,3 (\pm 2,1) e un CO esalato pari a 22,8 (\pm 10,7). Tra i generi esiste una differenza statisticamente significativa per il numero di sigarette fumate al giorno, anche se l'effetto è molto debole [$F_{(1,160)} = 7,08, p < 0,01; R^2 = 0,04$]. Tra i tre gruppi risultano differenze significative riguardanti: l'età [$F_{(2,160)} = 4,81, p < 0,01; R^2 = 0,06$], il CPD [$F_{(2,160)} = 6,02, p < 0,01; R^2 = 0,07$], test di Fagerström [$F_{(2,160)} = 7,48, p < 0,001; R^2 = 0,09$] e CO esalato [$F_{(2,160)} = 7,09, p < 0,01; R^2 = 0,08$]. I test post-hoc (correzione di Bonferroni, soglia prescelta 0,05) hanno indicato che il gruppo "Counseling" era significativamente più anziano, meno dipendente dalla nicotina (sia considerando il test di Fagerström sia usando come parametro il CPD) e mostrava una minore quantità di CO esalato rispetto ai soggetti dei gruppi che riceve-

Tabella 1 Medie (ds) delle caratteristiche di base e temperamental, per genere e gruppo.

	Totale	Genere		Gruppo		
		M (n = 89)	F (n = 72)	Bupropione (n = 101)	Vareniclina (n = 45)	Counseling (n = 15)
Età	45,8 (10,2)	46,2 (9,7)	45,2 (10,9)	45,3 (9,2)	44,2 (11,5)	53,2 (10,1)
Sigarette/die	23,1 (9,5)	24,8 (10,5)	20,9 (7,7)	24,6 (10,5)	22,1 (6,1)	15,9 (8,2)
Test di Fagerström	6,3 (2,1)	6,6 (2,2)	5,9 (1,9)	6,5 (1,9)	6,5 (2,1)	4,4 (2,5)
CO esalato	22,8 (10,7)	23,1 (10,8)	22,5 (10,5)	24,4 (9,2)	22,1 (12,8)	13,9 (7,8)
Novelty Seeking	48,2 (14,3)	47,1 (13,9)	49,6 (14,8)	49,1 (15,2)	47,4 (12,4)	45,0 (14,0)
Harm Avoidance	48,9 (18,8)	47,4 (19,3)	50,7 (18,1)	48,4 (18,8)	48,6 (19,6)	52,6 (17,1)
Reward Dependence	61,7 (14,8)	60,4 (14,3)	63,3 (15,4)	61,4 (15,3)	62,5 (15,0)	61,4 (11,2)
Persistence	57,3 (24,7)	58,7 (25,4)	55,6 (24,0)	59,3 (22,9)	53,6 (29,0)	55,0 (23,0)
Self-Directedness	66,8 (16,4)	69,5 (15,5)	63,4 (16,9)	66,5 (16,6)	65,0 (17,0)	73,9 (11,5)
Cooperativeness	73,8 (14,0)	73,7 (13,8)	73,8 (14,3)	72,8 (14,7)	74,5 (13,1)	78,4 (11,7)
Self-Transcendence	38,2 (16,9)	37,0 (16,3)	39,8 (17,6)	37,6 (17,5)	41,1 (16,5)	34,1 (13,5)

vano il trattamento farmacologico, i quali non differivano in maniera significativa per nessuna misura. Nel complesso, il campione sembra caratterizzato soprattutto da alta Cooperatività e Auto direzionalità (di circa 2 deviazioni standard superiori alla media normativa), ma bassa Autotrascendenza. L'unica differenza tra i generi, di debole entità, emerge per l'Autodirezionalità [$F_{(1,159)} = 5,84, p < 0,05; R^2 = 0,04$], con un punteggio significativamente maggiore per i maschi. Nessuna differenza personale emerge, invece, tra i gruppi.

A 3 mesi dall'inizio del trattamento (**Grafico 1**), il 66,5% dei partecipanti risultava astinente, ma questa percentuale si è abbassata al 54,0% a 12 mesi dall'inizio del trattamento. L'associazione con il follow-up è risultata significativa ($\chi^2 = 89,1, p < 0,001$): dei 107 soggetti astinenti al 3° mese, 86 (l'80,4%) avevano mantenuto la stessa condizione a 12 mesi mentre solo 21 avevano ricominciato a fumare. Al contrario, tutti i soggetti che al primo follow-up continuavano a fumare ($n = 53$), tranne uno, restavano fumatori al 12° mese. L'outcome a

breve termine, quindi, sembra predittivo dell'esito a lungo termine, nonostante una percentuale di ricaduta pari al 19,6%.

