

Tabaccologia

Tobaccology

Poste italiane SPA
Spedizione in
Abbonamento Postale
70%-LO/VA

Non aprite quella porta

Peggior fumo di tabacco c'è solo il fumo di tabacco

Verso una terapia personalizzata
nel trattamento del tabagismo

A 10 anni dall'avvelenamento di Litvinenko col Polonio

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

L'N-Acetil Cisteina nella prevenzione
delle ricadute nel tabagismo

Rispetto delle norme antifumo
nelle strutture sanitarie.

Trimestrale a carattere scientifico per lo studio del tabacco,
del tabagismo e delle patologie fumo-correlate

Quarterly scientific journal for the study of tobacco,
tobacco use and tobacco-related diseases

CHEST[®] Annual Meeting 2016

Connecting a Global Community in Clinical Chest Medicine



LOS ANGELES

OCTOBER 22 - 26

With mild temperatures and sunshine nearly 300 days a year, Los Angeles is often described as “perfect.” And, it’s a perfect setting for CHEST 2016, where we’ll connect a global community in clinical chest medicine. As always, our program will deliver current pulmonary, critical care, and sleep medicine topics presented by world-renowned faculty in a variety of innovative instruction formats.

REGISTER NOW

chestmeeting.chestnet.org

THE LINDE GROUP

Linde

Il tuo partner di fiducia per il servizio, la formazione e il supporto ai Pazienti nelle terapie domiciliari

- Ossigenoterapia domiciliare
- Ventiloterapia domiciliare
- Nutrizione artificiale domiciliare
- Servizi di assistenza domiciliare a bassa, media e alta intensità
- Soluzioni e servizi per la diagnosi e il trattamento dei disturbi del sonno

Linde Medicale
Prodotti e Servizi per la Sanità
Via Guido Rossa 3, 20010 Arluno (MI)
Tel: +39.02.90373-1, Fax: +39.02.90373-599
www.lindemedicale.it

Numero Verde

800 010 033

Linde Medical Hub

Linde: Living healthcare

Medical Graphics Italia presenta

iCO™

Il primo monitor CO al mondo per il tuo tablet o smartphone!

**TEST OVUNQUE E IN QUALUNQUE
MOMENTO GRAZIE ALLA SEMPLICE APP**



Medical Graphics Italia S.r.l.
Sistemi Diagnostici Cardiorespiratori

Via Simone d'Orsenigo, 21 - 20135 Milano - Tel. 02 54120343 - Fax 02 54120233
www.medgraphics.it - info@medgraphics.it

L'EDITORIA DELLE MALATTIE CARDIO-RESPIRATORIE Cultura e Comunicazione



Dalla Redazione

XII Congresso Nazionale SITAB

Cari lettori

Questo numero di Tabaccologia, che vede la luce in occasione del XII Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), si apre con tre editoriali tutti da leggere. Il Direttore Mangiaracina, puntuale e tagliente come sempre, stigmatizza le fughe in avanti di improvvisati tabaccologi; Carrozzi e collaboratori dell'U. O. di Farmacologia linica e Farmacogenetica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana di Pisa, ci onorano di condividere con la tabaccologia italiana un loro importante studio sul genotipo e fenotipo dei fumatori e che consentirà, in un centro antifumo, di attuare una terapia personalizzata nella disassuefazione dal fumo di tabacco...un futuro che è già presente; Gallus e Bosetti del Mario Negri di Milano la pericolosità del tabacco ce la ribadiscono chiaramente: "Bisogna capire una volta per tutte che, almeno nei Paesi ad alto reddito, non esiste alcun fattore di rischio nocivo come il fumo di tabacco".

In Tribuna raccontiamo dello "sdoganamento" massmediatico, e per certi versi anche scientifico, che il Polonio ebbe dopo un delitto quasi perfetto: l'avvelenamento dell'ex spia russa del KGB, Litvinenko nel novembre 2006. Giucastro et al. con l'articolo originale ci presentano i risultati di un loro studio in cui si evidenzia che, sebbene le dimensioni temperamental non predicano gli esiti di un trattamento di smoking cessation, il numero di sigarette fumate giornalmente e la terapia farmacologica, invece, sono fattori di rilievo per il successo del trattamento. L'argomento della review di questo numero, firmata da Amram et al., è abbastanza originale in quanto parla di una cura di supporto nelle ricadute in un percorso di smoking cessation che è...a portata di mano: l'N-Acetil Cisteina. L'utilizzo di questa molecola, di cui si parlerà anche in ambito congressuale, esce finalmente dalle brume di tossi e catarrhi acquistando più credito e lustro riguardo le sue molteplici potenzialità di utilizzo.

Fra le News & Views segnaliamo quella relativa a una comunicazione congiunta di ANP e SITAB ai direttori amministrativi dei maggiori ospedali italiani per sollecitare i delegati alla vigilanza sull'osservanza del divieto di fumare dopo la pubblicazione in Gazzetta ufficiale del Decreto Lgs. n. 6 del 12 gennaio 2016 che recepisce la Direttiva europea 2014/40/UE: "I sanitari diano per primi l'esempio non fumando e sostenendo il rispetto delle norme antifumo".

Vi auguro un proficuo Congresso.

Buona lettura a tutti.

Vincenzo Zagà
caporedattore@tabaccologia.it

Sommarario

EDITORIAL

[Non aprite quella porta](#) [Giacomo Mangiaracina] 5
Don't open that door

[Peggio del fumo di tabacco c'è solo il fumo di tabacco](#) 7
[Silvano Gallus, Cristina Bosetti]

Only tobacco smoking is worse than tobacco smoking

[Verso una terapia personalizzata nel trattamento del tabagismo](#) 10

[Gianfranco Puppo, Francesco Pistelli, Stefano Fogli, Romano Danesi, Laura Carrozzi]

Towards a tailored therapy in smoking cessation

TRIBUNA ARTICLE

[A 10 anni dal caso Litvinenko \(2006-2016\).](#) 13

[Quando un avvelenamento sdoganò mediaticamente il Polonio nel fumo di tabacco](#)

[Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Maria Sofia Cattaruzza]

Ten years after the Litvinenko case (2006-2016).

When an affair of poisoning mediatically enlightened the presence of Polonium in tobacco smoke

ORIGINAL ARTICLE

[Dimensioni temperamentali ed effetti della terapia farmacologica sull'astensione dal fumo](#) 20

[Giuliano Giucastro, Annalisa Pelosi, Olimpia Pino]

Temperamental dimensions and pharmacological treatments effects on smoking cessation

REVIEW ARTICLE

[Una review della letteratura sull'uso della N-Acetil Cisteina nella prevenzione delle ricadute nel tabagismo.](#) 29

[Quando la cura è a portata di mano](#)

[Daniel L. Amram, Vincenzo Zagà, Massimo Baraldo]

A review of literature on the use of N-Acetyl Cysteine in relapse prevention of tobacco smoking. When treatment can be found just within reach

NEWS & VIEWS

[SITAB e ANP sollecitano le direzioni ospedaliere ad applicare i divieti di fumare](#) 40

[Giacomo Mangiaracina, Biagio Tinghino]

[La collaborazione tra società scientifiche come volano per promuovere la salute e la sicurezza](#) 41

[Maria Sofia Cattaruzza, Mariano Amendola, Matteo Tripodina]

TABAC MAIL

[Il problema del fumo rosa](#) 42

[Virginio Beacco]

[Lettera Aperta. Il fumo di Chiara](#) 42

[Virginio Beacco]



DIRETTIVO NAZIONALE SITAB 2014-2017

PRESIDENTE

Dott. Biagio Tinghino

Responsabile U.O. Dipendenze e Centro per il Trattamento del Tabagismo
ASL di Monza, Commissione per gli Stili di Vita, Regione Lombardia
presidenza@tabaccologia.it

VICE PRESIDENTE / PRESIDENTE ELETTO

Dott. Vincenzo Zagà

Pneumologo, Bologna
caporedattore@tabaccologia.it

SEGRETERIA / TESORERIA

Dott.ssa Francesca Zucchetto

Psicologa, Segreteria SITAB
segreteria@tabaccologia.it

CONSIGLIERI

Prof. Giacomo Mangiaracina

Professore a contratto, facoltà di Medicina e Psicologia,
Sapienza Università di Roma, Direttore Responsabile di Tabaccologia
direttore@tabaccologia.it

Prof.ssa Maria Sofia Cattaruzza

Professore associato di Epidemiologia e Demografia,
Sapienza Università di Roma, Direttore Scientifico di Tabaccologia
direttorescientifico@tabaccologia.it

Dott. Fabio Lugoboni

Servizio di Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera di Verona,
Scuola di Specialità di Medicina Interna e Psichiatria, Università di Verona
f.lugoboni@tabaccologia.it

Prof. Massimo Baraldo

Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche,
Cattedra di Farmacologia - Università degli Studi di Udine, Centro Antifumo
Azienda Policlinico di Udine
m.baraldo@tabaccologia.it

La SITAB è l'unica Società Scientifica in Italia che dà maggiore significato e forza all'impegno di chi a vario titolo lavora nella ricerca, nella prevenzione, nel trattamento e nelle strategie di controllo del tabacco. Per aderire alla SITAB compila il modulo di adesione nel sito: www.tabaccologia.it

SITAB, Società Italiana di Tabaccologia

CF: 96403700584

via G. Scalia 39, 00136 Roma

Tel. 06 39722649 - Fax 06 233297645, 178 2215662

✉ presidenza@tabaccologia.it

✉ segreteria@tabaccologia.it

✉ ufficioprogetti.sitab@gmail.com

Come diventare membro della SITAB

L'iscrizione alla SITAB per il 2016 è di € 50,00 (€ 25 per infermieri, laureandi, specializzandi, dottorandi, personale del comparto).

Il pagamento può essere fatto con bonifico alle seguenti coordinate bancarie: Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 01000001062; CAB: 02401; ABI 03032; IBAN: IT02U030202401010000001062

Il modulo d'iscrizione può essere scaricato dal sito web www.tabaccologia.it ed inviato alla dr.ssa Francesca Zucchetto:

- per posta ordinaria: c/o Qi Studio, P.zza G. La Pira 18, Lissone (MB)

- per fax 0393940283

- per e-mail francesca.zucchetto@tin.it

Pubblicità e Marketing

MIDIA srl

Edizione

Midia srl - Via Cesare Beccaria, 3 - 34133 Trieste

Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012

midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

MIDIA
EDIZIONI

Tabaccologia

www.tabaccologia.it

ORGANO UFFICIALE SITAB

SOCIETÀ ITALIANA DI TABACCOLOGIA

Direttore Responsabile: **Giacomo Mangiaracina** (Roma)
direttore@tabaccologia.it

Direttore Scientifico: **Maria Sofia Cattaruzza** (Roma)
direttorescientifico@tabaccologia.it

Caporedattore: **Vincenzo Zagà** (Bologna)
caporedattore@tabaccologia.it

COMITATO SCIENTIFICO-REDAZIONALE: **Daniel L. Amram** (ASL Pisa), **Eugenio Bianchi** (Giornalista-Bologna), **Christian Chiamulera** (UNI-Veneta), **Fiammetta Cosci** (UNI-Firenze), **Silvano Gallus** (Istituto Mario Negri-MI), **Charilaos Lygidakis** (MMG-Bologna), **Stefano Piccolo** (UNI-ME), **Giovanni Pistone** (ASL-Novara), **Biagio Tinghino** (ASL-Monza), **Alessandro Vegliach** (ASL-Trieste), **Alessia Verduri** (UNI-MORE).

COMITATO SCIENTIFICO ITALIANO: **Massimo Baraldo** (Farmacologia, UniUD), **Fabio Beatrice** (ORL-Torino), **Roberto Boffi** (Pneumo-oncologia, INT-Milano), **Monica Bortolotti** (Villa Pineta, Gaiato, MO), **Lucio Casali** (Pneumologia-Università di Perugia), **Enrico Clini** (Università di Modena e Reggio Emilia), **Francesco de Blasio** (Pneumologo, Clinical Center, Napoli), **Mario Del Donno** (Benevento), **Vincenzo Fogliani** (Pneumologo, Messina), **Alessio Gamba** (Psicologia Psicoterapia, Neuropsichiatria Infantile, Osp. S. Gerardo, Monza), **Stefania La Grutta** (Pediatra, CNR, Palermo), **Fabio Lugoboni** (Medicina Dipendenze, Policlinico G.B. Rossi, Verona), **Paola Martucci** (Broncologia, Osp. Cardarelli, Napoli), **Claudio Micheletto** (Pneumologia, Legnago), **Roberta Pacifici** (Direttore OSSFAD-ISS, Roma), **Nolita Pulerà** (Livorno), **Antonio Sacchetta** (Medicina, Osp. di Conegliano, Treviso), **Franco Salvati** (Oncologo, FONICAP, Roma), **Girolamo Sirchia** (Università di Milano), **Gherardo Siscaro** (Fondazione Maugeri, Agrigento), **Elisabeth Tamang** (Dir. Centro di Rif. Prevenzione, Reg. Veneto-VE), **Maria Teresa Tenconi** (Igienista, UniPV), **Riccardo Tominz** (Epidemiologia, Trieste), **Pasquale Valente** (Medicina del Lavoro, Reg. Lazio, Roma), **Giovanni Viegli** (Direttore CNR, Palermo), **Pier Giorgio Zuccaro** (Past Direttore OSSFAD-ISS, Roma), **Francesca Zucchetto** (Psicologa, Monza).

COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE: **Michael Fiore** (University of Wisconsin, Madison - USA), **Kamal Chaouachi** (Antropologo e Tabaccologo, Parigi - Francia), **Maria Paz Corvalán** (Coordinadora Comisión de Tabaco, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias - Santiago del Cile), **Ivana Croghan** (Mayo Clinic, Rochester - USA), **Mariella Debiasi** (Ricercatrice, Philadelphia, Pennsylvania - USA), **Carlo Di Clemente** (USA), **J. Taylor Hays** (Mayo Clinic Rochester - USA), **Karl Fagerström** (Smokers Clinic and Fagerström Consulting - Svezia), **M. Rosaria Galanti** (Karolinska University Hospital, Stoccolma - Svezia), **Jacque Le Houezec** (SRNT, Société de Tabacologie, Rennes - Francia), **Richard Hurt** (Mayo Clinic-Rochester - USA), **Robert Molimard** (Past President e fondatore Società de Tabacologie, Parigi - Francia), **Antigona Trofor** (Pneumologa e Tabaccologa, Università di Iasi - Romania), **Constantine Vardavas** (Hellenic Cancer Society - Athens).

Con il Patrocinio: **Associazione Pazienti BPCO**, **FederAsma**, **LILT**, **Fondazione ANT Italia**, **ALIBERF Bologna** - Associazione Liberi dal Fumo.

Segreteria di redazione/marketing: midia@midiaonline.it

Realizzazione editoriale: **Midia srl, Trieste**

Grafica, impaginazione e stampa:

Artestampa srl, Galliate Lombardo (VA), www.arte-stampa.com

Si ringrazia per le traduzioni: **Daniel L. Amram**

Tutti i diritti riservati, è vietata la riproduzione anche parziale senza l'autorizzazione dell'Editore. Per le immagini pubblicate restiamo a disposizione degli aventi diritto che non si siano potuti reperire.

Periodico trimestrale sped. ab. post. 45% L. 662/96 - Autor. D.C. Business AN / Autorizzazione Tribunale di BO n° 7319 del 24/04/2003

Cod. ISSN1970-1187 (Tabaccologia stampa)

Cod. ISSN 1970-1195 (Tabaccologia Online)

Come ricevere la rivista:

a) tramite abbonamento di € 40,00 da versare con bonifico bancario alle seguenti coordinate bancarie: Banca UNICREDIT di Trieste, Agenzia Trieste Carducci; IBAN IT98E020080224200004117997

b) oppure diventando socio SITAB.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2016.

Non aprite quella porta

Giacomo Mangiaracina

In varie occasioni è capitato che un intervistatore, su un determinato aspetto tecnico scientifico, mi domandasse: "Lei cosa ne pensa?". Rispondo sempre in prima battuta che agli uomini di scienza non è permesso avere opinioni personali. Ci basiamo sul dato, su ciò che chiamiamo evidenza, ma anche sulla esperienza professionale quando questa ha superato qualche decina di anni. Poi faccio seguire quello che conosco sull'argomento.

La premessa serve a denunciare il misfatto dei "pareri" elargiti con disinvoltura da molti uomini di scienza, la cui autorevolezza scientifica in vari ambiti non è messa in dubbio, ma nel campo delle patologie da dipendenza, e in particolare nel campo del tabagismo e dei problemi fumo correlati, sono in-

competenti e sparano balle più o meno ad effetto. Per questi signori, che si affidano alla comunicazione di massa, che fanno conferenze stampa e convegni di alto profilo ai tavoli ministeriali, gli esperti non esistono. Li negano. Anzi fanno di più, si professano loro stessi esperti, formulando proposte e avanzando persino pretese.

Dopo la proposta tanto reiterata quanto plebea di alcuni oncologi di incrementare le accise per curare il cancro, altre due esperienze si rivelano emblematiche dietro l'uscio dell'appropriatezza.

La prima ci viene dal recente congresso internazionale di cardiologia che ha avuto persino l'onore di un evento unico e storico, la visita del Papa. Ho partecipato come direttore di questa rivista alla

conferenza stampa del 25 agosto, nella prestigiosa sede istituzionale del ministero della Salute e ho avuto la possibilità di fare due domande: una incentrata sul ruolo dei cardiologi nel promuovere la prevenzione e l'impegno specifico nel campo del tabagismo e l'altra sulla eventuale condivisione della richiesta degli oncologi. Più direttamente e provocatoriamente la mia domanda è stata: "Proporreste anche voi al governo un aumento della tassazione del tabacco per curare le cardiopatie ischemiche?".

