



Commentary

Effetti della Vareniclina sulla depressione maggiore

Giulia Anna Aldi, Fiammetta Cosci

Circa la metà dei fumatori soffre o ha sofferto di depressione maggiore e, rispetto ai fumatori non depressi, chi soffre di disturbo depressivo maggiore (DDM) ha maggiori difficoltà a smettere di fumare.

Ad oggi, i fumatori che presentano un disturbo depressivo attuale o in anamnesi e desiderano smettere di fumare possono beneficiare di terapie a base di bupropione, nortriptilina o di trattamenti sostitutivi alla nicotina, ma la probabilità di ricaduta nella dipendenza rimane alta.

La vareniclina è un farmaco utilizzato per ridurre i sintomi astinenziali e gli effetti gratificanti della nicotina in modo da facilitare la cessazione del fumo. Molteplici studi condotti su fumatori non depressi hanno riportato buoni risultati, ma ben poco si sa sull'efficacia di vareniclina nei fumatori in trattamento per la depressione, in quanto non c'è accordo sull'appropriatezza del suo utilizzo sui pazienti psichiatrici. Tale dibattito è legato al rischio che la vareniclina possa peggiorare il quadro clinico nei pazienti psichiatrici ed evocare effetti indesiderati gravi quali ad esempio il suicidio, la mania, i sintomi psicotici [1-3].

Un recente studio di Robert Anthenelli e collaboratori [4] sembra invece riaprire il dibattito su questo argomento.

Si tratta di una ricerca in cui è stata testata l'efficacia di vareniclina come farmaco anti-fumo su un campione di fumatori depressi e la sua eventuale influenza sul tono dell'umore ed i livelli d'ansia.

Lo studio è stato condotto sulla base di un disegno sperimentale multicentrico, randomizzato e contro-bilanciato in doppio-cieco, in cui i partecipanti sono stati sottoposti per 12 settimane ad un trattamento con vareniclina (1 mg due volte al dì) o placebo, con un follow-up di 40 settimane in assenza di trattamento.

Il campione era composto da 525 fumatori di almeno 10 sigarette al giorno, con un'età compresa tra i 18 ed i 75 anni, desiderosi di smettere di fumare. Tutti i soggetti erano in trattamento per un disturbo depressivo maggiore (DDM) oppure avevano concluso con successo tale trattamento negli ultimi due anni. Circa tre quarti del campione assumeva inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o della noradrenalina, benzodiazepine o altri sedativi.

Durante lo studio sono stati effettuati controlli periodici sull'aderenza al trattamento farmacologico (vareniclina o placebo) e sul mantenimento dell'astinenza da fumo tramite l'analisi del monossido di carbonio (CO) dell'aria espirata; inoltre sono stati periodicamente valutati il tono dell'umore, il livello d'ansia e la presenza di pensieri suicidari attraverso scale auto-somministrate.

I risultati mostrano tassi di cessazione del fumo maggiori nel gruppo sottoposto a trattamento con vareniclina (40%) rispetto al gruppo sottoposto a placebo (16%). Alla fine del periodo di follow-up, il 20% dei soggetti trattati con vareniclina è risultato mantenere l'astinenza da fumo di sigaretta rispetto al 10% del gruppo di controllo.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, il 27% dei pazienti trattati con vareniclina ha esperito nausea rispetto al 10% dei pazienti sottoposti a placebo. Al contrario, nei due gruppi non sono state riscontrate differenze relativamente al tono dell'umore, ai livelli d'ansia ed ai pensieri suicidari. Infine, non è emerso un peggioramento del DDM nei due gruppi.

Lo studio di Anthenelli e colleghi sembra dunque comprovare l'efficacia della vareniclina come farmaco anti-fumo nei pazienti con depressione, non riscontrando per altro effetti collaterali importanti sulla base dei quali possa esserne sconsigliata la somministrazione in pazienti con DDM attuale o pregresso. Sembra andare a confermare quanto già osservato in altri studi condotti precedentemente per esempio su pazienti ancora più a rischio quali ad esempio quelli con diagnosi di disturbo bipolare [5].

Tuttavia, gli stessi autori dell'articolo sottolineano opportuno ricordare che alcuni partecipanti hanno interrotto il trattamento prima delle fine dell'esperimento, causando una perdita di dati che potrebbe aver influenzato i risultati. Inoltre, tali risultati non possono essere generalizzati a pazienti con MDD non trattato o che presentino un'ulteriore e concomitante patologia psichiatrica o che stiano assumendo stabilizzatori dell'umore o antipsicotici. Gli autori raccomandano ai clinici che operano nell'ambito della cessazione del fumo particolare prudenza nel trattare fumatori depressi con disturbi psichiatrici complessi. In questo senso, è da notare che la ricerca citata esclude soggetti con disturbi psichiatrici di Asse I diversi



dal DDM o con disturbi di personalità in quanto possibili fattori di rischio per la comparsa di condotte autolesive o incontrollate.