Considerando esclusivamente i due gruppi che hanno ricevuto un trattamento farmacologico, si rileva solo un debole effetto, alle soglie della significatività, del fattore "Tipo di farmaco" sia a 3 (residuo standardizzato di cella $Z = 1,5, p = 0,1$) sia, soprattutto, a 12 mesi (residuo standardizzato di cella $Z = 1,8, p = 0,07$). In altre parole, indipendentemente da ogni altro fattore, la somministrazione di bupropione tende a garantire un esito migliore (**Tabella 2**).

Per esaminare la relazione tra le variabili considerate, da un lato, e gli esiti al 3° e al 12° mese, dall'altro, sono state condotte regressioni logistiche multiple utilizzando il metodo *stepwise*; in particolare, si sono valutate le associazioni tra l'età, il genere, lo status di fumatore (sia con il parametro CPD sia con il FTND), le dimensioni di personalità (date dalle scale TCI-R) ed esito (astinenti vs. fumatori). I risultati hanno indicato che solo il punteggio al test di Fagerström ri-

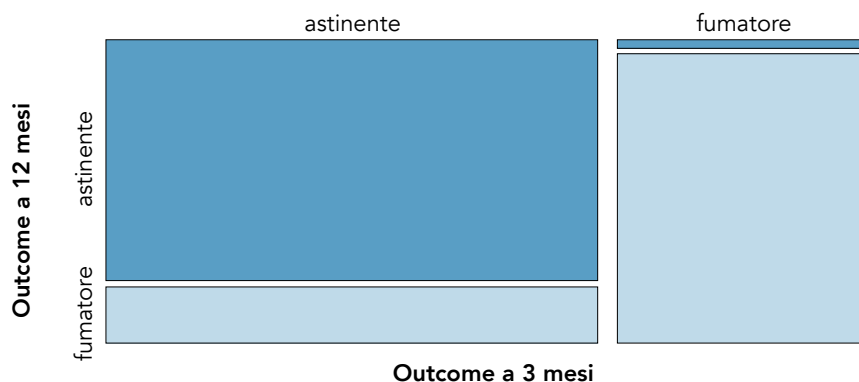
**Grafico 1** Grafico a mosaico delle probabilità condizionali di successo per outcome a 3 e a 12 mesi.

Tabella 2 Frequenze (% per colonna) degli astinenti a 3 e 12 mesi, per genere e gruppo.

	Totale	Genere		Gruppo		
		M	F	Bupropione (n = 101)	Vareniclina (n = 45)	Counseling (n = 15)
Outcome 3 mesi	107 (66,5)	64 (71,9)	43 (59,7)	71 (70,3)	26 (57,8)	10 (66,7)
Outcome 12 mesi	87 (54,0)	54 (60,7)	33 (45,8)	59 (58,4)	19 (42,2)	9 (60,0)

Tabella 3 Medie (DS) delle scale TCI-R per outcome a 3 e 12 mesi.

		NS	HA	RD	P	SD	C	ST
Outcome a tre mesi	Fumatore	49,6 (15,0)	48,3 (19,0)	60,4 (17,1)	59,0 (25,9)	64,1 (16,9)	73,8 (13,8)	41,1 (12,9)
	Astinente	47,5 (14,0)	49,2 (18,8)	62,3 (13,6)	56,4 (24,2)	68,1 (16,0)	73,8 (13,8)	36,8 (18,5)
Outcome a dodici mesi	Fumatore	49,6 (14,5)	47,4 (19,7)	61,4 (16,1)	59,8 (24,7)	64,4 (17,3)	73,8 (14,1)	43,6 (14,7)
	Astinente	47,1 (14,1)	50,1 (18,0)	61,9 (13,7)	55,2 (24,7)	68,8 (15,4)	73,7 (14,0)	33,7 (17,5)

