

# Effetto di un inalatore senza nicotina all'interno di un programma di disassuefazione dal fumo di sigaretta

## *Effect of a nicotine-free inhalator as part of a smoking cessation program*

Pasquale Caponnetto, Fabio Cibella, Gabriella Papale, Davide Campagna, Giuseppe Arcidiacono, Riccardo Polosa

### Riassunto

**Introduzione.** I farmaci antifumo non soddisfano le componenti comportamentali della dipendenza tabagica. L'inalatore senza nicotina è di plastica, di forma simile alla sigaretta, e rimpiazza alcuni rituali associati alla gestualità del fumare. In questo studio è stato esaminato per la prima volta l'effetto di questo inalatore nel migliorare le percentuali di cessazione all'interno di un protocollo standard per il trattamento del tabagismo.

**Materiali e metodi.** Alla baseline, 120 fumatori, hanno partecipato ad un programma di detossificazione dal fumo di sigaretta. Sono stati studiati inoltre, fattori sociodemografici, livelli di depressione, dipendenza fisica e comportamentale dal fumo e motivazione a smettere. I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi (gruppo con inalatore e gruppo di riferimento) ed hanno effettuato due successive visite di follow-up alle settimane 4 e 24.

**Risultati.** Sul campione totale, lo studio non ha evidenziato differenze significative nei tassi di cessazione fra gruppo PAIPO (33.3%) e di riferimento (28.3%). Tuttavia per i soggetti con alto punteggio GN-SBQ alla baseline, i tassi di cessazione alla settimana 24 nel gruppo PAIPO (66.7%) erano 3 volte più grandi comparati con quelli del gruppo di riferimento (19.2%). La regressione logistica ha indicato un alto punteggio al GN-SBQ come forte predittore di cessazione alla settimana 24 nei soggetti appartenenti al gruppo PAIPO (OR = 8.88).

**Conclusioni.** L'inalatore senza nicotina può essere un utile strumento all'interno di un programma di "smoking cessation", in particolare per quei fumatori che hanno forte dipendenza comportamentale ed il toccare e maneggiare le

### Summary

**Introduction.** Smoking cessation drugs are inadequate at addressing the behavioural component of tobacco dependence. Nicotine-free inhalators are plastic devices that replace some of the rituals associated with smoking gestures. The present study assessed the effect of using a nicotine-free inhalator to improve success in a standard smoking cessation program for the first time.

**Materials and methods.** At baseline, 120 healthy smokers attending a smoking cessation program were assessed for their sociodemographic factors, smoking history, ratings of depression, physical dependence, behavioural dependence and motivation. Participants were randomly assigned into two groups (nicotine-free inhalator group vs. reference group) and asked to attend two further follow-up visits on the fourth and twenty-fourth week, during which abstinence from smoking was reviewed.

**Results.** For the whole sample, no significant difference was found in quit rates between PAIPO (33.3%) and reference group (28.3%).

However, the quit rate in PAIPO group (66.7%) was more than three-fold higher compared with the reference group (19.2%) for those individuals with high GN-SBQ scores at baseline. The results of the logistic model analysis indicate that a high GN-SBQ score is a strong independent predictor for successful quitting on the twenty-fourth week (OR = 8.88) in the PAIPO users.

**Conclusions.** Nicotine-free inhalators may be beneficial when used in the context of smoking cessation interventions, particularly for those smokers for whom handling and manipulation of their cigarettes play an important part in their

**Pasquale Caponnetto** ([p.caponnetto@unict.it](mailto:p.caponnetto@unict.it))  
Centro per la Prevenzione e Cura del Tabagismo (CPCT), Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Università di Catania, Catania, Italy

**Fabio Cibella**  
Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo, Italy

**Gabriella Papale, Davide Campagna, Giuseppe Arcidiacono, Riccardo Polosa**  
Institute of Internal Medicine, S. Marta Hospital, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Università di Catania, Catania, Italy

sigarette gioca un ruolo importante nei loro rituali associati al fumo.