Sull'impegno di lotta al tabagismo, il presidente della Società europea di cardiologia, il portoghese Fausto Pinto ha rilevato l'assoluta importanza del problema e ha tessuto le lodi della nostra rivista auspicandone una simile in altri stati.

Don't open that door

Giacomo Mangiaracina

In many circumstances, it happened that an interviewer questioned me upon a certain technical and scientific aspect asking me, "what is your opinion?". I always answer that, to men of science, a personal opinion is not allowed. We base our answer upon data, on what is called evidence, but also on professional experience when this is at least of a few decades. Then I follow with answering about what I know on that subject.

This preface is useful to point out the malfeasance of "opinions" given with ease by many men of science, whose scientific authority in many fields is not in doubt, but in the field of addiction and particularly in the field of cigarette smoking and smoking related issues, they are incompetent and tell more

or less high effect tales. For these gentlemen, who count upon mass media communication, who release press conferences and high profile meetings during ministerial commissions, experts do not exist. They deny them. Actually they do even more, they declare themselves as experts, formulating proposals and even statements.

After the many times repeated and plebeian proposal of some oncologists, to raise the excise to cure cancer, two other experiences were showed to be emblematic behind the door of appropriateness. The first comes from the recent International Congress of Cardiology, which even had the honour of a historical event, the Pope's visit. I attended to the press conference

as the director of this magazine on the 25th of August, in the prestigious head office of the Ministry of Health and I had the opportunity to ask two questions, one centred on the role of the cardiologists in promoting prevention and scientific commitment in the field of tobacco use disorder, and the other on the eventual sharing the demand of the oncologists. To be more directly provocative, my question was: "Would you propose to the Government a raise of tobacco taxation to cure ischemic heart disease?". To the question on the commitment for Tobacco control, the president of the European Society of Cardiology, the Portuguese Prof. Fausto Pinto from Portugal underlined the absolute importance of the issue

Ho incassato di buon grado il massaggio dell'ego, ma in risposta alla provocazione mi attendeva una porta spalancata sul baratro.

Prendendo la parola, un noto cardiologo italiano non mancò di chiarezza: *"Non chiederemo alcuna elevazione delle accise sul tabacco perché riteniamo sia un principio sbagliato". E prosegui con innocenza: "Però stiamo prendendo accordi con le compagnie del tabacco per produrre prodotti meno pericolosi".* Evviva la sincerità. Non volli infierire più di tanto pensando che avrei fatto di meglio scrivendo questo editoriale. Tanto la benedizione del Papa l'hanno già ricevuta.

Il quadro dell'anno si è chiuso con il "Tavolo Tecnico sul principio della Riduzione del Danno" organizzato ai primi di settembre, nei pressi di Montecitorio, dalla Fondazione Ambrosetti. È stata invitata la SITAB. Una volta è andato il presidente, altre due volte il sottoscritto. Oltre ad avere dovuto ascoltare un noioso intervento logorroico e

inconcludente di un deputato, che concludeva ammettendo la sua totale dipendenza dal fumo e giurando di prendere un appuntamento con me per smettere (cosa che ovviamente non ha fatto), una relazione programmata di Assobirra ha illustrato un progetto di prevenzione attuato con il sostegno del ministero della salute: *"Bevi responsabile"* (www.beviresponsabile.it). Nel mio immediato intervento citai il comico Maurizio Crozza che suggerisce lo slogan *"suicidati con prudenza"*. E spiegai che lo slogan ottimale per le bevande a base di etanolo, già condiviso a livello mondiale, è *"Less is better"*.

La seduta si avviò a conclusione con un docente di psichiatria che avversava le proibizioni e le avvertenze sui pacchetti di sigarette motivando che le proibizioni *"incrementano il desiderio"*, e il presidente di una società italiana di cardiologia, che avversava lo stato etico e la limitazione delle libertà individuali, concludendo che persino l'ob-

bligo di indossare il casco in moto dev'essere affidato al buon senso e alla libertà di farlo, compresa la libertà di decidere di morire.

È facile immaginare cosa provassi di fronte a tanta disgustosa poltiglia di opinioni personali che hanno oltrepassato la porta della decenza. Al cardiologo dissi soltanto pubblicamente che un divieto di transito non è un affronto a noi automobilisti, e che viviamo in una società che si definisce civile in quanto regolata da norme. Per il resto mi limitai a mostrare la rivista Tabaccologia dicendo che preferivo l'ortodossia delle cose scritte alle opinioni personali anche se in veste di provocazioni. E per buona creanza mi astenni dall'aggiungere coloriti aggettivi anche se meritati. La rivista Tabaccologia la donai al presidente prima di andare via.

[Tabaccologia 2016; 3:5-6]

Giacomo Mangiaracina

✉ direttore@tabaccologia.it

Direttore di Tabaccologia

and sang the praises of our magazine, hoping that other countries would have a similar periodical. I willingly received the ego-boosting massage, but as an answer to my provocation I was about to get to an open door towards the abyss. A famous Italian cardiologist, intervening, was quite clear: *"We are not going to ask any raise of excise on tobacco because we are convinced it is a wrong principle"*. And he innocently added: *"we are making arrangements with the Tobacco companies to produce less harmful products"*. Hooray for sincerity! I didn't want to insist even more, thinking that I would have done better writing down this editorial. Anyways, they had already received the Pope's benediction. The frame of the year ended with the "Technical Table on the Harm reduction principle" organised during the first week of September, near Montecitorio, at the Ambrosetti Foundation. SITAB was invited.

Our president attended once and I did for other two times. Apart from having to hear a boring, talkative and inconclusive intervention of a deputy, which ended by admitting his total tobacco smoke dependence and swearing to fix a rendezvous with me to quit (obviously he didn't do it at all), a programmed intervention by Assobirra illustrated a prevention project realised with the support of the Ministry of Health *"Drink responsibly"* (www.beviresponsabile.it). I immediately replied quoting the comic Maurizio Crozza who had suggested the slogan: *"commit suicide with caution"*. And I explained that the best slogan of alcoholic beverages, already shared in the whole world, is *"Less is better"*. The meeting was ending with a professor of psychiatry who opposed against prohibition and the warnings on cigarette packets motivating that prohibitions *"enhance desire"* and the president of an Italian society of cardiology, who was

against the ethical state and limitations of individual freedom, concluding that even the obligation to wear a helmet to ride a motorbike should be left to common sense and to the free will to do so, even the right to decide to die. It is easy to imagine how I felt in front of that mess of personal opinions which had over crossed the door of decency. I limited my public answer to the cardiologist reminding him that a *"no passing"* ban is not an insult to us as motorists, and that we live in a society defined as civilised just because it is regulated by norms. For the rest, I limited myself to illustrate our Tabaccologia magazine saying that I prefer the orthodoxy of written statements to personal opinions, even if expressed for provocative purposes. And for good sake, I refrained myself from adding some colourful adjectives even if they would have been well deserved. I handed out the Tabaccologia magazine to the chairman before leaving.

Peggio del fumo di tabacco c'è solo il fumo di tabacco

Silvano Gallus, Cristina Bosetti

“Cancro ai polmoni: il pane bianco come le sigarette”, “La solitudine peggio del fumo”, “Sesso orale: fa più male del fumo”. Sono solo alcuni degli altisonanti titoli comparsi negli ultimi anni nelle sezioni mediche dei maggiori quotidiani italiani. Sembra che, ogniqualvolta nella letteratura scientifica compaia un nuovo studio che associa un determinato fattore al rischio di morte o di insorgenza di tumori o di altre malattie croniche, i giornalisti scientifici tendano ad attrarre i lettori paragonando la nocività di tale fattore a quella del fumo di sigaretta.

Per esempio, nemmeno tanti anni fa era stata diffusa su tutti i media italiani la notizia che respirare l'aria di Milano equivaleva a fumare 15 sigarette al giorno. Se così fosse, in Lombardia ci sarebbe una attesa di vita inferiore di un decennio rispetto a quella delle regioni e paesi limitrofi. Invece, l'attesa di vita in Lombardia risulta più alta rispetto a quella italiana, e l'attesa di vita in Italia risulta tra le più alte al mondo [1].

Sebbene alcuni nostri autorevoli colleghi abbiano lodevolmente tentato di spiegare all'opinione pubblica che fumare anche poche si-

garette al giorno è molto più rischioso per la salute che vivere in una città inquinata [2,3], l'erroneo confronto tra inquinamento e tabacco viene ancora oggi preso come alibi per iniziare o continuare a fumare.

Bisogna capire una volta per tutte che, almeno nei paesi ad alto reddito, non esiste alcun fattore di rischio nocivo come il fumo di tabacco. Questa è la conclusione a cui è giunto un panel di esperti mondiali che ha confrontato il carico di malattia attribuibile ai 67 principali fattori di rischio [4].

Basti pensare che solo in Italia

Only tobacco smoking is worse than tobacco smoking

Silvano Gallus, Cristina Bosetti

“Lung cancer: white bread as cigarettes”, “Loneliness hurts more than smoking”, “Oral sex: it is worse than smoking”. These are just some of the extravagant titles of health-related articles that appeared over recent years in major Italian newspapers. It seems that whenever in the scientific literature a new study on the association between a specific exposure factor and the risk of death from cancer and other chronic diseases comes out, scientific journalists tend to attract readers by comparing the harmfulness of such a factor with that of the risk factor for excellence, i.e. cigarette smoking. For example, not many years ago

the news that breathing the air of Milan was equivalent to smoke 15 cigarettes per day circulated across all Italian media. If true, in Lombardy the mean life expectancy should have been at least ten years lower compared to that of other Italian regions or neighbouring countries. Instead, life expectancy in Lombardy (i.e., the Italian region with Milan) is higher than in Italy, which, in turn, has among the highest life-expectancy in the world [1]. Although some of our respected colleagues have admirably explained to the general public that smoking a few cigarettes per day poses at a higher health risk than living in a polluted city

[2,3], such an erroneous comparison between air pollution and tobacco smoking is still taken as an excuse to continue or even start smoking. It is important to understand, once and for all, that there is no risk factor as harmful as tobacco smoking, at least in high-income countries. This is the conclusion reached by a panel of world experts who compared the burden of disease attributable to 67 leading risk factors (Lim et al., 2012). Only in Italy, every year more than 12% of deaths (i.e., about 70,000 of 570,000 deaths) can be attributed to cigarette smoking [4]. It is always wrong to make a comparison of the harmfulness between

ogni anno più del 12% dei morti (ovvero circa 70 dei 570 mila morti all'anno) sono da attribuire al fumo di sigaretta [5].

È sempre sbagliato fare confronti di nocività tra un qualsiasi fattore di rischio e il fumo di tabacco. Per questo motivo sull'autorevole rivista *Lancet* abbiamo criticato la pub-



blicazione di un importante articolo che confrontava il numero di morti attribuibile alla mancanza di attività fisica con quello attribuibile al fumo [6,7]. C'era infatti il rischio che una lettura superficiale di quel lavoro potesse suggerire che gli interventi per incentivare l'attività fisica dovessero avere la priorità su quelli di ridurre il consumo di tabacco. Anche la campagna di comunicazione anti-fumo del 2015 del simpatico attore comico Frassica, già criticata perché presumibilmente di limitata efficacia [8], cadeva, a nostro modo di vedere, nello stesso errore. Infatti, dava l'impressione che accendersi una sigaretta fosse come andare senza casco in motorino. Questo è sbagliato, perché i due azzardi sono completamente diversi e accomunarli porta a fuorvianti interpretazioni. Un caso speciale è avvenuto con l'episodio della carne e il rischio di tumore. Circa un anno fa, l'Agencia

Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato il consumo di carne rossa come "probabilmente cancerogeno per l'uomo" (Gruppo 2A) e quello di carni lavorate come "cancerogeno per l'uomo" (Gruppo 1) [9]. Il ruolo sfavorevole della carne sui tumori è ben noto da tempo e anche noi abbiamo contribuito a metterlo in luce [10]. Sebbene fosse importante che questa informazione raggiungesse un grande pubblico per limitare i consumi, soprattutto di carni lavorate, la notizia della valutazione della IARC è stata annunciata dai mass-media attraverso titoli sensazionali, che anche in questo caso davano il messaggio che la carne uccidesse come il fumo di tabacco. Addirittura, un articolo di un prestigioso quotidiano sosteneva che una sola bistecca bruciata fosse paragonabile a 600 sigarette in termini di rischio per la salute [11]. A questo punto, ci siamo sentiti in

various risk factors and tobacco smoking. For this reason, on the *Lancet* – one of the most influential scientific journal – we have criticized the publication of an article which compared the number of deaths attributable to the lack of physical activity with that attributable to smoking [5,6].

There was the possibility that a superficial reading of that paper might give the suggestion that interventions to promote physical activity should have a higher priority compared to those of reducing tobacco consumption. Even the anti-smoking campaign of 2015 with the popular comic actor Frassica, already criticized for its likely limited effectiveness [7], fell, in our view, into the same error. In fact, it gave the impression that lighting up a cigarette was like riding a motorbike without the helmet. This is not a correct message for the public, since these are two completely different hazards, and interrelating them may lead to misleading interpretations. A special

case is that of meat and the risk of cancer. About a year ago, the International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified the consumption of red meat as "probably carcinogenic to humans" (Group 2A) and that of processed meat as "carcinogenic to humans" (Group 1) [8]. The unfavorable role of meat on various neoplasms is well known since long time, and we also contributed to highlight this [9].

Although it was important that this information reached a wide public in order to limit consumption of meat, especially processed meat, the news of the IARC evaluation was announced by the media through sensational headlines, which again gave the message that meat killed as tobacco smoking. Indeed, an article in a prominent newspaper argued that a single overcooked steak was comparable to 600 cigarettes in terms of health risk [10]. At this point, we felt compelled to clarify this issue, and we published a letter to the editor

in the *International Journal of Cancer* where we highlighted that the risk of cancer in relation to meat was extremely limited as compared with that of cigarette smoking [11]. In order to clarify this point, we have roughly estimated in the Italian population the absolute number of cancer deaths attributable to meat and that attributable to smoking. Starting from the data provided by the IARC Monograph, we estimated that in Italy the yearly average consumption of red meat is carcinogenic as sixty cigarettes, an amount that a heavy smoker smokes in a couple of days.

All previous examples highlight how it is misleading to relate the cancerogenicity, the harmfulness or mortality of any risk factor with that of smoking. This may have the adverse consequence of reducing public awareness on the harmful effects of tobacco and to counteract the messages that the anti-smoking prevention campaigns are earnestly striving to spread.



dovere di fare chiarezza, e abbiamo pubblicato una lettera all'editore sulla prestigiosa rivista *International Journal of Cancer* dove abbiamo messo in luce come il rischio di cancro in relazione alla carne sia estremamente limitato rispetto a quello causato dal fumo di sigaret-

te [12]. Al fine di chiarire questo punto, abbiamo stimato approssimativamente il numero assoluto di decessi per cancro attribuibile alla carne e quello attribuibile al fumo nella popolazione italiana. A partire dai dati della IARC, abbiamo stimato che in Italia un intero anno

di consumo medio di carne rossa è cancerogeno quanto una sessantina di sigarette in tutto, che un fumatore accanito si fuma in un paio di giorni.

Tutti i precedenti esempi mettono in luce come sia fuorviante mettere in relazione la cancerogenità, la nocività o la mortalità di qualsiasi fattore di rischio con quella del fumo di sigarette.

Ciò può infatti avere la conseguenza negativa di ridurre la consapevolezza dell'opinione pubblica sugli effetti nocivi del tabacco e di contrastare i messaggi che le campagne di prevenzione anti-fumo cercano faticosamente di diffondere.

Tabaccologia 2016; 3:7-9

Silvano Gallus

Cristina Bosetti

Dipartimento di Epidemiologia,
IRCCS Istituto di Ricerche
Farmacologiche "Mario Negri"
Milano

Bibliografia

- Gallus S, Bosetti C, Chatenoud L, La Vecchia C. Long live the Italians! *Prev Med* 2015;70:76-77.
- Harari S. Inquinamento e fumo sono davvero così dannosi o si sta esagerando? *Corriere della Sera*, 12 Marzo 2012; disponibile online presso: http://www.corriere.it/salute/sportello_cancro/12_marzo_12/fumo-inquinamento-segnalato-voi_e126e512-6936-11e1-96a4-8c08adc6b256.shtml.
- Invernizzi G, Ruprecht A, Boffi R. Smog peggio del fumo: messaggio fuorviante. *Corriere della Sera*, 10 Ottobre 2004; disponibile online presso: http://www.corriere.it/Primo_Piano/Cronache/2004/10_Ottobre/23/fumo.shtml.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2224-2260.
- Gallus S, Mutarak R, Martinez-Sanchez JM, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy, 2010. *Prev Med* 2011;52(6):434-438.
- Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380(9838):219-229.
- La Vecchia C, Gallus S, Garattini S. Effects of physical inactivity on non-communicable diseases. *Lancet* 2012;380(9853):1553; author reply 1553-1554.
- Camprostrini S. Contro il fumo non basta Frassica. *Scienza in Rete*, 18 Novembre 2015; disponibile online presso: <http://www.scienzainrete.it/contenuto/articolo/stefano-campostrini/contro-fumo-non-basta-frassica/novembre-2015>.
- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015;16(16):1599-1600.
- Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Lagiou P, Trichopoulos D, Levi F, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer* 2000;86(3):425-428.
- Anonimo. Tumori, carne sotto accusa. Gridelli: "Una bistecca bruciata fa male quanto 600 sigarette". *Il Mattino* 27 Ottobre 2015; disponibile online presso: http://www.ilmattino.it/PRIMOPIANO/CRONACA/carne_tumori_esperto/notizie/1644528.shtml.
- Gallus S, Bosetti C. Meat consumption is not tobacco smoking. *Int J Cancer* 2016;138(10):2539-2540.