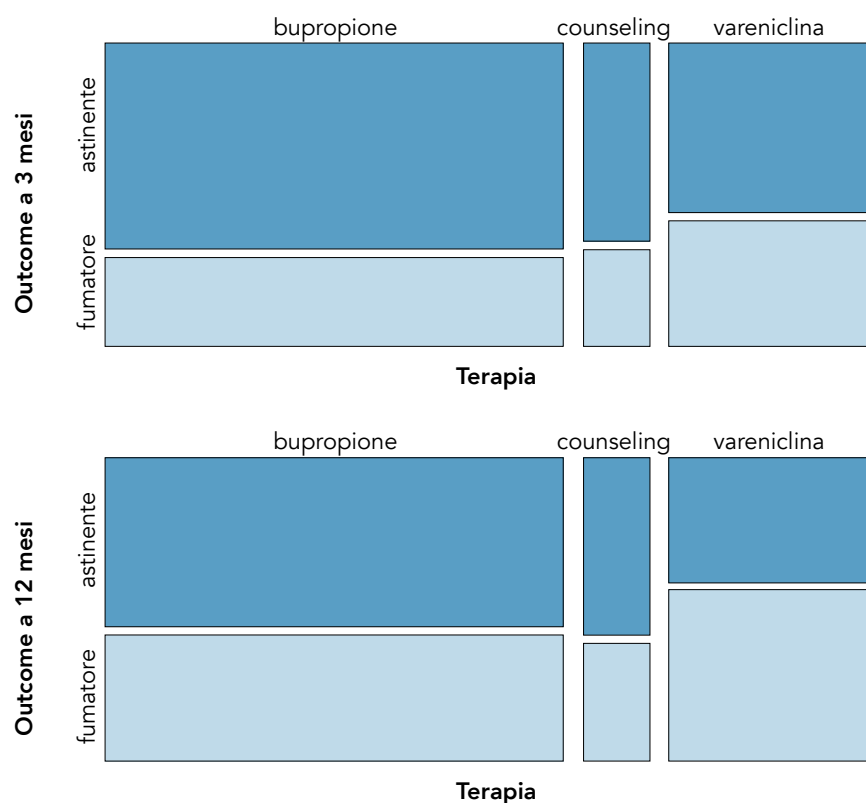
sultava associato con la capacità di smettere di fumare nei primi tre mesi: i soggetti meno dipendenti dalla nicotina avevano una maggio-

re probabilità di smettere di fumare dopo 3 mesi di trattamento ($B = -0,052$, $p = 0,01$; $OR = 0,945$, 95% CI, 0,91-0,98). Al secondo *follow-*

up, ossia considerando l'esito a 12 mesi, i risultati mostrano che solo il parametro numero di sigarette fumate, ma non il punteggio al test di Fagerström, rimaneva debolmente predittivo di un *outcome* positivo ($B = -0,052$, $p = 0,01$; $OR = 0,945$, 95% CI, 0,91-0,98).

La variabile "trattamento", una volta inserita tra i predittori, non ha mostrato alcun effetto predittivo sull'*outcome* a breve e lungo termine di per sé (**Grafico 2**), né ha prodotto alcuna variazione significativa dell'effetto del punteggio FTND sull'esito a 3 mesi e del CPD sull'esito a un anno.

Infine, nessuna delle dimensioni temperamentali o di quelle caratteriali, anche singolarmente inserite nel modello, è risultata predittiva dell'esito. Analizzando separatamente il solo gruppo cui è stato somministrato bupropione, nessuna scala temperamentale o caratteriale del TCI-R, compresa la *Novelty Seeking*, è risultata associata agli *outcome* al 3° e al 12° mese (regressione logistica binaria *stepwise*). Nessuna differenza significativa è emersa nelle dimensioni di personalità tra chi ha smesso e chi ha continuato a fumare, per entrambi gli *outcome* (**Tabella 3**).