A tal proposito, appare agli scriventi non solo necessario continuare ad essere prudenti nella somministrazione di vareniclina ai soggetti con patologia psichiatrica diversa dal DDM o in comorbilità o compresenza di altri disturbi mentali; ma soprattutto appare fondamentale che la prescrizione sia decisa dopo aver consultato lo psichiatra o lo psicologo clinico chiamato per effettuare una valutazione attenta e completa del caso. ■

Giulia Anna Aldi, Fiammetta Cosci

Dipartimento di Scienze della Salute.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed AI, Ali AN, Kramers C, Härmark LV, Burger DM, Verhoeven WM. Neuropsychiatric adverse events of varenicline: a systematic review of published reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Feb;33(1):55-62. doi: 10.1097/JCP.0b013e31827c0117.
2. Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry.* 2007;164(8):1269-1270. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010173.
3. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: A pooled analysis. *Drug Safety.* 2010;33(4):289-301. doi: 10.2165/11319180-000000000-00000.
4. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, Dubrava SJ, Tsilkos K, Russ C, Yunis C. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 17;159(6):390-400. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005.
5. Wu BS, Weinberger AH, Mancuso E, Wing VC, Haji-Khamneh B, Levinson AJ, George TP. A Preliminary Feasibility Study of Varenicline for Smoking Cessation in Bipolar Disorder. *J Dual Diagn.* 2012 Apr 1;8(2):131-132.

Commentary

Programmi di prevenzione nelle scuole: una review Cochrane

Giovanni Pistone

Una recente review Cochrane di THOMAS et al fa il punto sui programmi scolastici di prevenzione del tabagismo, problema questo spinoso e paludoso per chi si interessa di controllo del tabacco e in particolare di prevenzione primaria del tabagismo [1].

Aiutare i giovani ad evitare di entrare in contatto con le sigarette è un obiettivo di salute pubblica largamente condiviso nel mondo. In tal senso, da quasi 40 anni le scuole rappresentano un ambiente ottimale per raggiungere, attraverso vari strumenti di prevenzione, tutti i giovani (dai 5 ai 18 anni d'età).

I bambini e gli adolescenti di tutti i livelli socio-culturali fumano ed i tassi di incidenza del tabagismo tendono ad incrementarsi nei Paesi in via di sviluppo. I tassi di incidenza reali di fumatori sono probabilmente superiori a quelli riportati negli studi, che si basano tendenzialmente sull'autovalutazione del soggetto. Comportamenti a rischio e tabagismo in famiglia o tra gli amici, favoriscono l'inizio del rapporto con la sigaretta.

I programmi scolastici atti a contrastare queste influenze si sono evoluti nelle ultime decadi, fornendo non solo le informazioni sui rischi del tabacco ma anche insegnando ai bambini come essere socialmente competenti pur evitando di iniziare a fumare o di accettare le sigarette offerte e coinvolgendo in programmi multimodali anche genitori, famiglia, insegnanti o intere comunità. Una pratica tabagica nell'adolescenza rappresenta un fattore di rischio per la dipendenza da tabacco nell'età adulta [2]. L'uso del tabacco dopo i 18 anni d'età è aumentato, tra il 2002 ed il 2009, dal 25 al 40% [3]. Tra le 5 tipologie di comportamento tabagico [4], particolarmente importante risulta l'uso "intermittente" delle sigarette nell'età adulta,

così come l'utilizzo di un loro numero quotidiano relativamente piccolo (da 1 a 5/die), che appartiene ad una categoria sempre crescente di fumatori che hanno iniziato nella bassa adolescenza e che hanno, con tale condotta tabagica, "giustificato" e minimizzato quella che (di fatto) è comunque una dipendenza da tabacco con significativi effetti avversi [5].

L'obiettivo primario di questa review è stato determinare se gli interventi di prevenzione del tabagismo condotti nelle scuole sono realmente efficaci nel raggiungere l'intento. L'obiettivo secondario è stato quello di determinare quali interventi, tra quelli praticati, si sono rivelati efficaci ed in che misura.

Nella valutazione sono stati inclusi gli effetti di approcci teorici, le sessioni terapeutiche di rinforzo, la diversa efficacia del tipo di conduttore dei programmi, le eventuali differenze di risposta tra maschi e femmine e l'efficacia degli interventi multifocali (che includevano, tra gli altri argomenti affrontati, anche la prevenzione del tabagismo) rispetto a quelli focalizzati solo sul fumo di sigaretta. La review [1] ha attinto al Registro Centrale Cochrane degli studi randomizzati e controllati (RCT), al registro specifico dei gruppi di dipendenti dal tabacco, alla MEDLINE, alla EMBASE ed ad altre piattaforme di ricerca per rendere il reperimento dei lavori sull'argomento il più completo possibile. Gli Autori hanno preso in considerazione RCT dove studenti, intere classi, intere scuole o distretti scolastici sono stati randomizzati per studi con gruppo di controllo e seguiti per almeno sei mesi. 202 studi concernenti l'argomento sono stati esclusi dalla review perché non possedevano tali requisiti. I partecipanti dovevano avere un'età compresa tra i 5 ed i 18 anni. È stato preso in