**Parole chiave:** *Inalatore senza nicotina, cessazione dal fumo di sigaretta, dipendenza comportamentale.*

## Introduzione

La dipendenza dal fumo di sigaretta va ben oltre il solo effetto della nicotina poiché per i fumatori sono altrettanto importanti i rituali che ciascuno di essi associa al fumare [1,2]. Per esempio la gestualità, come il tenere in mano la sigaretta, o tenere in bocca una sigaretta spenta o altri oggetti, può giocare un ruolo estremamente importante nella dipendenza del fumatore. Considerato che le attuali farmacoterapie per il trattamento del tabagismo non sono in grado di tamponare le componenti ritualistiche e gestuali collegate al fumare, spesso il fumatore che smette continua a sentire la necessità di riprodurre i suoi rituali associati al fumo e questo può rappresentare un importante fattore di ricaduta. L'inalatore privo di nicotina, venduto commercialmente con il nome di Paipo (Echos Srl – Milano, Italia) è un oggetto di plastica di forma simile alla sigaretta e serve a rimpiazzare gli elementi ritualistici associati alla gestualità del fumare (Figura 1). Di conseguenza questo strumento può aiutare i fumatori a non riprendere a fumare durante i loro tentativi di cessazione e potrebbe essere particolarmente utile se usato all'interno dei programmi per la detossificazione dal fumo di sigaretta. In assenza di ricerche che dimostrassero l'efficacia di questo strumento all'interno degli studi sulla "smoking cessation", abbiamo valutato per la prima volta l'effetto del Paipo come parte integrante di un programma di cessazione dal fumo di sigaretta.

## Metodi Campione

Sono stati arruolati 120 fumatori rispondenti ai seguenti criteri di inclusione: un consumo medio di almeno 20 sigarette al giorno e da almeno 10 anni; livello di monossido di carbonio (eCO) almeno di 10ppm. Sono stati esclusi dallo studio i fumatori dipendenti da alcol o altre sostanze ed i soggetti affetti da disturbo depressivo maggiore o altre patologie psichiatriche.

## Disegno dello Studio

Questo studio randomizzato prospettico comparativo a due bracci, della durata di 6 mesi, è stato usato per comparare l'effetto del Paipo sui tassi di cessazione alle settimane

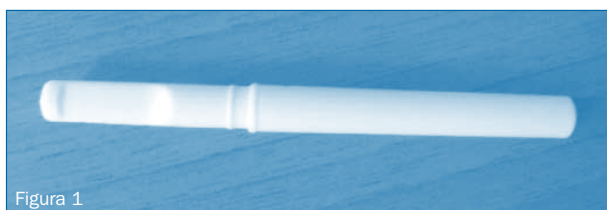


Figura 1

smoking ritual and are likely to have a strong behavioural component of their tobacco dependence.

**Keywords:** *Nicotine-free inhalator, smoking cessation, behavioural dependence.*

4 e 24, in un gruppo di fumatori partecipanti ad un programma per la detossificazione dal fumo di sigaretta.

I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo con inalatore detto anche gruppo Paipo, e gruppo di riferimento. Alla baseline sono state registrate le informazioni riguardanti fattori sociodemografici e storia tabagica. Sono stati valutati i livelli di depressione attraverso il Beck Depression Inventory (BDI) [3], la motivazione a smettere di fumare attraverso il questionario motivazionale di Mondor. La dipendenza fisica e psicocomportamentale dalla "tobacco addiction" è stata misurata, rispettivamente, attraverso i test Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) [4] e Glover-Nilsson Smoking Behavioral Questionnaire (GN-SBQ) [5]. Il GN-SBQ (presente in Appendice 1) è un questionario autocompilativo composto da 11-item che classifica la dipendenza comportamentale dalla sigaretta in quattro livelli: lieve (<12), moderata (12-22), forte (23-33), e molto forte (>33). Infine, attraverso lo strumento Micro CO (Micro Medical Ltd, Rochester, UK) sono stati misurati i livelli di monossido di carbonio (eCO) di tutti i partecipanti allo studio. Ai partecipanti è stata prescritto un protocollo farmacologico standard per il trattamento della dipendenza nicotina (cerotto alla nicotina 21 mg più bupropione 300mg/die) e successivamente sono stati assegnati in maniera randomizzata al gruppo sperimentale o al gruppo di riferimento. I soggetti assegnati al gruppo "attivo" ricevevano in più rispetto al gruppo di riferimento, una fornitura gratuita di "PAIPO" (aromatizzati di menta) e venivano istruiti su come usarlo correttamente. Tutti i partecipanti venivano successivamente invitati a fissare una prima visita di controllo entro 3 giorni dalla data stabilita per il "quit date". Veniva offerto inoltre counselling antifumo per tutta la durata del percorso e contatti telefonici al fine di incoraggiare la partecipazione allo studio. La valutazione oggettiva dello stato di cessazione veniva stabilita attraverso la misurazione dei livelli di monossido di carbonio (eCO) ad ogni visita di controllo. I partecipanti hanno effettuato due ulteriori visite di follow-up alle settimane 4 e 24, durante le quali veniva verificato soggettivamente ed oggettivamente la cessazione dal fumo di sigaretta. Le visite alle settimane 4 e 24 sono state eseguite da un medico non coinvolto nello studio e quindi non a conoscenza delle caratteristiche alla baseline dei partecipanti e del loro gruppo di appartenenza.