**Grafico 2** Grafico a mosaico delle probabilità condizionali di successo per tipo di terapia, a 3 e a 12 mesi.

Discussione

Lo scopo di questo studio era analizzare se le dimensioni del temperamento previste da Cloninger potessero rivelare una relazione con l'astensione dal fumo in rapporto a differenti trattamenti farmacologici. In particolare, poiché il bupropione agisce regolando la funzione dell'asse neuroendocrino dopaminergico si era inizialmente supposto che il suo effetto potesse essere diverso nei fumatori con alta o bassa *Novelty Seeking*. I risultati non hanno fornito supporto a questa ipotesi. Non solo la *Novelty Seeking*, ma tutte le altre dimensioni del carattere e del temperamento misurate dallo strumento usato non predicono gli esiti della cessazione del fumo. Il trattamento farmacologico con il bupropione, rispetto a quello con la vareniclina, sembra influenzare maggiormente i tassi di successo, ma questo si verifica in modo indipendente e non correlabile alle dimensioni del temperamento. Di conseguenza, il tentativo di usare le caratteristiche temperamentali (almeno come misurate dal questionario qui utilizzato) per migliorare le prescrizioni farmacologiche, necessita di nuove vie da percorrere per migliorare l'appropriatezza delle cure, le quali allo stato attuale sono ancora largamente guidate dagli orientamenti individuali dei clinici. In ogni caso, i risultati vanno considerati alla luce dei limiti che lo studio presenta. Un primo limite è rappresentato dalle differenze tra i gruppi, i quali non risultano omogenei soprattutto per il grado di dipendenza da nicotina; il gruppo *counseling*, inoltre, presenta una ridotta numerosità, un'età media sensibilmente superiore a quella dei soggetti degli altri due gruppi, cosa che non rende paragonabili i risultati ottenuti. Questo studio non replica le evidenze di studi precedenti [15,22, 23]. Come sostenuto da Brown e colleghi [34], un fattore predittivo della cessazione del fumo potrebbe essere la *Persistence*, in quanto

aspetto particolarmente significativo in presenza di fattori in grado di produrre stress. Secondo questa prospettiva, i fumatori che hanno ricadute a breve termine avrebbero una bassa tolleranza allo stress e una ridotta capacità di contrastare i sintomi di astinenza da nicotina [35]. Anche rispetto a questa dimensione del temperamento, in questo studio non sono emerse differenze significative tra i soggetti che sono diventati astinenti e coloro i quali hanno continuato a fumare. Secondo altri autori, alcuni Disturbi di personalità nel DSM-5 (Borderline, Antisociale, Schizoide, Evitante) potrebbero essere collegati al risultato dei trattamenti di disassuefazione da tabacco, nel senso che alcune caratteristiche associate ai differenti disturbi di personalità potrebbero esercitare un effetto in periodi differenti della traiettoria di cessazione, come la fase iniziale o quella di mantenimento dell'astinenza [36]. A sostegno di questa idea, alcuni studi hanno rilevato che i fumatori presentano percentuali di disturbi di personalità più alte rispetto alla popolazione generale, nonostante queste percentuali siano variabili [12, 13]. Più precisamente, le personalità borderline e quella antisociale erano state già correlate con esiti più incerti nel trattamento dei comportamenti di dipendenza [13,37]. Nonostante le proprietà terapeutiche del bupropione non sembrano correlate con la sua azione antidepressiva nel trattamento della dipendenza da nicotina, da questa proprietà potrebbero tuttavia trarre beneficio i fumatori con bassa motivazione, bassa autostima e sintomi depressivi. Nello stesso tempo, il bupropione potrebbe anche influire negativamente se utilizzato in fumatori con ciclotimia, umore disforico e irritabile, potendo tendenzialmente accrescere l'irritabilità, l'impulsività, l'euforia, l'umore instabile e perfino indurre ideazione suicidaria [38-40]. Per tale tipologia di pazienti, trattamenti farmacologi-

ci privi di effetti specifici sui meccanismi che presiedono alla regolazione del tono dell'umore, come ad es. la terapia sostitutiva nicotinic, risulterebbero probabilmente più appropriati. Sono, quindi, necessari ulteriori studi che chiariscano la relazione tra la dipendenza da tabacco nella popolazione generale, la terapia farmacologica consigliata dalle linee guida per la pratica clinica e i profili temperamentali e della personalità.