Verso una terapia personalizzata nel trattamento del tabagismo

Gianfranco Puppo, Francesco Pistelli, Stefano Fogli, Romano Danesi, Laura Carrozzi

Il fumo di tabacco rappresenta la principale causa evitabile di morte. La maggior parte dei fumatori non riesce a smettere in modo autonomo e, anche con l'impiego di trattamenti integrati (counselling in associazione a farmaci di dimostrata efficacia, quali vareniclina, bupropione e sostituti nicotini in varia combinazione), le percentuali di individui astinenti a 3, 6 o 12 mesi rimangono poco soddisfacenti (rispettivamente pari a 32%, 21% e 14%) [1]. Ad oggi non esistono chiare indicazioni né su quale farmaco debba essere considerato il gold standard, né quali tabagisti

possano beneficiare di uno specifico trattamento piuttosto che di un altro [2].

Nell'epoca della medicina di precisione, che prevede la conoscenza di dati genetici e clinici per personalizzare le terapie sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, l'efficacia della farmacoterapia nella disassuefazione tabagica potrebbe essere aumentata identificando a priori, per mezzo di biomarcatori affidabili e maneggevoli, quei soggetti con una maggiore probabilità di risposta ad uno specifico trattamento farmacologico. Tra i vari marcatori genetici, meta-

bolici e di imaging cerebrale proposti negli ultimi anni, per la cui trattazione si rimanda all'eccellente revisione di Micheal Mamoun e colleghi [3], la variabilità interindi-



Towards a tailored therapy in smoking cessation

Gianfranco Puppo, Francesco Pistelli, Stefano Fogli, Romano Danesi, Laura Carrozzi

Tobacco smoking is the leading preventable cause of death. The majority of smokers are not able to stop smoking on their own, and even using integrated treatments (counselling in association with proven effective drugs, such as varenicline, bupropion and variously combined forms of nicotine replacement therapies) the percentage of abstinent smokers after 3, 6 or 12 months are not very satisfactory (respectively 32%, 21% and 14%) [1]. To date, there are no clear indications to which treatment should be considered as the golden standard, nor which kind of smokers may best take advantage of a specific treatment rather than an-

other one [2]. In the era of precision medicine, which requires the knowledge of genetic and clinical data in order to tailor treatments on the basis of patient characteristics, the efficacy of pharmacotherapy for tobacco cessation could be increased by *a priori* identification, by means of reliable and patient-friendly biomarkers, in smokers more likely to respond to a specific drug. Among various genetic, metabolic and brain-imaging markers proposed in the last few years, for which we refer to the excellent review of Michael Mamoun and colleagues [3], inter-individual variability in nicotine plasma levels seems to be a critical factor, being

involved in the development of tobacco addiction and in the subsequent determination of drug response. It is known that nicotine is metabolised to cotinine (COT) in the liver by the human cytochrome P450 isoform CYP2A6, which also convert COT into trans-3-hydroxycotinine (3HC). About 50% of metabolism variability of nicotine is heritable [4] and the genotype represents a fundamental feature for the individual differences. The *a priori* identification of individuals with different rates of nicotine metabolism may represent a useful strategy to predict the response to pharmacological treatment. Some studies, in fact, evidenced how

duale nei livelli plasmatici di nicotina sembra rappresentare un fattore critico, essendo coinvolta nello sviluppo della dipendenza tabagica e nella conseguente determinazione della risposta al trattamento farmacologico.

È noto che la nicotina è catabolizzata a cotinina (COT), nel fegato, dall'isoforma enzimatica CYP2A6, che ne catalizza anche la successiva conversione a trans-3-idrossicotinina (3HC). Circa il 50% della variabilità nel metabolismo della nicotina è ereditabile [4] e il genotipo rappresenta un fattore fondamentale alla base di differenze individuali. L'identificazione a priori di soggetti con diversa velocità di metabolizzazione della nicotina può rappresentare una strategia utile per predire la risposta al trattamento farmacologico. Alcuni studi, hanno evidenziato che i benefici correlati alla somministrazione di nicotina per via transdermica so-



no maggiori nei soggetti con metabolismo più lento [5]. Nei soggetti con metabolismo definito come normale/rapido potrebbe essere utile, invece, un cambiamento nella formulazione della nicotina somministrata (ad esempio, per via inalatoria in luogo di quella transdermica) o l'impiego di farmaci alternativi. In studi di farmacogenetica condot-

ti sul rapporto metabolico nicotino (*nicotine metabolite ratio*, NMR), un biomcatore della clearance nicotina basato sul rapporto 3HC/COT, che esprime sia il genotipo sia il fenotipo del metabolismo della nicotina, è stato dimostrato come i tassi di cessazione aumentino con l'utilizzo di vareniclina, rispetto alla terapia di sostituzione

benefits related to transdermal administration of nicotine are superior for patients with a slow nicotine metabolic rate [5]. In subjects with metabolism defined as "normal/rapid", a change in the formulation of nicotine replacement therapy (e.g. inhaled rather than transdermal) or in the use of other drug classes might be useful. In pharmacogenetic studies on the nicotine metabolite ratio (NMR), i.e., a biomarker of nicotine clearance based on the 3HC/COT ratio which expresses both the genotype and the phenotype of nicotine metabolism, it was shown that cessation rates raised using varenicline instead of nicotine replacement therapy, in normal/rapid nicotine metabolizers, while such a result was not obtained among slow nicotine metabolizers, in whom the use of transdermal nicotine patch elicit a better reduction of withdrawal symptoms with respect to varenicline [6].

The feasibility of the use of this approach in the everyday clinical

practice was recently assessed in a study conducted in Pisa by a task force of pneumologists of the U.O. Pneumologia Universitaria and pharmacologists of the U.O. Farmacologia Clinica e Farmacogenetica of the Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) [7]. In this pilot study, conducted on a cohort of 66 patients in care at the Centre of Studies and Treatment of Tobacco dependence (CeST) of the U.O. Pneumologia Universitaria dell'AOUP, the phenotype of nicotine metabolism was assessed in blood and salivary samples by liquid chromatography associated with mass spectrometry (LC/MS/MS), and the CYP2A6 genotype was analysed by real time PCR. The study results allowed us to validate this pharmacokinetic and pharmacogenetic approach in smoking and abstinent subjects. The analytic method showed a sensitivity level able to detect cotinine levels also in plasma from abstinent individuals exposed to second-hand tobacco smoke.

The main results of the study could be summarised as follows:

- the frequencies of CYP2A6 genetic variants were comparable with those of studies on Caucasian individuals;
- all the subjects carrying the CYP2A6 deficient allele also had a slow metabolizer phenotype;
- slow metabolizers had NMR values about 50% of those of normal/rapid metabolizers;
- women showed a higher NMR than men;
- measurements of the NMR levels in the saliva were comparable to those in plasma.

In conclusion, the study showed that the simultaneous evaluation of NMR/CYP2A6 genotype in blood and saliva samples of smokers is accurate and feasible in the everyday clinical practice of a smoking cessation centre, allowing to optimize the choice of the best pharmacological strategy in every single smoker. The future is now.

nicotinic, nel gruppo dei metabolizzatori normali/rapidi, mentre questo risultato non si ottenga nei metabolizzatori lenti, dove invece l'utilizzo del cerotto alla nicotina determina una maggiore riduzione dei sintomi di astinenza rispetto al trattamento con vareniclina [6].

La fattibilità dell'utilizzo di questo approccio in un contesto di pratica clinica quotidiana è stato oggetto di recente analisi nel lavoro svolto a Pisa da una task-force di pneumologi dell'U.O. Pneumologia Universitaria e di farmacologi dell'U.O. di Farmacologia Clinica e Farmacogenetica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP) [7].

In questo studio pilota, realizzato su una coorte di 66 soggetti afferenti al Centro per lo Studio ed il Trattamento del Tabagismo (CeST) dell'U.O. Pneumologia Universitaria dell'AOUP, sono stati analizzati in campioni di sangue e saliva il fenotipo metabolico nicotinic, mediante cromatografia liquida associata a spettrometria di massa (LC/MS/MS), e il genotipo CYP2A6, mediante analisi *real time* PCR.

I risultati ottenuti hanno permesso di validare questo approccio farmacocinetico-farmacogenetico in soggetti sia fumatori sia astinenti. Il metodo analitico ha dimostrato un livello di sensibilità capace di rilevare livelli di cotinina anche nel plasma di soggetti astinenti esposti a fumo passivo.

I principali risultati dello studio possono essere così riassunti:

- la frequenza delle varianti genetiche di CYP2A6 era comparabile a quella di studi condotti in popolazioni caucasiche;
- tutti i soggetti portatori di polimorfismi associati a deficit dell'enzima CYP2A6 presentavano anche un fenotipo metabolizzatore lento;
- i metabolizzatori lenti avevano un valore NMR pari a circa il 50% di quello dei soggetti metabolizzatori normali/rapidi;
- le donne avevano un NMR più alto rispetto agli uomini;
- la misura del parametro NMR nella saliva era paragonabile a quella nel plasma.

In conclusione, lo studio ha dimostrato che la valutazione simultanea

NMR/genotipo CYP2A6 su campioni ematici e salivari di fumatori è precisa e realizzabile nella pratica clinica di un Centro antifumo, permettendo di ottimizzare la scelta dei trattamenti farmacologici più appropriati nei singoli fumatori. Il futuro è adesso.

[Tabaccologia 2016; 3:10-12]

**Gianfranco Puppo,
Francesco Pistelli,
Laura Carrozzì**

UO Pneumologia Universitaria,
Dipartimento Cardioracico e
Vascolare

Stefano Fogli, Romano Danesi

UO Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Bibliografia

1. Carrozzì L, Pistelli F, Viegi G. Pharmacotherapy for smoking cessation. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2(5):301-317.
2. Bader P, McDonald P, Selby P. An algorithm for tailoring pharmacotherapy for smoking cessation: results from a Delphi panel of international experts. *Tob Control* 2009;18(1):34-42.
3. Mamoun M, Bergen AW, Shieh J et al. Biomarkers of Response to Smoking Cessation Pharmacotherapies: Progress to Date. *CNS Drugs* 2015;29(5):359-369.
4. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009;192:29-60.
5. Lerman C, Jepsen C, Wileyto EP et al. Genetic variation in nicotine metabolism predicts the efficacy of extended-duration transdermal nicotine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):553-557.
6. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW Jr et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(2):131-138.
7. Fogli S, Saba A, Del Re M et al. Application of a pharmacokinetic/pharmacogenetic approach to assess the nicotine metabolic profile of smokers in the real-life setting. *J Pharm Biomed Anal* 2016;131:208-213.

A 10 anni dal caso Litvinenko (2006-2016). Quando un avvelenamento sdoganò mediaticamente il Polonio nel fumo di tabacco

Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Maria Sofia Cattaruzza

Riassunto

La ricorrenza del decimo anniversario dell'avvelenamento da Polonio 210 (Po-210), un omicidio quasi perfetto, dell'ex spia russa Alexander Litvinenko, con questo articolo ci dà l'occasione per ricordare l'ostracismo prima e lo sdoganamento poi del Polonio, non solo come micidiale veleno radioattivo, ma anche come uno degli elementi costitutivi del gruppo dei cancerogeni presenti nel fumo di tabacco e già inserito dallo IARC nel Gruppo 1. Sia nell'intossicazione acuta, come nel caso di Litvinenko e di Yasser Arafat ancor prima, che in quella cronica come avviene per tutti i fumatori, il Po-210 si presenta come un veleno ingannatore che sul breve (intossicazione acuta), e sul lungo periodo (fumatori), ha effetti devastanti sulla salute umana. E di tutto ciò le multinazionali del tabacco erano, colpevolmente, a conoscenza fin dagli anni '60.

Parole chiave: Polonio, avvelenamento, Litvinenko, fumo di tabacco, Big Tobacco.

Ten years after the Litvinenko case (2006-2016). When an affair of poisoning mediatically enlightened the presence of Polonium in tobacco smoke

Vincenzo Zagà, Daniel L. Amram, Maria Sofia Cattaruzza

Abstract

With the recurrence of the tenth anniversary of the Polonium 210 (Po-210) poisoning of the ex Russian spy Alexander Litvinenko, an almost perfect murder, by means of this article, we take the opportunity to recall the beforehand ostracism and the after official sanction of Polonium, not only as a deadly radioactive poison, but also as one of the elements listed in IARC group 1 carcinogens. Po-210 is a tricky poison which may have devastating effects on human health both in acute intoxication, such as the cases of Litvinenko and Arafat before him, and in chronic exposure, as to any smoker. All this was well known by the multinational tobacco companies ever since the 1960's.

Keywords: Polonium, poisoning, Litvinenko, tobacco smoke, Big Tobacco.

Un delitto quasi perfetto

Correva l'anno 2006 e in un centro ospedaliero periferico vicino a Londra, il 3 novembre, veniva ricoverato d'urgenza un paziente di 43 anni di nome Edwin Carter. Il quadro clinico iniziale comprendeva dolori addominali acuti, diarrea e vomito, su una base di grave disidratazione. Una gastro-enterite da *Clostridium difficile* fu la prima impressione diagnostica e si procedette a una terapia antibiotica. Il paziente, dal canto suo, credeva invece, che si trattasse di un avvelenamento tenuto conto del suo stato di rifugiato po-



litico russo passato dal KGB ai servizi segreti britannici, con un corollario di un cambiamento di identità che egli stesso rivelava. Edwin Carter non era altro che Alexander Litvinenko, ben noto ai servizi segreti di almeno due paesi e questa informazione fu evidentemente presa seriamente dai suoi medici.

I suoi sospetti vennero presto sostenuti dalla comparsa, il sesto giorno, di una trombocitopenia e una neutropenia che facevano pensare appunto all'ingestione di una sostanza tossica "misteriosa". Il quadro clinico si arricchì, perché nella seconda settimana, insorse un'aplasia midollare, un'alopecia e delle infezioni delle mucose a vari livelli. Inizialmente fu ipotizzato un avvelenamento da tallio, ma i livelli sanguigni di questo metallo pesante altamente tossico, quantunque un po' elevati, erano molto lontani da valori di pericolosità. In seguito, lo stato clinico non smette di preci-

pitare e, in uno spazio di tre settimane, si instaurò un quadro di deficit poliviscerale che richiedette molto rapidamente la ventilazione assistita, l'emodialisi e un'assistenza cardiaca fino al coma. Nella 23ª giornata, un arresto cardio-respiratorio, lo portò all'esito fatale.

Fu la spettroscopia delle urine al 22° giorno che, evidenziando un'emissione gamma di 803 keV, fece paventare la possibilità di un avvelenamento da Polonio 210 (Po-210). Questa ipotesi venne poi confermata all'autopsia dalla presenza del radionuclide nei tessuti in quantità 109 volte superiori al valore basale con numerosi organi interni che apparivano in necrosi e con presenza di Po-210 in concentrazioni letali.

In base alle quantità misurate e alla distribuzione tissutale del radionuclide, sembra che il paziente abbia ingerito delle quantità massicce della sostanza tossica, nell'ordine

An almost perfect crime

It was the year 2006, and in a London suburb local hospital, on the 3rd of November a patient called Edwin Carter was urgently admitted because of acute abdominal pain, diarrhoea, vomiting and dehydration. He was initially diagnosed with a gastroenteritis due to *Clostridium difficile* and treated with antibiotics. The patient on his own raised the possibility of being poisoned, being a political refugee from Russia who passed at the service of the British Secret Service, and changed subsequently his identity. Edwin Carter was truly Alexander Litvinenko, well known as an agent of the Secret Service of at least two countries and so this information was obviously taken in serious concern by his physicians. His suspect was quickly confirmed by the appearance on the sixth day of thrombocytopenia and neutropenia that suggested the ingestion of

some "mysterious" toxic substance. In the second week, the clinical picture was enriched by bone marrow failure, alopecia and diffuse mucositis. Thallium poisoning was suspected, but blood levels of thallium, although raised, were much lower than dangerous levels. Further on, his clinical state worsened and in 3 weeks he developed multiple organ failure requiring assisted ventilation, haemodialysis, and cardiac support, until a state of coma. On the 23rd day of illness, he suffered cardio-respiratory arrest which brought him to his death. Urine gamma-ray spectroscopy on day 22, showing a characteristic 803keV emission, raised the suspect of 210Polonium (Po-210) intoxication. This hypothesis was confirmed by the autopsy which revealed the presence of the radionuclide in the tissues in a concentration 109 times higher than normal background levels and

showed many necrotic organs with presence of lethal levels of Po210. Considering the measured levels and the distribution of the radionuclide in the tissues, it seemed that the patient had ingested huge amounts of the toxic substance, around many billions of bequerels, enough to kill a big mammalian animal [1-3].

Litvinenko's cause of death by Polonium-210 poisoning quickly went around the world and some days later, Robert N. Proctor, Professor of History of Sciences at the Stanford Universtiy in San Francisco, wrote an article for the New York Times on the 1st December of 2006, in which, with a good deal of irony, he revealed the presence of Po-210 in tobacco smoke and the great deception of the Tobacco multinational companies (known as Big Tobacco). "When they found out, last week, that the ex KGB agent, Alexander Litvinenko,

di diverse miliardi di becquerels, sufficienti per uccidere un grosso mammifero [1-3].

La causa del decesso di Litvinenko da Polonio 210 fece subito il giro del mondo e qualche giorno dopo, sul The New York Times del 1 dicembre, 2006, Robert N. Proctor, professore di Storia della Scienza alla Stanford University di San Francisco, firmava un articolo in cui, con una buona dose di ironia, svelava la presenza di Po-210 nel fumo di tabacco e il grande inganno delle multinazionali del tabacco (Big Tobacco): "Quando hanno scoperto, la settimana scorsa, che l'ex agente del KGB Alexander Litvinenko era stato avvelenato da una sostanza radioattiva, il polonio 210, c'era un gruppo che doveva sentirsi proprio inorridito: l'industria del tabacco. Big Tobacco sapeva almeno fin dagli anni '60 che le sigarette contengono livelli significativi di polonio" [4].