## Endpoint Primario

I soggetti che dichiaravano di aver smesso e che presentavano, al follow-up finale, misurazioni di CO esalato  $\leq$  10 ppm venivano considerati "quitters" ossia responsivi, cioè capaci di mantenere l'astinenza dal fumo di sigaretta.

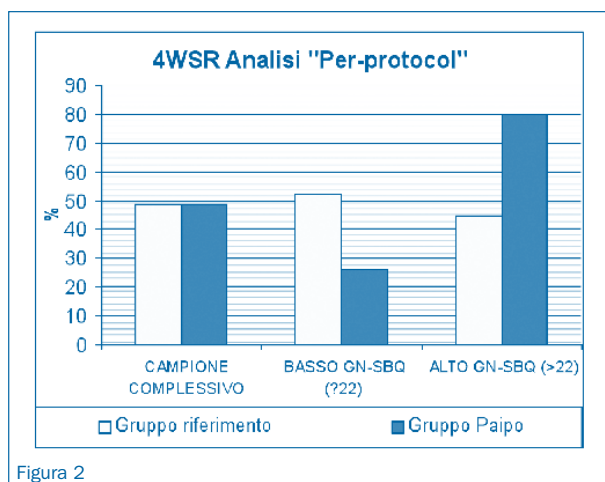


Figura 2

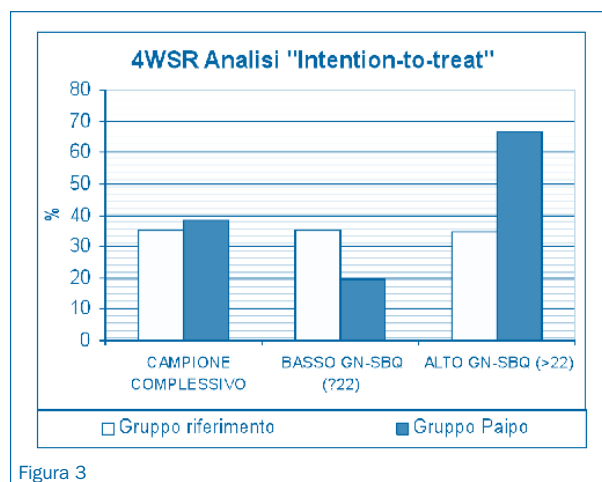


Figura 3

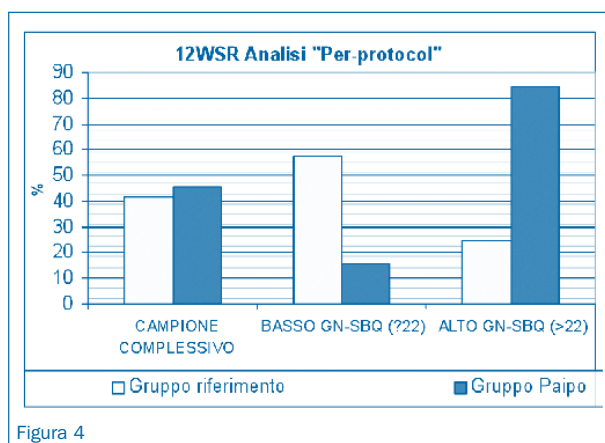


Figura 4

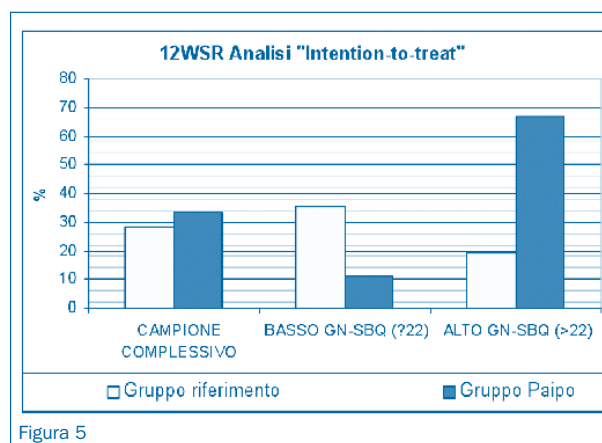


Figura 5

Coloro che non presentavano queste caratteristiche di (affermare di avere smesso e misurazione di CO esalato  $\leq 10$  ppm) venivano considerati non responsivi e quindi non capaci di mantenere l'astinenza dal fumo di sigaretta. Coloro che non hanno smesso di fumare, insieme ai soggetti che sono ricaduti dopo un'iniziale cessazione, sono stati usati come gruppo di riferimento per il confronto fra i gruppi sui tassi di cessazione. Sono stati definiti "persi al follow-up" tutti i soggetti che si sono sottoposti alla visita di baseline, hanno stabilito un "quit date" ma non si sono presentati alle successive visite e di conseguenza non è stato possibile verificare obiettivamente il loro stato soggettivo e obiettivo di non fumatore. In accordo con i "Russel Standard" [6] i tassi di successo alla cessazione dal fumo di sigaretta sono stati esaminati alle settimane 4 (4WSR) e 24 (24WSR).

### Analisi Statistiche

L'Analisi della varianza ad una via (ANOVA) è stata usata per verificare le differenze tra gruppi per le variabili a distribuzione normale, il test U di Mann-Whitney è stato utilizzato per le variabili non-parametriche. Il  $c^2$  è stato