[*Tabaccologia* 2016; 3:20-28]

Giuliano Giucastro

Centro Antifumo del Dipartimento
Assistenziale Integrato di Salute
Mentale e Dipendenze Patologiche
AUSL Parma, Unità Operativa
Dipendenze Patologiche distretto
Sud-Est AUSL Parma
Via Roma 42/1, 43123 Langhirano (PR)
Tel. 0521 865131, Fax 0521 358536

Annalisa Pelosi, Olimpia Pino

Dipartimento di Neuroscienze,
Università di Parma

Corresponding author:

Giuliano Giucastro

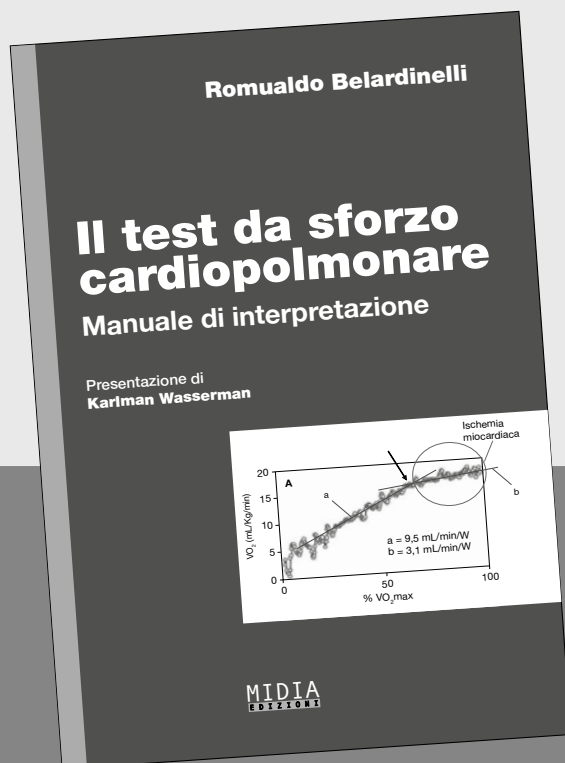
✉ ggiucastro@ausl.pr.it

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

1. World Health Organization. The world health report 2003: Shaping the future. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
2. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic. The MPOWER package. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
3. Fiore MC et al. Treating tobacco use and dependence: Update: Clinical Practice Guideline. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008.
4. ISS. Linee guida per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo. Osservatorio fumo, alcol e droga. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2008.
5. Gorin SS & Heck JE. Meta-analysis of the efficacy of tobacco counseling by health care providers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2004;13:2012-2022.
6. Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (SNLG-ISS). Prevenzione primaria del fumo di tabacco. Linee guida di prevenzione, 2013; Milano, Italia: Geca.
7. Skodol AE, Oldham JM & Gallaher PE. Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *American Journal of Psychiatry*, 1999;156:733-738.
8. De Jong CA, Van den Brink W, Harteveld FM & van der Wielen, EG. Personality disorders in alcoholics and drug addicts. *Comprehensive Psychiatry*, 1993;34:87-94.
9. De Jong CA, Van den Brink W, Harteveld FM & Van der Wielen, EG. Personality disorders in alcoholics and drug addicts. *Comprehensive Psychiatry*, 1993;34:87-94.
10. Goodwin RD, Pagura J, Spiwak R, Lemeshow AR & Sareen J. Predictors of persistent nicotine dependence among adults in the United States. *Drug Alcohol Depend*, 2011;118:2-3, 127-33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.03.010.
11. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP & Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 2004;61(8):807-816.
12. Moran P & Coffey C, Mann A, Carlin JB & Patton GC. Personality and substance use disorders in young adults. *The British Journal of Psychiatry*, 2006;188:374-379. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.188.4.374>.
13. Trull TJ, Jahng S, Tomko RL, Wood PK & Sher KJ. Revised NESARC personality disorder diagnoses: Gender, prevalence, and comorbidity with substance dependence disorders. *Journal of Personality Disorders*, 2010;24:412-426. <http://dx.doi.org/10.1521/pedi.2010.24.4.412>.
14. Zvolensky MJ, Jenkins EF, Johnson KA & Goodwin RD. Personality disorders and cigarette smoking among adults in the United States. *J Psychiatr Res*. 2011;45(6):835-841. doi:10.1016/j.jpsychires.2010.11.009.
15. Nieva G, Valero S, Bruguera E, Andi3n O, Trasovares MV, Gual A & Casas M. The alternative five-factor model of personality, nicotine dependence and relapse after treatment for smoking cessation. *Addictive Behaviors*, 2011;36:965-971. doi:10.1016/j.addbeh.2011.05.008
16. Covey LS, Hughes DC, Glassman AH & Blazer DG & George LK. Ever-smoking, quitting, and psychiatric disorders: evidence from the Durham, North Carolina, Epidemiological Catchment Area. *Tobacco Control*, 1994;2:222-227.
17. Acton SG. Measurement of impulsivity in a hierarchical model of personality traits: implications for substance use. *Substance Use & Misuse*, 2003;38:67-83.
18. Cloninger, CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants: A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 1986;44:573-588.
19. Cloninger, CR, Svrakic, DM, & Przybeck, TR. A psychological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 1993;50:975-990.
20. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM et al. The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to Its Development and Use. St Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, 1994.
21. Maitland SB, Nyberg L, Bäckman L, Nilsson LG & Adolfsen R. On the structure of personality: Are there separate temperament and character factors? *Personality and Individual Differences*, 2009;47:180-184.
22. Kalman D, Hoskinson R, Sambamoorthi U & Garvey AJ. A prospective study of persistence in the prediction of smoking cessation outcome: Results from a randomized clinical trial. *Addictive Behaviors*, 2010;35:179-182. doi:10.1016/j.addbeh.2009.09.017.
23. Gurpegui M, Jurado D, Luna JD, Fernández-Molina C, Moreno-Abril O & Gálvez R. Personality traits associated with caffeine intake and smoking. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2007;31: 997-1005.
24. Ray R, Schnoll RA & Lerman C. Nicotine dependence: biology, behavior, and treatment. *Annual Review of Medicine*, 2009;60:247-260.
25. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Pinto A, Hawk L, Krishnan S, Niaura R & Epstein L. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics*, 2002;12(8):627-634.
26. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC & Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance questionnaire. *British Journal of Addiction*, 1991;86(9):1119-1127.
27. Fagerström KO. Time to first cigarette; the best single indicator of tobacco dependence. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2003;59:95-98.
28. Pinto RP, Abrams DB, Monti PM & Jacobs SI. Nicotine dependence and likelihood of quitting smoking. *Addictive Behavior*, 1987;12(4):317-374.
29. Fagerström KO, Kunze M, Schoberberger R, Breslau N, Hughes JR, Hurt RD, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparisons among countries and categories of smokers. *Tobacco Control*, 1996;5:52-56.
30. John U, Meyer C, Rumpf HJ & Hapke U. Smoking, nicotine dependence and psychiatric comorbidity – a population-based study including smoking cessation after three years. *Drug and Alcohol Dependence*, 2004;76:287-295.