Dall'avvelenamento allo sdoganamento

Questo episodio, politicamente rilevante, ebbe un forte risalto massmediatico non solo in USA, ma anche al di qua dell'oceano e per noi tabaccologi della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) fu un assist insperato per comunicare e informare l'opinione pubblica, con un comunicato all'agenzia di stampa Ansa, che anche tutti i fumatori nel mondo erano (e sono) contaminati da Polonio 210.

Come speravamo, questa notizia ebbe l'effetto di un terremoto anche nel nostro paese tanto che varie testate televisive, online e di carta stampata si mobilitarono per saperne di più. Fra tutte, il 5 dicembre 2006 ci fu richiesta una intervista e fu costruito un interessante servizio sul problema Polonio e fumo di tabacco, mandato in onda su RAI3 Emilia-Romagna e replicato la stessa sera nel TG1 delle ore 20. In



had been poisoned by a radioactive substance, polonium-210, there was a group who must have felt particularly horrified: the tobacco industry. The industry has been aware that cigarettes contain significant levels of polonium, at least since the 1960s". [4].

From poisoning to official sanction

This episode, politically relevant, had a strong emphasis on mass-media, and for us Tobaccologists (SITAB) it was an unexpected occasion to communicate and to inform public opinion, by means of a communication to the ANSA press agency, that also every smoker was (and is) contaminated by Polonium-210. As we hoped, this information had an earthquake effect and many television agencies, as well as on-line and published journals, were recruited to know more. Among them all, on the 5th

of December 2006, we were asked for an interview and an interesting TV report on the Polonium and Tobacco issue was built up and broadcasted on RAI3 Emilia-Romagna and, on the same evening, on the 8 pm TG1 programme (National Evening News). During the same month, we published for the first time a review on "Tobaccology" titled: "Polonium-210 in cigarette smoke: the radioactive killer". In one way or the other, the information for the first time reached a few million Italian and non Italian citizens, among whom colleagues from the on-line Pravda Italian edition, which were very glad to dilute the news of the murder of the ex Russian spy with the Polonium coming from tobacco smoke. The fact is that from that moment for the Polonium things began to change. Indeed, the element Polonium as a tobacco smoke contained carcinogen began to appear in many scientific papers and

during scientific meetings, communications dealing with Polonium ceased to be relegated in ancillary positions. Then in 2011, we received a request by Dr. Piergiorgio Zuccaro, the former Director of the Observatory of Alcohol, Tobacco Smoke and Drugs (OSS-FAD) of the Superior Institute of Health (ISS), to study the radioactivity of the 10 most sold cigarette brands in Italy [5,6] and some time later, to study "Polonio in vivo" [7]. In conclusion, the detection of Po-210 in broncho-alveolar washing and in urine samples of smokers, ex smokers and never smokers with lung cancer, and also the functional ventilation status as well as the home radon concentration were assessed. This finally ended the ostracism towards studies on Polonium which we had conducted since the Nineties together with Prof. Enrico Gattavacchia of the Bologna University and the ENEA of Bologna. We think that

quello stesso mese pubblicammo per la prima volta una review su Tabaccologia dal titolo: "Polonio 210 nel fumo di tabacco: il killer radioattivo". Insomma in un modo o nell'altro, l'informazione per la prima volta raggiunse qualche milione di italiani e non, fra cui i colleghi della Pravda online, edizione italiana a cui non parve vero poter diluire la notizia dell'assassinio dell'ex spia russa con quella del Polonio nel fumo di tabacco.

Sta di fatto che da quel momento per il Polonio il vento cominciò a cambiare. L'elemento Polonio come cancerogeno del fumo di tabacco cominciò a comparire fra i componenti cancerogeni della combustione del tabacco in molti articoli scientifici mentre in vari congressi scientifici le comunicazioni che parlavano del Polonio non furono più relegate in posizioni, come avveniva prima, a dir poco ancillari. Poi nel 2011 ci è pervenuta la richiesta, da parte del dr. Piergiorgio Zucaro, allora direttore dell'Osservato-

rio Alcol, Fumo, Droghe (OSSFAD) dell'Istituto Superiore di Sanità, di effettuare uno studio sulla radioattività nelle 10 marche di sigarette più vendute in Italia [5,6] seguito, qualche anno dopo da un'altra ricerca, "Polonio in vivo" [7]. È in via di conclusione, anche lo studio sul rilevamento del Po-210 nei broncolavaggi e nelle urine dei fumatori, ex e mai fumatori con tumore polmonare, parallelamente al rilievo dei rispettivi quadri funzionali ventilatori e del radon dei siti abitativi. Finalmente era così terminato l'ostracismo agli studi sul Polonio, che fin dai primi anni '90, col prof. Enrico Gattavecchia dell'Università degli Studi di Bologna, portavamo avanti assieme all'ENEA di Bologna. Pensiamo che in tutto questo abbiano giocato un ruolo determinante la supponenza e l'ignoranza sul problema Polonio per molti medici e ricercatori (su Medline erano presenti già negli anni '60 lavori pubblicati su Nature e Science che denunciavano la pre-

senza di Polonio nel fumo di tabacco) [8-10].

Un veleno ingannatore

Il Polonio 210, sostanza radioattiva alfa, è altamente tossica ed è stata inserita dall'Agenzia IARC nel gruppo delle sostanze cancerogene per l'uomo (Gruppo 1) [11]. Il Po-210 si presenta sotto forma di cloruro di Polonio con l'aspetto banale di una polvere bianca facile da dissolvere, cosa che ne facilita la somministrazione sotto diverse forme. La sua radioattività non può essere riscontrata con i contatori Geiger-Muller tradizionali. Le radiazioni alfa sono le radiazioni meno penetranti essendo il loro percorso nell'aria di pochi cm, per cui vengono arrestate da ostacoli, per es. un foglio di carta, mentre in un tessuto vivente il percorso è di alcuni micron (=millesimo di mm.) [12,13]. Poiché cedono tutta la loro energia in tragitti brevi, il pericolo per i tessuti biologici si ha solo nei casi

researchers and physicians' arrogance and ignorance about Polonium played an important role in this scenario (it was sufficient to consult Medline to find out that since the Sixties, some journals, like Nature and Science, had already given voice to the Polonium issue) [8-10]

A tricky poison

Polonium 210, an alpha radioactive substance, is highly toxic and had been included by the IARC Agency in the group of human carcinogens (Group 1) [11]. In its chloride form, it is presented with a trivial white powder aspect, easy to dissolve, which makes it administrable under many forms. Its radioactivity cannot be revealed by traditional Geiger-Muller counters. Alpha radiations are less penetrating, and the trajectory in the air is about a few centimetres, and thus they are stopped by obstacles

such as a sheet of paper, while in a living tissue the alpha radiations travel few microns (= one thousandth of a millimetre) [12,13]. Since they give out all their energy in such short trajectories, there is a danger for the biological tissues only in the cases in which the substances which emit them, penetrate into the organism through respiration, injection, or ingestion and remain in close and stable contact with the tissue cells. It is obvious the alpha radiations have a high ionising capacity and, consequently, are particularly harmful when they get in contact with living tissues, resulting particularly harmful even when handled. The maximum threshold tolerable limit of Polonium is 1100 Bq (0.03 µCi), a quantity which corresponds to what is produced by 6.8 billionth of a mg of Polonium [14,15]. To have an idea of the radioactive potency of Polonium-210, just

think that 0.1 mg of this metalloid emits the same number of alpha particles as 5 grams of radium. A very potent killer with devastating effects for humans. The radioactive transformation of Polonium-210 yields to emission of gamma-photons of 803 keV, but these, even if of very high energy, are produced in very small amounts, and this, once again, makes use of the Geiger-Muller counter unsuitable. Only the gamma spectrometre allows researchers to establish the energetic spectrum of the radionuclides, even if present in minimal quantities. This technique is used only on demand and not systematically, in case of a suspect of radiations by clinicians; and this is neither typical nor frequent among demands of an anti-poison centre. This is comprehensive if one considers that the greatest peculiarity of a poisoning due to Poloni-

in cui le sostanze che la emettono siano penetrate nell'organismo attraverso la respirazione, l'iniezione o l'ingestione, venendo così a contatto stretto e stabile con le cellule tissutali. Va da sé quindi che le radiazioni alfa hanno un elevato potere ionizzante e, di conseguenza, sono particolarmente dannose quando entrano in contatto con i tessuti viventi, risultando così molto pericolose anche da manipolare. Il limite massimo tollerabile di radioattività da Polonio è 1.100 Bq (0.03 μ Ci), una quantità corrispondente a quella prodotta da 6.8 miliardesimi di milligrammo di Polonio [14,15].

Per dare una idea della potenza radioattiva del Po-210, basti pensare che 0,1 mg di questo metalloide emettono lo stesso numero di particelle alfa di 5 grammi di radio. Un killer potentissimo con un effetto sull'uomo devastante.

La trasformazione radioattiva del Po-210 sfocia anche nell'emissione di fotoni gamma di 803 keV, ma

questi, sebbene di energia molto elevata, sono prodotti in scarsa quantità, rendendo ancora una volta inadatto il contatore Geiger-Muller. Solo la spettrometria gamma permette al ricercatore di stabilire lo spettro energetico dei radionuclidi, anche se presenti in quantità minime. Tale tecnica è adoperata a richiesta, e non sistematicamente, in caso di sospetto radioattivo da parte dei clinici, cosa che non è tipica né frequente tra le richieste formulate dai centri anti-veleno. Ciò è comprensibile se si pensa che la grande particolarità clinica dell'avvelenamento da Polonio 210 è "quella di non averne alcuna". I sintomi d'esordio sono totalmente aspecifici. Nulla permette di distinguerli da quelli imputabili ad altre sostanze tossiche anche non radioattive, fra cui alcuni metalli pesanti come il tallio. Agata Christie dà una bella descrizione dell'intossicazione da quest'ultimo nel suo romanzo

Un cavallo per la strega

The Pale Horse pubblicato nel 1961, che è poi la stessa pista esplorata senza successo dai medici che avevano preso in cura Alexander Litvinenko. Di fatto, fare una diagnosi immediata e corretta nel 2006 era una missione impossibile perché, come abbiamo visto, il Polonio 210 risulta difficile procurarselo e non è facile rintracciarlo; di conseguenza è difficile che lo si prenda in considerazione come elemento sospettato per possibile avvelenamento. Solo la spettrometria nelle urine permette di svelare il famoso caratteristico picco gamma di 803 keV e quindi di poter fare la ricerca mirata per il Polonio.

Gli effetti devastanti

Questo radionuclide, con la sua emivita di 138 giorni e il suo forte spettro energetico è uno dei più devastanti che ci sia, perché, una

um-210 is "that it does not have any". Early symptoms are totally non specific. Nothing leads to distinguish them from those linked to other, non radioactive toxic substances, like for instance some heavy metals such as tallium. Agatha Christie gives a nice description of tallium intoxication in her novel "The Pale Horse" published in 1961, which is the first diagnostic path explored, without success, by the clinicians which were taking care of Alexander Litvinenko. In fact, getting to an immediate, correct diagnosis in 2006 was entirely an impossible mission, because as said before, Polonium-210, not being easy to trace, was considered difficult to obtain and thus it was hardly suspected as a possible cause of the poisoning. Only a urine sample spectrometre would allow to display the famous characteristic 803 keV pike, and to research specifically Polonium.

The devastating effects

This radionuclide, with its half-life of 138 days and its potent energetic spectre, is one of the most devastating available, because, once ingested, inoculated or inhaled, by means of the massive emission of alpha particles, induces an acute, massive radiation of the tissues, even if dose-dependent. Death due to Polonium-210 takes place because of a mechanism of generalised cellular necrosis. A massive effect of progressive and rapid necrosis with which the organism is not able to cope, because incapable to "replace" in such short times a large quantity of "burnt" necrotic cells [14]. In the case of Litvinenko, the administered dose (more than 4GBq!) was such that no treatment could have ever saved him [1].

Arafat like Litvinenko

Even if by now Litvinenko represents the first official case of acute poisoning by Polonium-210, it seems certain that the first case should be Yasser Arafat, leader of the Palestine Liberation Organisation (PLO), deceased in Paris on the 11th of November 2004, at the age of 75 years. The clinicians who took care of Arafat at the military hospital of Clamart in Paris, after his death in 2004, declared that they could not establish the cause of death and, following the request of his wife, no autopsy was conducted. The medical records obtained by the New York Times in 2005 affirmed that Arafat had died because of a coagulation disorder caused by an unknown infection. It was up to some journalists of Al Jazeera, a TV network in Qatar, to be the first to suspect that Arafat could have been poisoned with Polonium. The suspect came out by observing and com-

volta ingerito, iniettato o inalato, attraverso la massiva emissione di particelle alfa, provoca una radiazione tissutale massiva e acuta, anche se dose dipendente.

La morte da Po-210 interviene in quanto si innesca un meccanismo di necrosi cellulare generalizzata. In sostanza si verifica un effetto massivo di progressiva e rapida necrosi che l'organismo non è in grado di fronteggiare, perché non è capace di "rimpiazzare" in tempi brevi la grande quantità di cellule "bruciate" andate in necrosi [14].

Nel caso di Litvinenko, la dose somministrata (più di 4GBq) era tale che nessun trattamento avrebbe potuto salvarlo [1].

Arafat come Litvinenko

Anche se ormai Litvinenko rappresenta il primo caso ufficiale di avvelenamento acuto da Po-210, sembra ormai accertato che verosimilmente la triste primogenitura spett-

ti a Yasser Arafat, leader dell'OLP (Organizzazione per la Liberazione della Palestina), deceduto a Parigi l'11 novembre del 2004, all'età di 75 anni. I medici che l'avevano in cura nell'ospedale militare francese Clamart, a Parigi, dopo la sua morte, dichiararono di non aver potuto stabilirne la causa e all'epoca, su richiesta della moglie, non venne effettuata l'autopsia. Le cartelle cliniche ottenute dal New York Times nel 2005 affermarono che Arafat era morto per un disturbo della coagulazione causato da un'infezione sconosciuta.

Spetta ad alcuni giornalisti dell'emittente televisiva del Qatar, Al Jazeera, di aver sospettato per primi che Arafat potesse essere stato avvelenato col Polonio. Il sospetto venne osservando e comparando attentamente le foto relative agli ultimi giorni di vita di Arafat con quelle di Litvinenko. Il caso sui motivi della morte del leader palestinese Yasser Arafat scoppio

nell'estate del 2012, otto anni dopo la sua scomparsa. Col consenso della vedova di Arafat, Suha, i giornalisti di Al Jazeera, ottennero vari effetti personali del marito, quali la keffiah, lo spazzolino da denti e abiti, che furono fatti analizzare dall'Institut de Radiophysique di Losanna (Svizzera). Dopo alcune indagini durate mesi, Al Jazeera fece sapere che gli oggetti personali esaminati dell'ex-leader dell'Organizzazione per la Liberazione della Palestina, erano contaminati con alti livelli di polonio-210. I campioni biologici su questi oggetti lasciavano supporre che il corpo stesso di Arafat contenesse polonio e che quindi questi potesse essere stato avvelenato. E François Bochud, il direttore dell'Istituto disse ad Al Jazeera: "Posso confermarvi che abbiamo misurato una quantità inspiegabilmente elevata di polonio-210 negli effetti personali di Arafat che contenevano macchie di liquidi biologici". Secondo i test di labo-

paring the photographs of the last days of Arafat and Litvinenko. The affair of the reasons of Arafat's death came out in the summer of 2012, eight years after his death. With the consent of Arafat's widow, Suha, the men from Al Jazeera obtained her husband's personal effects, such as keffiah, toothbrush, and suits that were analysed at the Institut de Radiophysique at Lausanne (Switzerland). After some investigations lasting several months, in fact, Al Jazeera communicated that the examined personal effects of the former PLO leader were contaminated by high levels of Polonium-210. The biological samples on these objects left a suspect that Arafat's body could have contained Polonium and thus he could have been poisoned. François Bochud, Director of the Institute, declared to Al Jazeera: "I can confirm that we measured an unexplained high level of polonium-210 upon the personal effects of Arafat, which

contained spots of biological liquids". According to the laboratory tests, the registered levels on Arafat's clothes were much higher than the baseline level. Arafat's toothbrush had levels of 54 mBq, while a spot of urine on his underwear measured 180 mBq – another pair of underwear used as a control measured only 6,7 mBq. "If it is more than 10 times the baseline level, we may presume that it is significant" said Roger Jewsbury, a chemist of Huddersfield University in UK. "And it is quite possible that he was poisoned". For this reason, the widow, Suha Arafat, asked for the exhumation of the remains of her husband.