utilizzato per calcolare la significatività delle differenze nei tassi di cessazione osservati a 4 e 24 settimane. La regressione logistica è stata usata per valutare il rischio relativo dell'utilizzo del PAIPO nell'influencare i tassi di cessazione a 4 e 24 settimane. Gli Odds ratios (OR) con intervalli di confidenza del 95% sono stati calcolati e aggiustati per le seguenti variabili confondenti: genere, età, FTND, MONDOR, pack/yr, livello di istruzione, numero di sigarette fumate al giorno. Le variabili continue sono state dicotomizzate usando i seguenti livelli di cut-off: età 45.5 anni (range 23-69), FTND 6; MONDOR 12; pack/yr 48 (il quartile più alto della sua distribuzione); livello di istruzione 13 anni; numero di sigarette fumate al giorno al momento dell'arruolamento pari a 20. Tutte le analisi statistiche sono state condotte da un biostatistico indipendente e non a conoscenza del gruppo di allocazione dei partecipanti allo studio.

### Risultati

Hanno partecipato allo studio un totale di 120 fumatori. Al momento dell'arruolamento, su tutte le variabili oggetti di studio, non sono state osservate differenze significative

tra i gruppi sperimentale e di riferimento. Settanta soggetti (58.3%) hanno evidenziato un basso livello di dipendenza psicocomportamentale dalla sigaretta, così come evidenziato da punteggi  $\leq 22$  allo strumento psicodiagnostico GN-SBQ, e 50 (41.7%) hanno evidenziato un alto livello di dipendenza psicocomportamentale dalla sigaretta, così come evidenziato da punteggi  $> 22$  al GN-SBQ. Alla 4<sup>a</sup> settimana, il 21.7% dei soggetti (13/60) sono stati persi al follow-up nel gruppo PAIPO ed il 28.3% (17/60) nel gruppo di riferimento ( $p=0.399$ ,  $c^2$ ). Alla 24<sup>a</sup> settimana, il 26.7% dei soggetti (16/60) sono stati persi al follow-up nel gruppo PAIPO ed il 31.7% (19/60) nel gruppo di riferimento ( $p=0.547$ ,  $c^2$ ). Di conseguenza, su un totale di 120 partecipanti, rispettivamente 90 (75.0%) and 85 soggetti (70.8%) hanno completato le visite di follow-up fissate per la 4<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> settimana.