31. Breslau N & Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in Nicotine-dependent smokers. *Am. J. Public Health*, 2000;90:1122-1127.
32. Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Alonso B, Malvar A, Hervada X & de Leon J. Fagerström test for nicotine dependence vs heavy smoking index in a general population survey. *BMC Public Health*, 2009;9:493. doi: 10.1186/1471-2458-9-493.
33. Marino L, Latini R, Barbano G, et al. Definition of a reliable threshold value for detecting current smokers by CO measurement: preliminary results. Communication presented at The Society for Research on Nicotine and Tobacco. Second European Conference on Tobacco Addiction. London: England November 25th-26th 1999; pp. 59.
34. Brown RA, Lejuez CW, Kahler CW, Strong DR & Zvolensky MJ. Distress tolerance and early smoking lapse. *Clinical Psychology Review*, 2005;25:713-733.
35. Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, Majeski MR & Fiore MC. Addiction motivation reformulated; an affective processing model of negative reinforcement. *Psychological Review*, 2004;111:33-51.
36. Piñeiro B, Fernández del Río E, López-Durán A, Martínez U & Becoña E. The association between probable personality disorders and smoking cessation and maintenance. *Addictive Behaviors*, 2013; 38: 2369-2373. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.03.017>.
37. Sargeant MN, Bornovalova MA, Trotman AJ, Fishman S & Lejuez CW. Facets of impulsivity in the relationship between antisocial personality and abstinence. *Addictive Behaviors*, 2012; 37: 293-298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.11.012>.
38. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, Chatenêt-Duchêne L & Lancrenon S. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *Journal of Affective Disorders*, 2003;73:65-74.
39. Ghaemi SN, Ko JY & Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *Journal of Psychiatric Practice*, 2001;7:287-297.
40. Holmes AJ, Hollinshead MO, Roffman JL, Smoller JW & Buckner RL. Individual differences in cognitive control circuit anatomy link sensation seeking, impulsivity, and substance use. *The Journal of Neuroscience*, 2016;36: 4038-4049.



Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito www.midiaonline.it

€ 65,00



Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it