There was a 83% chance that Arafat had been poisoned by radioactive substances according to the 10 experts of the University of Lausanne, who signed and delivered the results to the Palestinian Commission who investigated upon the cause of the ex-president's

death. What is declared in the analyses conducted by the scientists of the University Centre of Legal Medicine of Lausanne is this: "upon the remains, such as ribs and hips of Arafat there were levels of Polonium at least 18 times higher than the baseline, and this could mean that the leader had been poisoned with a radioactive element with a certainty of 83%". "The repetition of toxicological and radio-toxicological exams disclosed unexpectedly high levels of polonium 210 and lead 210 in many examined samples", is written in the 108 paged report. Dave Barclay, a well known forensic scientist declared to the network of Qatar that the results of the analyses showed that the Palestinian leader was murdered: "Yasser Arafat died by polonium poisoning. We found the smoking gun which caused his death. What we do not know is who used the gun". But that is another story [16].

ratorio, i livelli registrati sugli effetti personali di Arafat erano molto più alti. Lo spazzolino da denti di Arafat per esempio ha mostrato livelli di 54 mBq, una macchia di urina sulla sua biancheria intima misurava 180 mBq, mentre altra biancheria intima usata come controllo ha dato un risultato di contaminazione di appena 6,7 mBq. *“Se si tratta di più di 10 volte il livello di fondo, si può presumere che ciò sia significativo”*, dice Roger Jewsbury, un chimico presso l'Università di Huddersfield, Regno Unito. *“Ed è del tutto possibile che sia stato avvelenato”*. Per questo la vedova, Suha Arafat, chiese la riesumazione dei resti del marito. Secondo i 10 esperti dell'Università di Losanna che hanno firmato e consegnato i risultati alla commissione palestinese di inchiesta che indagava sulle cause della morte dell'ex presidente, c'è l'83% di probabilità che Arafat sia stato avvelenato con sostanze radioattive.

Quel che si afferma, nelle analisi condotte dagli scienziati dell'University Centre of Legal Medicine di Losanna su una ventina di campioni prelevati dal corpo del leader è questo: *“Nei resti, come costole e bacino di Arafat sono stati trovati livelli di polonio almeno 18 volte superiori alla media, il che porta a supporre, con una certezza dell'83%, che il leader sia stato avvelenato con l'elemento radioattivo”*.

“La ripetizione degli esami tossicologici e radio-tossicologici ha mostrato livelli inaspettatamente alti di polonio-210 e piombo-210 in molti dei campioni analizzati”, si legge nel rapporto di 108 pagine.

E Dave Barclay, noto scienziato forense britannico, ha dichiarato all'emittente del Qatar che i risultati delle analisi dimostrano che il leader palestinese è stato ucciso: *“Yasser Arafat è deceduto per avvelenamento da polonio. Abbia-*

mo trovato la pistola fumante che ha causato il suo decesso. Quello che non sappiamo è chi ha impugnatore la pistola” [16].

Ma questa è un'altra storia.

[Tabaccologia 2016; 3:13-19]

Vincenzo Zagà

✉ caporedattore@tabaccologia.it
Pneumologo, Bologna
Vicepresidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)

Daniel L. Amram

Medico della Prevenzione,
Ambulatorio Tabaccologico
Consultoriale, Az. USL 5 Pisa

Maria Sofia Cattaruzza

Società Italiana di Tabaccologia
e Dipartimento di Sanità Pubblica,
Sapienza Università di Roma

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

Bibliografia

- Nathwani AC et al. Polonium-210 poisoning: a first-hand account. *Lancet* 2016.
- McFee RB, Leikin JB. Death by Polonium-210: lessons learned from the murder of former Soviet spy Alexander Litvinenko. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2009;26:61-67.
- McAllister JFO. The spy who knew too much. *Time Magazine* 2006;168:30-38.
- Proctor RN. Puffing on Polonium. *The New York Times*, 1 dec, 2006: http://www.nytimes.com/2006/12/01/opinion/01proctor.html?_r=0.
- Zagà V, Esposito M, Zuccaro P, Bartolomei P, Pacifici R, Gattavecchia E, Taroni M. Il Polonio 210 nelle 10 marche di sigarette più vendute in Italia. Abstract 1101, Congresso Nazionale AIPO, Verona 2011.
- Taroni M, Zagà V, Bartolomei P, Gattavecchia E, Pacifici R, Zuccaro P, Esposito M. 210Po and 210Pb concentrations in Italian cigarettes and effective dose evaluation. *Heath Phys* 2014;107(3):195-199.
- Zagà V, Martucci P, Pacifici R, Taroni M, Zuccaro P, Giacobbe R, Trisolini R, Paioli D, Patelli M, Grosso D, Mariano V, Raimondi C, Del Prato B, Bartolomei P, Esposito M. Il Polonio nei broncolavaggi dei fumatori. Studio "Polonio in vivo": dati preliminari. Abstract IX Congresso Nazionale SITAB Roma 2013, *Tabaccologia* 2013;3:17.
- Marsden E, Collins MA. Alpha-particle activity and free radicals from tobacco. *Nature* 1963; 198, 4884:962-964.
- Radford Jr. EP, Hunt VR. Polonium-210: a volatile radioelement in cigarettes. *Science* 1964; 143, 60:247-249.
- Holtzman RB, Ilcewicz FH. Lead-210 and Polonium-210 in tissues of cigarette smokers. *Science* 1966;153,741:1259-1260.
- [IARC MONOGRAPHS VOLUME 83. IARC Press - LYON (FRANCE)].
- Mitchell TG. Some fundamentals of radiologic physics. *South Med J* 1960;53(4):386.
- Furth J, Lorenz E. In: Hollander AK, ed. *Radiation Biology*. New York, NY: McGraw Hill, 1954:1145. Radford EP, Hunt VR. Carcinogenicity of tobacco smoke constituents. *Science* 1969;165:312.
- Haynes WM. *CRC Handbook of chemistry and Physics*, June 9, 2015 by CRC Press, 96th Edition, Boca Raton-London-New York: <https://www.crcpress.com/CRC-Handbook-of-Chemistry-and-Physics-96th-Edition/Haynes/p-book/9781482260977#googlePreviewContainer>.
- Los Alamos National Laboratory: <http://www.lanl.gov/museum/news/newsletter/2016-02/science-question-cigarettes.php>.
- [<http://www.ilfattoquotidiano.it/2013/11/06/arafat-fu-avvelenato-con-il-polonio-210-il-rapporto-delluniversita-di-losanna/768618/>].

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 TPO (*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 astensione 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-quadro (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 temperamentali, 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 personologica 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-

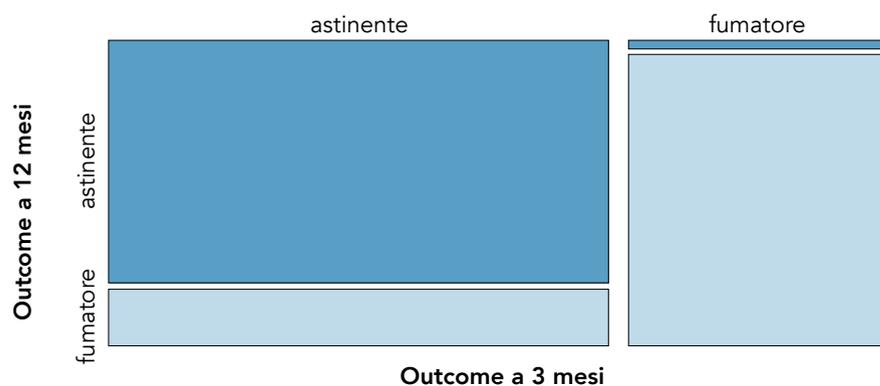
**Grafico 1** Grafico a mosaico delle probabilità condizionali di successo per outcome a 3 e a 12 mesi.

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)

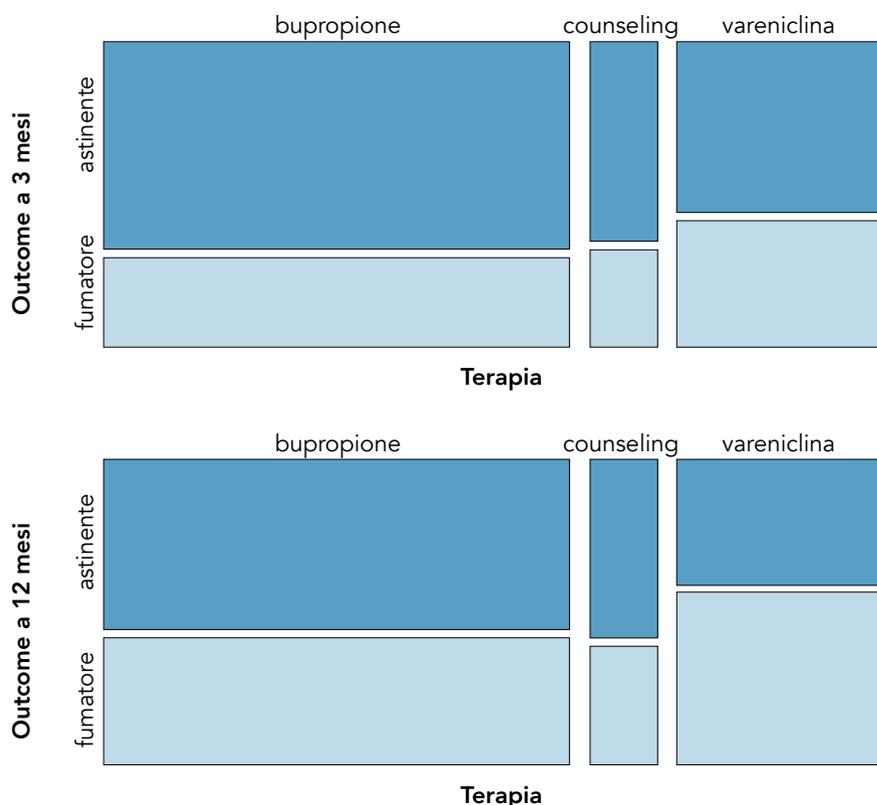
sultava associato con la capacità di smettere di fumare nei primi tre mesi: i soggetti meno dipendenti dalla nicotina avevano una maggio-

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 predicano 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 farmacologici

privi di effetti specifici sui meccanismi che presiedono alla regolazione del tono dell'umore, come ad es. la terapia sostitutiva nicotina, 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

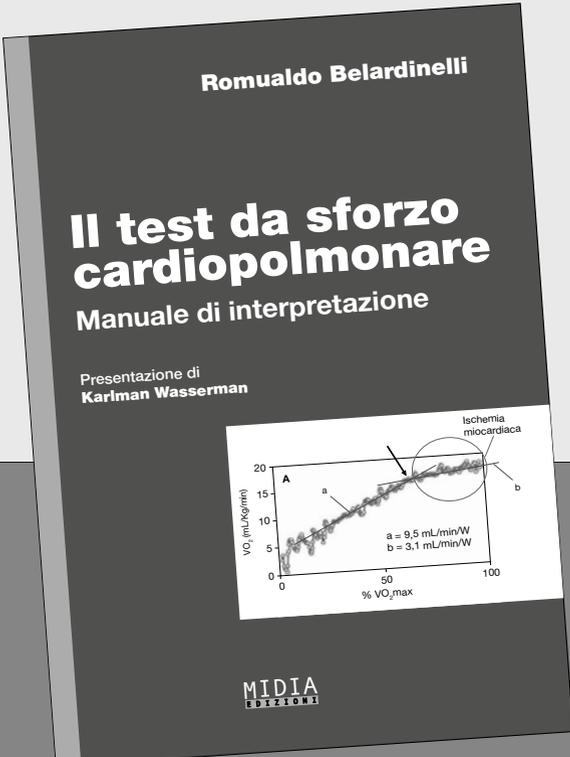
✉ ggiucastro@ausl.pr.it

► *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 & Saareen 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, Andi6n 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 psychobiological 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 & Adolfsson 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.



Romualdo Belardinelli

Il test da sforzo cardiopolmonare

Manuale di interpretazione

Presentazione di
Karlan Wasserman

MIDIA EDIZIONI

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

Una review della letteratura sull'uso della N-Acetil Cisteina nella prevenzione delle ricadute nel tabagismo

Quando la cura è a portata di mano

Daniel L. Amram, Vincenzo Zagà, Massimo Baraldo

Riassunto

L'N-Acetil Cisteina (NAC) è un precursore dell'aminoacido cisteina che gioca un duplice ruolo metabolico. Tramite la produzione di glutatione ridotto, la cisteina partecipa alle attività antiossidanti dell'organismo mentre, attraverso il suo ruolo di modulazione del sistema glutammatergico, influenza il circuito cerebrale della gratificazione. In questa review vengono analizzati i principali lavori riguardanti l'effetto terapeutico "tradizionale" della NAC (flogosi acute e croniche delle vie respiratorie, terapia salvavita contro l'intossicazione acuta da paracetamolo o amanita phalloides), e il meccanismo d'azione della NAC sulla regolazione del segnale glutammatergico nel sistema mesocorticolimbico dopaminergico, sia al livello dell'Area Tegmentale Ventrale (VTA) che del Nucleo Accumbens (NACc), ritenuti fondamentali nel meccanismo delle dipendenze. La review prende in considerazione in maniera particolare gli studi sugli effetti terapeutici della NAC nella dipendenza da tabacco e sulle

A review of literature on the use of N-Acetyl Cysteine in relapse prevention of tobacco smoking

When treatment can be found just within reach

Daniel L. Amram, Vincenzo Zagà, Massimo Baraldo

Abstract

N-Acetyl Cysteine, (NAC) is a precursor of the amino acid cysteine, which acts in two important metabolic roles. Through its metabolic contribution to glutathione production, cysteine participates to the anti-oxidant activities of the body. Through its role as a modulator of the glutamatergic system, cysteine influences the brain reward-reinforcement pathway. In this review, we analyse some important studies which deal about traditional therapeutical proprieties (i.e. acute and chronic phlogosis of the respiratory tract, life-saving treatment for acute paracetamol intoxication or intoxication due to amanita phalloides mushroom ingestion), the mechanism of NAC regulation of the glutamatergic signalling in the mesolimbic system, both in the Ventral Tegmental Area (VTA) and in the Nucleus Accumbens (NACc), which are considered as important brain areas involved in the mechanisms of addiction. The review takes in consideration studies on therapeutical effects of NAC

ricadute dopo la cessazione. La NAC sembra essere sicura, tollerabile e poco costosa e perciò potrebbe essere indicata per i pazienti tabagisti che hanno concluso il programma della cessazione del fumo di tabacco, al fine di aiutarli, specie per quelli ad alto rischio, a ridurre i rischi di ricaduta.

Parole chiave: N-Acetil Cisteina, NAC, smettere di fumare, dipendenza da nicotina, ricaduta.

Introduzione

L'Acetilcisteina o N-Acetil Cisteina (NAC) è un derivato N-acetilato dell'amminoacido "solforato" cisteina. La NAC è una delle molecole farmaceutiche più conosciute fra le "specialità da banco" e più utilizzate dai medici, soprattutto dagli specialisti pneumologi e otorinolaringoiatri, come mucolitico e coadiuvante nella cura dei pazienti affetti da flogosi acute e croniche delle alte e basse vie respiratorie [1-3]. La NAC è un mucolitico sulle secrezioni mucose o mucopurulente delle vie respiratorie. L'attività pronta ed intensa della NAC sulla componente mucosa delle secrezioni è conseguente alla presenza nella molecola di un gruppo tiolico

libero (-S-H), in grado di ridurre e scindere i ponti disolfuro (-S-S-) responsabili dell'aggregazione delle proteine e quindi dell'alta viscosità del muco. L'attività della NAC sull'eventuale componente purulenta delle secrezioni è invece, dovuta alla sua capacità di depolimerizzare gli acidi nucleici. La NAC, modificando positivamente le caratteristiche reologiche qualitative e quantitative delle secrezioni delle vie aeree e favorendo il trasporto mucociliare, influisce in misura sostanziale sullo stato e sulla evoluzione della broncopneumopatia [1-3]. Questo effetto terapeutico clinico è stato supportato da vari studi di laboratorio come quello di Sheffner nel 1963 [1] e successivamente di Rogers e Jeffery che, nel 1986, evi-

denziarono come la NAC somministrata oralmente a ratti di laboratorio era in grado di "inibire" l'insorgenza di una bronchite indotta da fumo di tabacco [4]. Di recente, vari studi hanno dimostrato l'efficacia della NAC nella BPCO anche nel ridurre significativamente l'air trapping provocato dall'iperinsufflazione post-esercizio [5], nel diminuire l'infiammazione delle vie aeree indotta da fumo di tabacco attraverso l'induzione del fattore di protezione 16-kDa protein (CC16) prodotto dalle cellule di Clara [6] e nel ridurre i tassi di riacutizzazione nei pazienti con BPCO stabilizzata [7], in terapia e non, con corticosteroidi inalatori [8]. Nelle infezioni delle alte e basse vie respiratorie è stata dimostrata la capacità del-

in nicotine addiction and relapse after abstinence. NAC appears to be safe, well supported and inexpensive and thus may be prescribed to patients with tobacco related addiction who had achieved quit programmes, in order to reduce, especially for high risk patients, probabilities of relapse.

Keywords: N-Acetyl Cysteine, NAC, smoking cessation, nicotine addiction, relapse.

Introduction

Acetyl-cysteine or N-Acetyl cysteine (NAC) is a N-acetylated derivate of cysteine which is a sulphide amino acid. NAC is one of the most known chemicals among drugs sold "over the counter" and used by physicians, mostly by pneumologists and otolaryngologists, as a mucolytic drug and an adjunct in the treatment of patients with acute and chronic inflammation of the higher and lower respiratory tracts [1-3]. Acetyl-cysteine is a mucolytic drug that acts on the mucous or mucopurulent secretions of the airways. The quick and intense action of acetyl-cysteine on the mucous component of the secretions is due to the presence in the mole-

cule of a free thiol group, able to reduce and break disulphide bridges (S-S) responsible of the protein aggregation and thus the high viscosity of the mucus. The action of NAC on the purulent component of the secretions is due to its capacity to de-polymerise the nucleic acids. Acetyl-cysteine, by positively modifying the qualitative and quantitative characteristics of the airway secretions and fostering the mucociliary transport, deeply influences on the state and evolution of the pulmonary disease [1-3]. This clinical therapeutic effect has been supported by many laboratory studies such as those by Sheffner and colleagues in 1963 [1], and later on by Rogers and Jeffery who in 1986 pointed out how NAC

orally administrated to rats was able to "inhibit" the insurgence of a tobacco smoke induced acute bronchitis [4]. Recently various studies showed the efficacy of NAC in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), also for its capacity to significantly reduce air trapping due to post-exercise hyper insufflation [5], reduce airway phlogosis induced by tobacco smoke by means of the induction of the protection factor 16-kDa protein (CC16) produced by the Clara cells [6] and by reducing the levels of flare in stabilised COPD patients [7] with or without inhaled steroid treatment [8]. In higher and lower airway infections, the capability of NAC, also with a synergic and enforcement action with antibiotics,

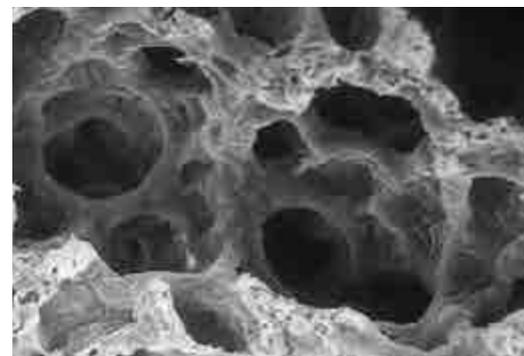
la NAC, anche in sinergia con gli antibiotici, di inibire la produzione di biofilm da parte di vari ceppi batterici e rinforzare l'azione battericida degli antibiotici [9,10].