I tassi di cessazione alla 4<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> settimana sono descritti nelle figure 2-5. Nel campione complessivo, non sono state osservate differenze significative nei tassi di cessazione fra il gruppo PAIPO ed il gruppo di riferimento. Tuttavia, quando i partecipanti allo studio sono stati suddivisi sulla base del loro punteggio GN-SBQ alla baseline, è stata riscontrata una differenza significativa nei tassi di cessazione: infatti, tra i soggetti con punteggio alto al GN-SBQ (ossia soggetti con un alto livello di dipendenza psicocomportamentale dalla sigaretta) i tassi di cessazione nel gruppo PAIPO sono stati significativamente più alti rispetto al gruppo di riferimento. Questo è stato già evidente a partire dalla 4<sup>a</sup> settimana ma in maniera più significativa alla 24<sup>a</sup> settimana (analisi statistiche "intention-to treat" e "per-protocol"). Nello specifico, nei soggetti con punteggio alto al GN-SBQ i tassi di cessazione del gruppo PAIPO alla 24<sup>a</sup> settimana erano tre volte più grandi paragonati a quelli del gruppo di riferimento.

D'altro canto, nei soggetti con punteggio basso al GN-SBQ i tassi di cessazione del gruppo PAIPO si presentavano più bassi rispetto al gruppo di riferimento sia alla 4<sup>a</sup> ed alla 24<sup>a</sup> settimana, ma con differenze statisticamente significative esclusivamente alla 24<sup>a</sup> settimana.

I risultati dell'analisi logistica hanno evidenziato che la probabilità di cessazione dal fumo di sigaretta a 24 settimane era significativamente più alta nel gruppo PAIPO, rispetto al gruppo di riferimento, nei fumatori con punteggi alti al GN-SBQ (OR = 8.45; 95%CI = 1.73-41.20).

Molti partecipanti appartenenti al gruppo PAIPO hanno mostrato entusiasmo rispetto all'utilità di questo ausilio. Riferivano che mettere il PAIPO in bocca ed utilizzarlo come sostitutivo della sigaretta permetteva loro di alleviare stress, irritabilità o frustrazione (Figura 6) oltre che distrarli dal desiderio impellente di accendere la sigaretta.

## Discussione

Questo è il primo studio ad aver esaminato l'effetto di un inalatore senza nicotina all'interno di un programma di "smoking cessation". Lo studio ha evidenziato che questo strumento può essere utile in particolare per quei fumatori

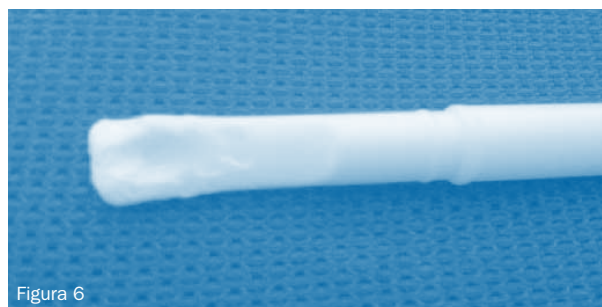


Figura 6

per i quali la gestualità svolge un ruolo importante nella loro dipendenza dalla sigaretta. Molti fumatori hanno riferito che tenere il PAIPO in bocca provocava loro sollievo rispetto ai sintomi astinenziali (principalmente stress ed irritabilità) e li distraeva dall'intenso desiderio di fumare.

Il presente studio evidenzia diverse limitazioni. I criteri di inclusione dei partecipanti limitano la generalizzabilità dei risultati; tutti i partecipanti erano fumatori di almeno 20 sigarette al giorno e con livelli di dipendenza nicotina piuttosto elevata; il grado di depressione era basso; i partecipanti erano tutti adulti con età media di 45,7 anni per il gruppo PAIPO e 48,6 anni per il gruppo di riferimento. Anche, l'esclusione di soggetti con dipendenza da alcool e droghe, diagnosi di depressione maggiore e altri disturbi psichiatrici rappresenta un ulteriore limite alla generalizzabilità dei risultati. In sintesi, questo studio ha evidenziato che inserire un inalatore privo di nicotina all'interno di un percorso di "smoking cessation" rappresenta una strategia terapeutica, non costosa, che può essere di aiuto ai fumatori con un alto punteggio al GN-SBQ, e quindi con un alto livello di dipendenza comportamentale dalla sigaretta.

Gli elevati tassi di cessazione presenti in questa ricerca (33,3% nel gruppo PAIPO e 28,3% nel gruppo di riferimento alla settimana 24) confermano l'idea che all'interno di un percorso di "smoking cessation", integrare l'approccio farmacologico a quello comportamentale determina i migliori livelli di cessazione [7]. Questo studio sottolinea l'importanza e l'efficacia di un approccio multidimensionale per aiutare i fumatori a smettere. In particolare, questo è il primo studio ad avere dimostrato che un inalatore senza nicotina può essere utile all'interno di un percorso di detossificazione dal fumo di sigaretta per quei fumatori per i quali la gestualità del fumare svolge un ruolo importante all'interno della loro dipendenza tabagica.

Di conseguenza, la stratificazione dei fumatori secondo il loro livello di dipendenza comportamentale, così come misurata dal GN-SBQ, può essere necessaria per ottenere il massimo vantaggio dall'uso di questo strumento all'interno di un programma di detossificazione dal fumo di sigaretta. ■

**Disclosure:** L'Autore dichiara l'assenza di qualsiasi tipo di conflitto di interesse.

**Ringraziamenti:** Ringraziamo la Echos Srl per aver fornito gratuitamente i "PAIPO" ai pazienti partecipanti allo studio.

Questionario Glover Nilsson sulla Dipendenza Comportamentale dal Fumo (GN-SBQ), (Italian Version)	
Scegliere tra le seguenti opzioni quella che meglio rispecchia le proprie abitudini, cercando il numero corrispondente. 0 = Per nulla; 1 = Un po'; 2 = Abbastanza; 3 = Molto; 4 = Moltissimo	
<i>Indicare la propria considerazione riguardo le seguenti affermazioni (Domande 1-2).</i>	
1. Fumare è molto importante per me	0 1 2 3 4
2. Tenere in mano la sigaretta è parte del rito del fumo	0 1 2 3 4
<i>Scegliere tra le seguenti opzioni quella che meglio rispecchia le proprie abitudini, cercando il numero corrispondente (Domande 3-11). 0=Mai; 1=Raramente; 2=Alcune volte; 3=Spesso; 4=Sempre</i>	
3. Tiene qualcosa in bocca per evitare di fumare?	0 1 2 3 4
4. Fuma una sigaretta come ricompensa per aver assolto a un compito?	0 1 2 3 4
5. Se è rimasto senza sigarette, trova difficoltà a concentrarsi?	0 1 2 3 4
6. Se si trova in posti in cui non è consentito fumare, tiene in mano un pacchetto di sigarette o una sigaretta?	0 1 2 3 4
7. Alcuni stimoli ambientali le fanno pensare alla sigaretta? Ad es. Un divano o una sedia comodi, una stanza, l'auto, o l'assunzione di alcol	0 1 2 3 4
8. Si è mai reso conto di accendere una sigaretta per abitudine (senza sentirne il bisogno)?	0 1 2 3 4
9. Spesso tiene in bocca una sigaretta spenta o altri oggetti (penna, stuzzicadenti, chewing gum, etc.) per scaricare stress, tensione o frustrazione?	0 1 2 3 4
10. Parte del piacere del fumo per lei deriva dai momenti (rituale) in cui accende la sigaretta?	0 1 2 3 4
11. Quando si trova solo in un ristorante, alla fermata dell'autobus, ad una festa, etc., si sente più rassicurato o a suo agio fumando una sigaretta?	0 1 2 3 4
<b>TOTALE</b>	
<b>Punteggio della Dipendenza Comportamentale:</b>	
<12 Leggera	
12-22 Moderata	
23-33 Forte	
>33 Molto forte	
<i>Un punteggio alto è indicatore di alta dipendenza comportamentale, un basso punteggio è indicatore di bassa dipendenza comportamentale.</i>	

**BIBLIOGRAFIA**

1. Laurier E, McKie L, Goodwin N. Daily and life course contexts of smoking. *Sociology of Health & Illness* 2000; 22(3): 289-309.

2. Jarvis M J. ABC of smoking cessation. Why people smoke. *BMJ* 2004; 328 31;

3. Beck A, Ward, C., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. . Manual for the Beck Depression Inventory. Harcourt Brace Jovanovich, New York 1987.

4. Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J Behav Med* 1989 Apr;12(2):159-82.

5. Glover ED, Nilsson F, Westin A. Glover PN, Laflin MT, Persson B. Developmental History of the Glover-Nilsson Smoking Behavioral Questionnaire. *Am J Health Behav*. 2005;29(5):443-455.

6. West R, Hajek P, Stead L, Stapleton J. Outcome criteria in smoking cessation trials: proposal for a common standard. *Addiction* 2005; 100: 299-303.

7. World Health Organization (WHO). Tobacco or Health: a Global Status Report, 1997; pp. 1-32. Geneva: World Health Organization.