Nel corso degli ultimi decenni la NAC è stata sempre più studiata in vari contesti patologici con il risultato che sono state individuate altre possibili sfaccettature terapeutiche della molecola. I tossicologi la conoscono come antidoto all'avvelenamento del paracetamolo e *Amanita phalloides* [11-13], da metalli pesanti, paraquat, acetaldeide, cumarina, interferone e quindi come salvavita, utilizzata a dosi massive i.v [14].

Negli ultimi anni, con lo studio Ifigenia, è stata dimostrata l'azione determinante della NAC ad alte dosi associata a prednisone, azatioprina nel miglioramento dei parametri funzionali respiratori e della curve di sopravvivenza nei pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica, a bassa progressione [15,16].

Sempre in ambito respiratorio, la NAC sembra aver trovato un buon utilizzo anche nella sindrome di Sjogren [12].

Grazie al suo effetto antiossidante con l'aumento del glutathione ridotto endocellulare, la NAC presenta effetti protettivi contro la nefrotossicità indotta da mezzi di contrasto come agente chelante del metilmercurio [17,18] e in ambito tabaccologico, contro lo stress ossidativo da fumo di tabacco con riduzione degli addotti del DNA nel polmone, cuore, reni e aorta sia in vivo che nei ratti, esposti al fumo di sigaretta [2]. La NAC infatti ha un'impressionante gamma di meccanismi ed effetti protettivi verso il danno del DNA e cancerogenesi, modulazione di riparazione del DNA, inibizione di genotossicità e trasformazione cellulare, modulazione dell'espressione genica, alla sopravvivenza cellulare con la regolazione dell'apoptosi, attività anti infiammatoria, anti angiogenica, effetti im-



Emfisema polmonare.

munologici, inibizione della progressione verso la malignità, influenza sulla progressione ciclica cellulare, inibizione di lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche, inibizione della invasione e della metastasi, e protezione verso effetti avversi di altri agenti chemio-preventivi o chemio-terapici. Vi è quindi significativa evidenza che NAC ha la capacità di modulare una varietà di danni DNA e cancro correlati [19].

to inhibit the bacterial strains' biofilm production and bactericidal action was demonstrated [9,10]. During these last decades, NAC has been more and more studied in different pathological fields with results that showed different therapeutic applications to the molecule. Toxicologists well know NAC properties as an antidote of paracetamol and *Amanita Phalloides* poisoning [11-13] but also for heavy metals, paraquat, acetaldehyde, coumarin and interferon poisonings and thus as a life saving treatment when used in massive intravenous dosages [14]. In the last few years, with the Ifigenia study, an important action of NAC at high dosages associated with prednisone, azathioprine of better respiratory function parameters and survival curves in patients affected by low progressive idiopathic pulmonary fibrosis, was demonstrated [15,16]. Always in the respiratory field, NAC seems to have a good utilisation also for

the Sjogren Syndrome [12]. Due to its antioxidant effect, with the increase of intracellular reduced glutathione, NAC shows protective effects against nephrotoxicity induced by contrast media as a chelating agent of methyl mercury [17,18], and in the tobacco field, against smoking-induced oxidative stress with the reduction of the DNA adducts in the lungs, heart, kidneys and aorta, both in vivo and in animal models [2]. In fact, NAC has an impressive range of mechanisms and protective effects towards DNA damage and carcinogenesis, modulation of DNA repairing, inhibition of genotoxicity and cellular transformation, modulation of gene expression, cellular survival with regulation of apoptosis, anti-inflammatory activity, anti angiogenicity, immunological effects, inhibition of progression towards malignancy, influence on the cellular cycle progression, inhibition of pre-neoplastic and neoplastic

lesions, inhibition of metastatic invasion, and protection towards adverse effects of other chemo-preventive or chemotherapies. There is thus significant evidence that NAC has the capacity to modulate a variety of DNA and cancer related damage [19].

Use of NAC in Psychiatry

A still not well known use of NAC is in the psychiatric field. In this area, NAC has its usefulness because it has been shown that cysteine, which participates to the general anti-oxidation activities of the body, and by means of its glutamate system modulation role in the brain, influences particularly the mesolimbic reward circuit. Thanks to these functions, NAC may offer a therapeutic effect for some psychiatric disorders, probably due to oxidative stress. One of the first studies on the use of NAC has been a case report upon the benefits on self-

Utilizzo della NAC in ambito psichiatrico

Un utilizzo ancora poco conosciuto della NAC è l'ambito psichiatrico. In questo campo la NAC ha trovato un suo utilizzo poiché si è visto che la cisteina, partecipando alle attività antiossidanti generali dell'organismo, attraverso il suo ruolo di modulatore del sistema glutammatergico a livello cerebrale, influenza in modo particolare il circuito mesocorticolimbico della ricompensa. Grazie a queste funzioni, la NAC può esercitare un effetto terapeutico per alcuni disturbi psichiatrici, probabilmente legati allo stress ossidativo. Uno dei primi studi sull'utilizzo è stato un case-report sul miglioramento di comportamenti auto-lesivi e *craving* in una paziente sofferente di sindrome da disordine post-traumatico e disturbo della personalità border-line [20], ma è anche stata impiegata per miglio-

rare l'omeostasi glutammatergica pre-frontale implicata nella schizofrenia [21,22] nei disturbi bipolari [23], nella tricotillomania [24] nel gioco d'azzardo [25], nell'oncophagia [26], nella dermatillomania [27] e in altri comportamenti con forti componenti impulsive e compulsivi [28]. Anche se i dosaggi, le strategie farmacologiche e i rischi a lungo termine non sono pienamente evidenti, NAC appare come un intervento promettente a basso rischio.

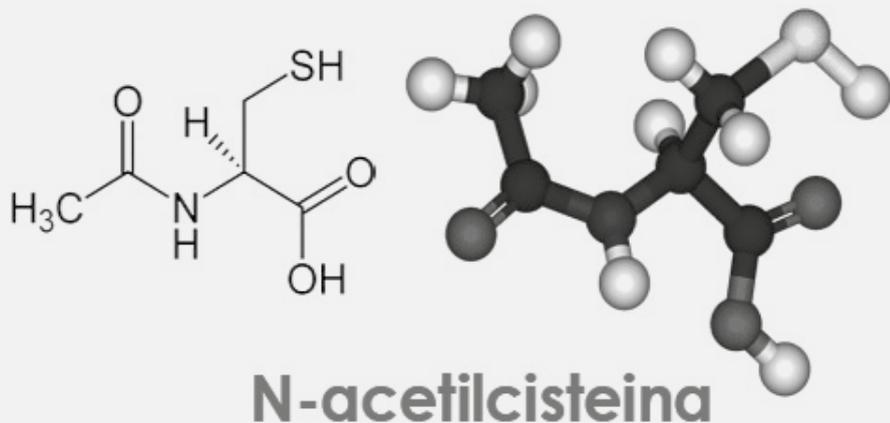
Questo meccanismo d'azione interviene anche nelle dipendenze da droghe, nicotina compresa. In questo contesto, la finalità ultima di ogni terapia delle dipendenze è, non solo, di raggiungere ma anche di mantenere l'astinenza dalla droga. Nell'ambito del tabagismo, la ricaduta è una regola piuttosto che un'eccezione per i fumatori che mirano a smettere di fumare. Questo obiettivo terapeutico è particolar-

mente difficile a causa delle potenti associazioni e interazioni tra l'esperienza interocettiva legata alla droga e agli stimoli circostanti. Sperimentare nuovamente una droga o uno stimolo correlato alla droga in seguito a un tentativo di cessazione riuscito può evocare e provocare un *craving* per la droga, quindi incrementare la probabilità di un ripristino del consumo di droga, spesso esitando in una ricaduta [29]. Perciò trovare tecniche e presidi farmacologici efficaci che abbiano come target l'impatto motivazionale contro una ricaduta nel consumo di droga (reintroduzione indotta dalla droga) o della paraphernalia legata alla droga (reintroduzione indotta da stimoli associati), sarebbe di alto valore terapeutico per mantenere l'astinenza da droghe. Quando un "dipendente" ricade e usa una volta la sostanza, in seguito ad astinenza, diventa ad alto rischio per riprendere il

injurious behaviour and cravings in a female patient suffering from post traumatic distress syndrome and border-line personality disorder [20], but it was also used to improve the pre-frontal glutamatergic homeostasis implicated in schizophrenia [21,22] in bipolar disorders [23] in trichotillomania [24], in gambling [25], in onychophagy [26], in dermatillomania [27] and in other behaviours with excess of impulsive and compulsive components [28]. Even if dosages, pharmacological strategies and long term risk assessments are not fully known, NAC appears to be a promising and a low risk therapeutic intervention. This mechanism of action may take place also in the field of substance abuse addiction, including nicotine. In this frame, the main goal of any treatment is not only to reach, but also to maintain an abstemious state towards that drug. In the tobacco cessation field, relapse is a rule rather than an exception for

smokers who aim to quit smoking. This therapeutic goal is particularly difficult because of the strong associations and interactions between the interoceptive experience linked to the drug and the environmental stimuli. Trying a drug again or a drug-linked cue after an at-

tempt of cessation may evoke and elicit a slip of drug use, often resulting in a relapse [29]. This is the reason why, finding effective techniques and pharmacological treatments which target the motivational impact against a relapse of drug use (relapse induced by the drug)



N-acetilcisteina

Formula strutturale della NAC

consumo regolare, virando verso una piena ripresa della propria dipendenza [30].

La NAC può quindi essere un valido aiuto anche contro la ricaduta e la ripresa del consumo di droghe, ivi compresa la nicotina.

Meccanismo d'azione

La NAC è un precursore dell'aminoacido cisteina ed è dotata di un gruppo sulfidrilico libero (S-H) che la rende capace di una duplice azione: mucolitica e antiossidante. La NAC viene deacetilata in cisteina ed aumenta i gruppi sulfidrilici tissutali con diminuzione della viscosità delle secrezioni delle alte e basse vie respiratorie [1-3]. La deacetilazione della NAC in cisteina la rende un importante precursore del sistema del glutathione [31].

Le difese antiossidanti sono incentrate sul sistema del glutathione. Il pool cellulare del glutathione è il ri-

sultato di un equilibrio dinamico fra la sua sintesi ed il turnover correlato; quest'ultimo consiste principalmente nella liberazione di glutathione ridotto (GSH) della cellula [32]. Il GSH svolge un ruolo importante nei meccanismi di detossificazione e nella protezione delle cellule contro gli ossidanti e radicali liberi [33]. A livello cerebrale, la NAC ha la capacità di passare la barriera emato-encefalica e permette la restaurazione dei livelli di glutathione neuronale e gliale, giocando un ruolo nella omeostasi ossidativa del cervello e proteggendo i neuroni contro lo stress ossidativo.

Ad oggi comunque, sono pochi gli studi rigorosi che valutano l'efficacia della NAC nel trattamento della dipendenza e dei disturbi dello spettro impulsivo-compulsivo (compreso dipendenze comportamentali, disturbi del controllo degli impulsi, e disturbi ossessivo-compul-

sivi e correlati). Pur con dei limiti statistici, tuttavia, gli studi disponibili hanno fornito risultati consistenti secondo i quali la NAC sembra abbia sempre ridotto il consumo, il *craving* o i sintomi da astinenza durante il periodo di trattamento e, a volte, risultando efficace, con un effetto persistente, anche sulla ricaduta alla fine dei periodi dello studio [34].

Da un punto di vista psicobiologico, la dipendenza riflette lo sviluppo di una perdita di controllo esecutivo su abitudini incentivanti aberranti [35,36], come esito di processi di neuroplasticità indotti dalle droghe in soggetti vulnerabili. Questi processi di plasticità derivano dall'impatto dell'azione della droga sul sistema dopaminergico mesocorticolimbico, inducendo una serie di cambiamenti nel cervello a causa di una significativa riorganizzazione neuronale [37]. Una par-

or by means of paraphernalia linked to the drug (relapse induced by associated cues), would be of important therapeutical valour to maintain a state of drug abstinence. When an addict slips, and takes albeit only once the drug, after abstinence, he or she is at high risk for relapsing towards a regular drug abuse, shifting towards a complete restarting of his or her addiction [30]. NAC may thus be an important aid, also in case of relapse and renewal of steady drug, included nicotine, consumption.

Mechanism of Action

NAC is a precursor of the amino acid cysteine and is equipped with a free sulphide group (S-H) which entitles it to have a dual action: mucolytic and antioxidant. NAC is de-acetylated in cysteine and enhances the sulphide groups in the tissues with a reduction of the viscosity of the secretions of the high

and low respiratory airways [1-3]. The de-acetylation of NAC in cysteine makes it an important precursor of the glutathione system [31]. The anti-oxidant defences are centred on the glutathione system. Le cellular pool of glutathione is the result of a dynamic equilibrium between its synthesis and the correlated turnover; this latter consists mainly in the cellular liberation of reduced glutathione (GSH) [32]. GSH plays an important role in mechanisms of detoxification and cell protection against oxidants and free radicals [33]. At the brain level, NAC has the capacity to pass the blood-brain barrier and guarantees the restoration of neural and glial cell levels of glutathione, playing a role in the brain oxidative homeostasis and protecting the neurons against oxidative stress. Up to date, however, few rigorous studies, that evaluate the efficacy of NAC in addiction treatments and in disorders of the im-

pulsive-compulsive spectrum (including addictive behaviours, disorder of impulse control, obsessive and compulsive disorders (OCD) and correlated disorders), are available. Even though with statistical limitations, however, these studies have provided consistent results by which NAC seems to have reduced use, craving or withdrawal symptoms during the treatment period, and, sometimes, showing to be efficient, with a persisting effect, also on relapse at the end of the study period [34]. From a psychobiological point of view, addiction reflects the development of a loss of executive control on aberrant incentive habits [35,36], as a result of neuroplasticity processes induced by drugs on vulnerable people. These plasticity processes result from the impact of the actions of drugs on the dopaminergic mesocortico-limbic system, inducing a series of changes in the brain due to a significant neuronal reorgani-

te importante di questa riorganizzazione è dovuta al "long term potentiation" (LTP) e cioè un rafforzamento delle sinapsi eccitatorie glutamatergiche come risultato del consumo di droga. I segnali di dopamina dai neuroni che originano dell'area Tegmentale Ventrale (VTA) e bersagliano il Nucleo Accumbens (NACc) nello Striato Ventrale, modulano la plasticità sinaptica del glutammato, e risultano essere fortemente coinvolti nella fisiopatologia della dipendenza [38]. In modelli animali, usando la somministrazione passiva alla droga, questi neuroni mostrano un rafforzamento delle sinapsi eccitatorie (LTP), N-metil-aspartato (NMDA) recettore – dipendente, 24 ore dopo una somministrazione non contingente (da parte di un operatore) acuta di cocaina, amfetamina, nicotina, etanolo e morfina [39,40]. Da notare che questo rafforzamen-

to non era evidenziato con farmaci non psicoattivi d'abuso come fluoxetina o carbamazepina, suggerendo il ruolo che questa plasticità possa giocare nel determinare la capacità di una sostanza di instaurare una dipendenza dopo un uso ripetuto nel tempo.

Nei ratti, una successiva esposizione a cocaina, in seguito all'estinzione dell'autosomministrazione, è associata a un rilascio di glutammato dalle proiezioni prefrontali (PFC) al nucleo accumbens (NACc) [41] e questo rilascio può fornire il meccanismo che scatena la reintroduzione della ricerca della droga. Il trattamento acuto con NAC ha dimostrato di attenuare la reintroduzione indotta da droga. I ratti che avevano ricevuto trattamento con NAC mostravano ridotta ricerca della cocaina in modo significativo rispetto a quelli che erano trattati con soluzione salina per 7 gg. [42].

In modelli pre-clinici di dipendenza, la NAC appare poter regolare i sistemi coinvolti nella omeostasi del glutammato nel cervello. L'omeostasi del glutammato è riferita all'equilibrio tra livelli di glutammato sinaptici e i livelli extra-sinaptici che regolano la neurotrasmissione stabile. La disponibilità extra-sinaptica del glutammato è primariamente fornita dal sistema di scambio cistina/glutammato (detto "sistema xCT") scoperto sulle membrane delle cellule gliali del cervello [43,44]. Quindi, la NAC può indurre un ripristino delle funzioni *down*-regulation del xCT e dei recettori glutamatergici GLT-1 [45,46].

Questi effetti sono indicativi della protezione a lungo termine della omeostasi del glutammato come risultato del trattamento con NAC [47]. Questi risultati suggeriscono che la somministrazione della NAC

sation [37]. An important part of this reorganisation is due to "long term potentiation" (LTP), that is a reinforcement of the excitatory glutamatergic synapses caused by drug consumption. The dopamine signals from neurons which originate from the Ventral Tegmental Area (VTA) and target the Nucleus Accumbens (NACc) of the Ventral Striatum, modulate the glutamate synaptic plasticity, resulting strongly involved in the physiology of addiction [38]. In animal models, using passive administration of drugs, these neurons show a reinforcement of the excitatory synapses (LTP), N-methyl-aspartate receptor (NMDA) dependent, 24 hours after an acute non contingent administration (i.e. by an operator) of cocaine, amphetamine, nicotine, ethanol and morphine [39,40]. It should be noticed that this reinforcement is not evidenced by administration of non psychoactive drugs such as fluoxetine or carbamazepine, sug-

gesting a role that this plasticity may play in the determination of the capacity of a substance to establish an addiction after over time repeated use. In rat models, a later exposition to cocaine, after extinction of self-administration, is associated with a release of glutamate in the prefrontal cortex (PFC) projections to the nucleus accumbens (NACc) [41] and this release may provide the mechanism that triggers the re-introduction of drug seeking behaviour. An acute treatment with NAC has shown to minimise the re-introduction induced by drugs. The rats who had received treatment with NAC showed a significant reduction of cocaine seeking, with respect to those treated with a saline solution for 7 days [42].

In pre-clinical models of addiction, NAC appears to regulate systems involved in the brain's glutamate homeostasis. The homeostasis of glutamate is referred to the balance

between synaptic and extra-synaptic glutamate levels which stabilises neurotransmission. The extra-synaptic availability is primarily equipped by the exchange system cysteine/glutamate (so-called xCT system) found on the brain glial cell membranes [43,44]. Thus, NAC may induce the resetting of the down-regulation functions of xCT and of the GLT-1 glutamatergic receptors [45,46]. These effects are indicated to have long termed protective capacities on the glutamate homeostasis as a result of treatment with NAC [47]. This data suggests that the administration of NAC during self-administration may yield to a protection against reduction of extracellular glutamate induced by withdrawal in the NACc and the sequential reintroduction induced by cocaine. NAC is known as a precursor of the endogenous antioxidant glutathione (GSH), the synthesis of which depends on the activity of the xCT system. In addi-

durante l'autosomministrazione provvedeva a una protezione contro la riduzione del glutammato extracellulare indotta dall'astinenza nel NACc e la conseguente reintroduzione indotta da cocaina.

La NAC è nota come precursore dell'antiossidante endogeno glutathione (GSH), la cui sintesi dipende dall'attività del sistema xCT. Oltre a proteggere le cellule cerebrali dallo stress ossidativo, il GSH è dimostrato promuovere la responsività dei recettori NMDA alla stimolazione glutammatergica [48,49].

Gli esiti di studi preclinici indicano che il sistema glutammatergico è coinvolto in maniera importante nella dipendenza da nicotina. Negli animali, composti che riducono la neurotrasmissione glutammatergica, riducevano l'autosomministrazione o il ripristino di comportamenti di ricerca della nicotina. Questi risultati suggeriscono che trattamenti

che riducono la trasmissione glutammatergica globalmente possono ridurre l'effetto di rinforzo del fumo di tabacco e prevenire la ricaduta del fumo di tabacco in umani. Inoltre, i composti che aumentano il rilascio di glutammato, miglioravano i deficit di ricompensa associati con l'astinenza da nicotina in animali, e quindi possono mitigare i sintomi simil-depressivi associati alla mancanza di nicotina in umani.

Nel loro insieme, i dati preclinici indicano che diversi recettori glutammatergici sono coinvolti nella mediazione di diversi aspetti della dipendenza da nicotina. Questi dati hanno implicazioni per la scoperta e lo sviluppo di nuove terapie farmacologiche che bersagliano il sistema glutammatergico per coadiuvare la cessazione del fumo di tabacco [50].

tion to protecting brain cells from oxidative stress, GSH was proved to promote responsiveness of NMDA receptors in the glutamatergic stimulation [48,49]. The results of pre-clinical studies evidence that the glutamatergic system is importantly involved in nicotine addiction. In animals, compounds that reduced the glutamatergic neurotransmission reduced self-administration or reprise of nicotine seeking behaviours. These findings suggest that treatment that reduce the glutamatergic transmission may globally reduce tobacco smoking reinforcement effects and prevent smoking relapse in humans. Moreover, compounds that enhance glutamate release, improved the reward deficits associated with nicotine withdrawal in animals, and therefore may reduce the depressive-like symptoms associated with nicotine withdrawal in humans. Taken together, preclinical data indicate that different glutamatergic receptors

are involved in mediating different aspects of nicotine addiction. These findings have implications for the discovery and development of new pharmacological treatments which target the glutamatergic system to assist the cessation of tobacco smoking [50].

NAC and nicotine addiction

Knackstedt et al. studied the role of the cysteine-glutamate exchange in nicotine dependence both in rat and in human models. Concerning the study of human reduction of cigarette smoking, smokers addicted to nicotine were treated by the authors for 4 weeks with NAC (2400mg/day) to enhance the cysteine – glutamate exchange, vs. placebo. Smokers treated with NAC were seen to smoke less cigarettes and there was no effect whatsoever of NAC on the calculated CO levels, craving of withdrawal. The authors conclude that the exchange

NAC nella dipendenza da nicotina

Knackstedt e coll. hanno studiato il ruolo dello scambio cisteina-glutammato nella dipendenza da nicotina sia in modelli sui ratti che negli umani.

Per lo studio della riduzione del fumo di sigarette nell'uomo, fumatori con dipendenza alla nicotina furono trattati, dagli stessi autori, per 4 settimane con NAC (2400mg/di) per promuovere lo scambio cisteina-glutammato vs placebo. I fumatori umani trattati con NAC risultavano aver fumato meno sigarette, e non vi fu alcun effetto di NAC sul calcolo di livelli di CO, *craving* o astinenza. Gli autori concludono che lo scambiatore cisteina-glutammato e il trasportatore del glutammato sono down-regolati dopo aumentata attività di scambio con NAC e riduceva il numero delle sigarette fumate negli individui con dipendenza da nicotina [45].

cysteine – glutamate and glutamate transporter are down-regulated by enhanced exchange activity with NAC and reduced the number of smoked cigarettes by individuals with nicotine addiction [45]. In another double blind, controlled with placebo, pilot study, Schaall and colleagues assessed 22 students aged 20 or more, with an average smoking period of 6 years, treated with NAC (1800mg twice daily) or placebo, for 4 days. At the end of the treatment, the subjects were invited to smoke a cigarette and to attribute a score of the rewarding effect of this cigarette. There were no significant effects of NAC on craving ($p = 0,23$) but only a statistical trend towards less withdrawal symptoms in those who were treated with NAC ($p = 0,07$).

Interestingly, the individuals who had received treatment with NAC considered the first cigarette after a period of abstinence of 3-5 days significantly less rewarding with

In un altro studio pilota, in doppio cieco, controllato con placebo, Schmaall e coll., valutarono 22 studenti di età pari o superiore a 20 anni, con un tempo medio di fumo di sigarette di 6 anni, trattati con NAC (1800mg due volte al giorno) o placebo, per 4 giorni.

Alla fine del trattamento, i soggetti erano invitati a fumare una sigaretta e di dare un punteggio all'effetto di ricompensa di questa sigaretta. Non ci fu alcun effetto significativo della NAC sul craving ($p = 0,23$) ma solo un *trend* statistico verso minori sintomi da astinenza nella condizione di trattamento con la NAC ($p = 0,07$). La cosa interessante fu che i soggetti che avevano ricevuto trattamento con NAC considerarono la prima sigaretta dopo un periodo di astinenza di 3-5 giorni come significativamente meno gratificante rispetto ai soggetti trattati con placebo ($p = 0,04$).

I risultati di questo studio pilota, se-

condo l'autore, sono incoraggianti e suggeriscono che NAC possa essere una opzione per un nuovo trattamento per la prevenzione della ricaduta nella dipendenza da nicotina [51].

Le ipotesi delle indicazioni terapeutiche della NAC sulla prevenzione della ricaduta nella dipendenza da nicotina sono avvalorate dal *trial* iniziato nel gennaio del 2013 e da poco terminato e pubblicato, da parte dell'organo preposto alla vigilanza della validità dei trial clinici della NIH Statunitense (www.clinicaltrials.gov).

Questo studio, randomizzato, in doppio cieco con controllo, della durata di 12 settimane, ha valutato l'efficacia clinica di NAC a dosi di 3g/giorno versus placebo su 34 pazienti ambulatoriali con un disturbo da uso di tabacco (TUD) resistenti alla terapia, sottoposti in contemporanea a una terapia di gruppo comportamentale focaliz-

zata sul fumo di tabacco. I partecipanti avevano una valutazione quotidiana dell'uso di sigarette (outcome primario), del monossido di carbonio (CO_{EXH}) (outcome secondario) e livelli di cessazione definiti come $CO_{EXH} < 6$ ppm. La depressione era misurata con il Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). I dati erano analizzati usando analisi convenzionali e punti di arrivo intenzioni al trattamento.

I risultati hanno evidenziato che il trattamento con NAC riduceva significativamente il numero di sigarette fumate quotidianamente (Δ mean \pm SD $-10,9 \pm 7,9$ vs. $-3,2 \pm 6,1$ nel gruppo placebo) e di CO_{EXH} (Δ mean \pm SD = $-10,4 \pm 8,6$ ppm nei trattati con NAC versus $-1,5 \pm 4,5$ ppm nel gruppo placebo). Alla fine dello studio, dopo 12 settimane, il 47,1% dei trattati con NAC versus il 21,4% di pazienti trattati con placebo sono stati in grado di cessare il fumo di tabacco secon-

respect to those treated with placebo ($p = 0,04$). The results of this pilot study, according to the author, are encouraging and suggest that NAC may be an option for a new treatment to prevent relapse in nicotine addiction [51]. The hypotheses of therapeutic indications of NAC for prevention of relapse of nicotine addiction are corroborated by a trial started in January 2013 and recently completed and published by the US NIH clinical trials validity supervising board (www.clinicaltrials.gov). This randomised double blind controlled study, lasting 12 weeks, assessed the clinical validity of NAC with a dosage of 3g per day vs. placebo on 34 patients with tobacco use disorder (TUD) resistant to other therapies, who underwent in the same time group cognitive behavioural therapy dedicated to tobacco smoking.

The participants were daily assessed for their cigarette consumption (primary outcome), exhaled carbon

monoxide (CO_{EXH}) (secondary outcome), with ceasing rates considered as $CO_{EXH} < 6$ ppm. Depressive symptoms were measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Data were elaborated using conventional analysis and the end point of the treatment. The results evidenced that NAC treatment significantly reduced the daily number of cigarettes smoked (Δ mean \pm SD $-10,9 \pm 7,9$ vs. $-3,2 \pm 6,1$ in the placebo group) and CO_{EXH} (Δ mean \pm SD = $-10,4 \pm 8,6$ ppm in the NAC-treated versus $-1,5 \pm 4,5$ ppm in the placebo group). At the end of the study, 47,1% of those treated with NAC versus 21,4% of placebo-treated patients were able to quit smoking as defined by $CO_{EXH} < 6$ ppm. NAC treatment significantly reduced the HDRS score in patients with tobacco use disorder. The authors concluded that treatment with NAC may have a clinical efficacy in TUD. NAC combined with

appropriate psychotherapy appears to be an efficient treatment option for TUD [52].

Mc Clure and coll. recently published a 4 week pilot study on few patients ($n = 10$) of a combined use of NAC (up to 2400mg twice daily) and varenicline (VAR) (2mg twice daily). The rationale of this combination was that both acted on the glutamate system in different ways: NAC restores the normal glutamate signalling system, while varenicline has partial agonist properties for the nAChRs (nicotinic acetylcholine) receptors. Participants referred, during the weekly evaluations, some mild adverse effects. 21 adverse effects were mentioned by 8 participants [53]. According to the authors, the preliminary data provides for an early demonstration of security and feasibility concerning the simultaneous administration of NAC and VAR in smokers, also considering the low prevalence of side effects

do il criterio di controllo del $CO_{EXH} < 6$ ppm. I pazienti trattati con NAC avevano una riduzione significativa del punteggio al HDRS. Gli autori conclusero che il trattamento con NAC può avere un'efficacia clinica nel TUD, specie quando combinato con adeguata psicoterapia [52].

McClure e collaboratori hanno pubblicato di recente uno studio pilota di 4 settimane su pochi pazienti ($n = 10$) di uso combinato, per la prima volta, fra NAC (2400mg due volte al giorno) e vareniclina (VAR) (2mg due volte al giorno). La logica dietro questa combinazione era che ambedue i farmaci agivano sul sistema glutammatergico in modo diverso: NAC ripristinava il normale sistema di segnale, mentre la vareniclina era un parziale agonista per il recettore nAChR. I partecipanti riferivano, nelle valutazioni settimanali, alcuni effetti avversi. 21 effetti collaterali erano riferiti da 8 partecipanti [53]. Secondo gli autori, i

dati preliminari forniscono una prima dimostrazione della sicurezza e fattibilità della contemporanea somministrazione di NAC e VAR nei fumatori di sigarette vista anche la bassa prevalenza degli effetti collaterali l'ottima compliance. Sebbene la riduzione del fumo sia stata interpretata con cautela per la mancanza del gruppo di controllo, tuttavia questi dati incoraggiano ulteriori studi sull'uso combinato di NAC e VAR per la cessazione del fumo di tabacco [53].

Conclusioni

Globalmente considerato, questo inaspettato mezzo di trattamento, la NAC, sta implicando nuove vie percorribili per obiettivi terapeutici in patologie per le quali mancano trattamenti univoci consolidati, aprendo la via allo sviluppo di altre terapie basate su ipotesi razionali. A livello neurobiologico, è ipotizzabile che il riassetto dei li-

velli extra-sinaptici di glutammato nel cervello indotti da NAC possa interessare la componente comportamentale della "ricerca", che sia una droga d'abuso, una partita a poker alla *slot machine* o il sollievo dall'ansia ottenuto con il manipolare i capelli in modo compulsivo. Studi pre-clinici, possono aiutare a chiarire il substrato principale psicologico e neurobiologico associato attraverso cui la NAC esplica la sua azione nelle diverse dipendenze, siano esse da comportamento o da droghe [54,55].

Gli studi clinici sulla NAC nella terapia del tabagismo, ancorché in numero ancora limitato, mettono in evidenza l'azione della molecola in questione come un "intensificatore" cognitivo (56), con il miglioramento del controllo inibitorio, dei processi di attenzione e di capacità decisionale che possono aiutare i fumatori a fronteggiare con maggiore efficacia situazioni ambientali stressanti e complicati.

and the excellent compliance. Even if the smoking reduction has been interpreted with caution, because of the lack of controls, however this data encourages other studies on the combined use of NAC and VAR for smoking cessation [53].

Conclusions

Taken as a whole, NAC, unexpected means of treatment, is entailing new viable therapeutic targets for addictive diseases, actually without univocally established treatments, paving the way of development of other therapies based on rational assumptions. On a neurobiological level, it is probable that the reassessment of extra-synaptic levels of glutamate induced by NAC in the brain may influence the behavioural aspect of "seeking", may it be for drugs of abuse, a poker game on a slot machine or the apparent relief from anxiety achieved by compulsive manipulating hair.

Preclinical studies may help to enlighten the main psychological and neurobiological mechanisms by which NAC exerts its action in various addictive states whether behavioural or substance abuse addiction [54,55].

Clinical studies on NAC as a treatment for cigarette smoking, even if still very few, evidence the action of the molecule as a cognitive intensifier [56], with a better inhibitory control on attention processes and decision skills that may help smokers to cope more effectively with stressful and complicated environmental smoking related situations. NAC appears to be safe, tolerable, inexpensive and readily available, which adds further interest for its use [57]. It may be useful to prescribe NAC to ready to quit smoking patients not only in the smoking cessation phase but also to those who had already concluded their therapeutic programme of smoking cessation, with the aim

to help them reduce the risk of relapse; namely in high risk patients and/or with comorbidities such as cardiovascular diseases, substance use disorder, pathological gambling. Finally it should not be underestimated the use of NAC as an excellent drug in preventing pathologies from mutations induced by tobacco smoke, that should be proposed to each patient at high risk for these kinds of diseases, such as current and former smokers. NAC may also be used as an effective protection against oxidative stress situations and/or inflammation of the pulmonary epithelium induced by e-liquids in e-cigarette users, reducing for them a potential risk factor [58].

La NAC appare sicura, tollerabile e poco costosa e la sua pronta disponibilità aggiunge ulteriore interesse al suo utilizzo [57]. Potrebbe essere utile prescrivere la NAC ai pazienti tabagisti sia in fase di smoking cessation che in quelli che hanno già concluso il programma terapeutico della cessazione del fumo di tabacco, al fine di aiutarli a ridurre i rischi di una ricaduta, in particolare nei pazienti ad alto rischio e/o con comorbidità come patologie cardiovascolari, disturbo da gioco d'azzardo patologico. Infine da non sottovalutare la NAC

come eccellente farmaco nella prevenzione delle patologie da mutazioni indotte dal fumo di tabacco, da proporre, a nostro avviso, a tutti i pazienti ad alto rischio per queste malattie, come fumatori attuali o ex-fumatori. La NAC potrebbe anche essere un efficace mezzo protettivo contro situazioni di stress ossidativi e/o infiammatori a carico degli epitelii polmonari indotte da liquidi negli utilizzatori di sigarette elettroniche, riducendo per essi un potenziale fattore di rischio [58].

[*Tabaccologia* 2016; 3:29-39]

Vincenzo Zagà

✉ caporedattore@tabaccologia.it
Pneumologo, Bologna
Vicepresidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)

Daniel L. Amram

Medico della Prevenzione,
Ambulatorio Tabaccologico
Consuloriale, Az. USL 5 Pisa

Massimo Baraldo

Farmacologo clinico,
Centro Antifumo Università degli
Studi di Udine, Udine

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

Bibliografia

- Sheffner AL. The reduction in vitro viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-acetyl-L-cysteine. *Ann N Y Acad Sci.* Mar 30 1963;106:298-310.
- Van Schooten JV, Besarati Nia A, De Flora S et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(2):167-175.
- Mura M. Mucolitici e mucoregolatori nel trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Tabaccologia* 2005; 2:27-30.
- Rogers DF, Jeffery PK. Inhibition by Oral N-Acetylcysteine of Cigarette Smoke-Induced "Bronchitis" in the Rat Experimental Lung Research, Vol. 10, No. 3, Pages 267-283, 1986.
- Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD. A randomised placebo-controlled study. *Chest* 2009;136:381-386.
- Liao JP, Chi CH, Li HC, Tan G. Effects of N-acetylcysteine on Clara cells in rats with cigarette smoke exposure. *Chin Med J* 2010;123(4):412-417.
- Tse HN et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD. The 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE Study. *Chest* 2013;144:106-118.
- Zheng JP et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON Study. *J Chronic Obstruct Pulm Di* 2012;94:1-8.
- Quah SY1, Wu S, Lui JN, Sum CP, Tan KS. N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of *Enterococcus faecalis*. *J Endod* 2012 Jan;38(1):81-85.
- Bozzolasco M, Debbia EA, Schito AM. Rilevanza dei biofilm batterici nelle infezioni respiratorie: problematiche terapeutiche e possibili soluzioni. *GIMMOC* 2002; Vol. VI, n° 3: 203-215.
- Hung OL, Nelson LS. Chapter 184. Acetaminophen. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
- American College of Emergency Physicians. Clinical Policy: Critical Issues in the Management of Patients Presenting to the Emergency Department With Acetaminophen Overdose. *Ann Emerg Med* 2007;50:292-313.
- Heard KJ. Acetylcysteine for Acetaminophen Poisoning. *N Engl J Med* 2008;359:285-292.
- AA.VV. Monograph N-acetyl cysteine, alternative medicine review vol. 5, n.5, 2000.
- Behr J, Demedts M, Buhl R et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis – extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respiratory Research* 2009;10:101.
- Demedts M, Behr J, Buhl R. IFIGENIA Study Group et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2229-2242.
- Briguori C, Quintavalle C et al. Nephrotoxicity of contrast media and protective effects of acetylcysteine. *Arch Toxicol* 2011;85:165-173.
- Khanna AK, Xu J, Mehra MR. Antioxidant N-acetyl cysteine reverses cigarette smoke-induced myocardial infarction by inhibiting inflammation and oxidative stress in a rat model. *Laboratory Investigation* 2012;92:224-235; doi:10.1038/labinvest.2011.146.
- De Flora S, Izzotti A, D'Agostini F. Balansky Mechanisms of N-Acetylcysteine in the prevention of DNA damage and cancer, with special reference to smoking related endpoints. *RM. Carcinogenesis* 2001 vol. 22 n.7 pp. 999-1013.
- Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Initial evidence of the beneficial effects of glutamatemodulating agents in the treatment of self-injurious behavior associated with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1492-1493.
- Lavoie S, Murray MM, Deppen P et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 2187-2199.
- Berk M, Copolov D, Dean O et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Biol Psychiatry* 2008;64: 361-368.

23. Berk M, Copolov DL, Dean O et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64:468-475.
24. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:756-763.
25. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;62:652-657.
26. Berk M, Jeavons S, Dean OM et al. Nail-biting stuff? The effect of N-acetyl cysteine on nail biting. *CNS Spectrums* 2009;14:357-360.
27. Odlaug BL, Grant JE. N-Acetyl Cysteine in the treatment of grooming disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27: 227-229.
28. Dean O, Giorlando F et al. N-Acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:78-86.
29. Niaura RS, Rohsenow DJ et al. Relevance of cue reactivity to understanding alcohol and smoking relapse. *J Abnorm Psychol* 1988;97:133-152.
30. Shadel WG, Martino et al. Lapse-induced surges in craving influence relapse in adult smokers: an experimental investigation. *Health Psychol*. doi: 10.1037/a0023445.
31. Mura M, Zagà V, Fabbri M. Strategie di oncoprevenzione con antiossidanti nei confronti dei radicali liberi del fumo di tabacco. *Tabaccologia* 2003;3:23-28.
32. Grassi C. Specie reattive dell'ossigeno e malattie polmonari. In: Allegra L, Crystal RG, Grassi C. *GSH System – Glutathione in antioxidant defense*. Excerpta Medica 1992, ed. italiana; pp. 59-62.
33. Leanderson P. Cigarette smoke-induced DNA damage in cultured human lung cells. *Annals New York Academy of Sciences*. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:249-259.
34. Olive MF, Clewa RM et al. Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioural addictions. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100:801-810.
35. Belin D, Jonkman S et al. Parallel and interactive learning processes within the basal ganglia: Relevance for the understanding of addiction. *Behavioural Brain Research* 2009;199(1):89-102.
36. Belin D, Everitt BJ. The Neural and Psychological Basis of a Compulsive Incentive Habit. In: *Handbook of basal ganglia structure and function*, Steiner. H, Tseng, K, eds Elsevier, Academic Press (2010).
37. Lüscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodelling. *Neuron* 2011;69:650-663.
38. Chen BT, Hopf FW, Bonci A. Synaptic plasticity in the mesolimbic system. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1187:129-139.
39. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003;37:577-582.
40. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature* 2001;411:583-587.
41. McFarland K, Lapish CC, Kalivas PW Prefrontal glutamate release into the core of the nucleus accumbens mediates cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *J Neurosci* 2003;23:3531-3537.
42. Amen SL, Piacentini LB et al. Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology* 2011;36: 871-878.
43. Baker DA, Xi Z-X et al. The origin and neuronal function of in vivo non-synaptic glutamate. *J Neurosci* 2002;22: 9134-9141.
44. Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Toda S, Kalivas PW. N-acetyl cysteine induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:349-351.
45. Knackstedt LA, LaRowe S et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry* 2009;65:841-845.
46. Knackstedt LA, Melendez RI, Kalivas PW. Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine seeking. *Biol Psychiatry* 2010;67:81-84.
47. Madayag A, Lobner D, et al. Repeated N-acetylcysteine administration alters plasticity-dependent effects of cocaine. *J Neurosci* 2007;27:13968-13976.
48. Janáky R, Ogita K, et al. Glutathione and signal transduction in the mammalian CNS. *J Neurochem* 1999;73:889-902.
49. Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem* 2003;384:505-516.
50. Liechti ME, Markou A. Role of the Glutamatergic System in Nicotine Dependence *CNS Drugs*, September 2008; Volume 22, Issue 9, pp. 705-724.
51. Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW, van den Brink W. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double-blind placebo controlled pilot study. *Eur Addict Res* 2011;17:211-216.
52. Prado E, Maes M, Piccoli LG, Barakat M, Barbosa DS, Franco O, Dodd S, Berk M. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Report* 2015;. doi:10.1179/1351000215Y.0000000004.
53. McClure EA, Gipson CD et al. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS Drugs* February. 2014;28(2):95-106. doi:10.1007/s40263-014-0142-x.
54. Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Everitt BJ Habit formation and compulsion. In: *Animal Models of drug addiction*. Olmstead, MC, ed. pp 337-378. *Neuromethods* 2011, vol. 53. Springer.
55. Badiani A, Belin D, Epstein D, Calu D, Shaham Y. Opiate versus psychostimulant addiction: the differences do matter. *Nat Rev Neurosci*, 2011;12:685-700.
56. Brady KT, Gray KM, Tolliver BK. Cognitive enhancers in the treatment of substance use disorders: clinical evidence. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011;99:285-294.
57. Dean O, Giorlando F, Michael Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action *J Psychiatry Neurosci*. Mar 2011; 36(2):78-86.
58. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S et al. Vapors Produced by Electronic Cigarettes and E-Juices with Flavorings Induce Toxicity, Oxidative Stress, and Inflammatory Response in Lung Epithelial Cells and in Mouse Lung *PLoS ONE* 2015;10(2):e0116732. doi:10.1371/journal.pone.0116732.

SITAB e ANP sollecitano le direzioni ospedaliere ad applicare i divieti di fumare

Giacomo Mangiaracina, Biagio Tinghino



Un lettera congiunta SITAB e Agenzia Nazionale per la Prevenzione (ANP) è stata inviata alle direzioni sanitarie delle maggiori strutture ospedaliere italiane a seguito della pubblicazione in Gazzetta ufficiale del decreto legislativo n. 6 del 12 gennaio 2016 che recepisce la Direttiva europea del 2014 sulla lavorazione, sul confezionamento e sulla vendita dei prodotti del tabacco.

Grazie alla collaborazione dell'avv. Esposito Gennaro, consulente ANP, è stata trasmessa alle strutture ospedaliere menzionate la circolare del Ministero della Salute del 4 febbraio 2016 con le indicazioni interpretative e attuative dei divieti, con la novità della introduzione del "divieto di fumo nelle pertinenze esterne degli ospedali e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) pediatrici, nonché nelle pertinenze esterne dei singoli reparti pediatrici, ginecologici, di ostetricia e neonatologia", come recita il paragrafo n. 2.1 del documento attuativo.

La missiva, a firma di Tinghino e Mangiaracina, invitava le direzioni sanitarie a diramare con sollecitudine la comunicazione ai direttori amministrativi ospedalieri e ai delegati alla vigilanza sull'osservanza del divieto e ai pubblici ufficiali e agenti, ai quali competono l'accertamento e la contestazione dell'infrazione nei reparti ospedalieri citati, chiedendo altresì che la stessa venisse diffusa anche attraverso le reti Intranet e pubblicata sui siti istituzionali delle Asl.

Il messaggio di fondo è stato quello di annunciare una vigilanza costante sull'attuazione e sull'osservanza delle norme antifumo in ambito ospedaliero. Le prime risposte

ci sono state, da parte dell'azienda San Camillo-Forlanini di Roma, a firma della dottoressa Rosastella Principe, e dal Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, a firma del direttore amministrativo Barbara Monte, tutte positive e determinate nel far valere le norme vigenti per costruire Aziende sanitarie completamente "senza fumo".

[Tabaccologia 2016; 3:40]

Giacomo Mangiaracina

✉ direttore@tabaccologia.it
Direttore di Tabaccologia

Biagio Tinghino

✉ presidenza@tabaccologia.it
Presidente SITAB



La nota vignetta del cartoonist Roberto Mangosi (<http://enteroclima.blogspot.it>).

La collaborazione tra società scientifiche come volano per promuovere la salute e la sicurezza

Maria Sofia Cattaruzza, Mariano Amendola, Matteo Tripodina

Il famoso detto "l'unione fa la forza" è ciò che dobbiamo perseguire per arrivare al "Tobacco Endgame" (<http://www.tobaccoendgame.it/>), strategia composta da varie iniziative finalizzate alla riduzione del numero di consumatori per evitare che, ancora oggi, il tabacco sia la prima causa di morte evitabile e prematura.

Così, a marzo di quest'anno, nell'ambito della SItI, Società Italiana di Igiene, Medicina preventiva e Sanità Pubblica, è nata la "Commissione Prevenzione del Tabagismo" con l'obiettivo di agire di concerto con le attività e le iniziative delle associazioni di settore, in primis la SITAB, al fine di incidere maggiormente nella società per sensibilizzare l'opinione pubblica sul tabacco, il più importante determinante di malattia nel mondo. A settembre, si è tenuto a Roma, presso il Courtyard Marriott Central Park, il 1° convegno dell'AIRESPSA, Associazione Italiana dei Responsabili dei Servizi di Prevenzione e Protezione in Ambiente Sanitario – in collaborazione con FIASO – Federazione Italiana Aziende Sanitarie ed Ospedaliere – e Luoghi di Prevenzione, sulla tematica "La gestione dei rischi e l'analisi dei processi: strategia per una Sanità Sostenibile". Questo evento ha rappresentato un'occasione importante per proporre un confronto tra tutti gli attori coinvolti, INAIL e FIASO in primis ma anche istituzioni regionali e associazioni scientifiche, nel cambiamento della sanità pubblica e privata finalizzato a promuovere una cultura del lavoro sicuro e pulito. Salute e sicurezza sul lavoro e ambiente sono elementi essenziali per una sanità di valore e per una nuova "governance" sostenibile in ambito sanitario.

Al convegno ha partecipato anche la SITAB, Società Italiana di Tabaccologia, che ha trovato spunti interessanti per una collaborazione comune su alcune tematiche, per esempio sull'impegno a contrastare il rischio d'incendio legato al consumo di tabacco nelle strutture sanitarie: l'incendio e la promozione della salute sono argomenti ai quali sono stati dedicati due dei tre laboratori organizzati nei giorni successivi al convegno.

Le strutture di ricovero e cura, sia pubbliche che private, rientrano nell'ambito della normativa che riguarda i luoghi di lavoro, e devono quindi risultare conformi ai requisiti definiti nel capo I del Titolo II (art. 62-64) del Testo Unico sulla Sicurezza. Il verificarsi di una situazione di un incendio all'interno di una struttura sanitaria coinvolge inevitabilmente un numero rilevante di persone, lavoratori, utenti, studenti e soprattutto pazienti, spesso non deambulanti autonomamente per i quali la principale misura di protezione, la fuga, è resa estremamente difficile o, in determinati casi, anche impossibile. Per un'azienda sanitaria è pertanto fondamentale definire criteri, modalità organizzative e responsabilità del Sistema di Gestione della Sicurezza Antincendio del personale, dei pazienti e della struttura, individuando i possibili scenari di emergenza e definendo le idonee risposte per attenuare l'impatto dell'evento e salvaguardare la salute delle persone e il funzionamento della struttura.

Dopo l'entrata in vigore della legge "Sirchia", numerosi ospedali hanno registrato un aumento del numero di principi d'incendio spesso dovuti a violazioni della norma (sigarette fumate in luoghi dove



vige il divieto che spente frettolosamente in contenitori non idonei hanno innescato incendi). Queste situazioni, oltre a comportare notevoli rischi per la sicurezza, hanno anche comportato un notevole incremento delle spese degli ospedali. Gli ospedali non dovrebbero solo essere luoghi di cura, ma anche luoghi di promozione della salute sia attraverso iniziative specifiche che attraverso esempi offerti dalla vita quotidiana dove il fumo dovrebbe essere completamente assente sia nei luoghi interni che esterni. In questo senso è stato fatto un passo avanti con la legge n.6 del 12 gennaio 2016 che introduce il divieto di fumo "nelle pertinenze esterne delle strutture universitarie ospedaliere, dei presidi ospedalieri e degli IRCCS pediatrici, nonché nelle pertinenze esterne dei reparti di ginecologia e ostetricia, neonatologia e pediatria delle strutture universitarie-ospedaliere, dei presidi ospedalieri e degli IRCCS". In quest'ottica, una collaborazione tra la SItI, l'AIRESPSA e la SITAB, società scientifiche con competenze diverse ma complementari, potrebbe essere un volano per promuovere la salute e la sicurezza e realizzare un ambiente sanitario completamente libero dal fumo, a vantaggio di tutti!

[Tabaccologia 2016; 3:41]

**Maria Sofia Cattaruzza,
Mariano Amendola**

Società Italiana di Tabaccologia
e Dipartimento di Sanità Pubblica,
Sapienza Università di Roma

Matteo Tripodina

Presidente AIRESPSA e
Ospedale Sant'Andrea, Roma

Lettera a Tabaccologia

Il problema del fumo rosa

Buongiorno Redazione di Tabaccologia.

Sono un vostro lettore in quanto lavoro da molti lustri nella sanità Pordenonese al Dipartimento Dipendenze.

Nella mia carriera professionale (Educatore Prof) mi sono sempre interessato della dipendenza tabagica. Sono stato responsabile del Progetto Fumo della Azienda Sanitaria della mia città dal 2003 al 2010.

Ho scritto questa lettera, quasi per gioco, ma allo stesso tempo per il grande rispetto verso la salute delle persone.

I dati in nostro possesso parlano in modo evidente della questione delicata di fumo e giovani, in particolare quello delle ragazze.

La lettera è stata pubblicata dal Messaggero Veneto in data 24.02.2016 dal giornalista Enri Lisetto a cui mi ero rivolto. Non mi aspettavo dalla pubblicazione un riscontro così positivo nei commenti com'è stato.

Se mai un giorno nella rivista di Tabaccologia ci fosse un piccolo spazio, è azzardato chiederne la pubblicazione?

Grazie a tutti e complimenti per la rivista.

Virginio Beacco

Azienda Sanitaria di Pordenone

Risposta

Gent.mo Virginio

Il problema del tabagismo nei ragazzi in generale, e in particolare nelle ragazze, è un problema che da sempre ci sta a cuore e che da anni seguiamo e trattiamo su Tabaccologia. Va anche detto, purtroppo, che questo campo rappre-

senta il "tallone d'Achille" della prevenzione del tabagismo nell'ambito delle strategie di controllo del tabacco. Se pensiamo che solo in Italia fra i decessi fumo-correlati (circa 85 mila) e i fumatori che smettono ogni anno nei Centri Antifumo (su circa 20 mila accessi ai Centri la percentuale più ottimistica di chi smette ad 1 anno si aggira sul 50% pari a 9-10 mila) abbiamo circa 95-100 mila fumatori in meno, va da sé che le multinazionali del tabacco (Big Tobacco), debbano rimpiazzare questo mercato che se ne va con altri nuovi fumatori. La fascia dei ragazzi rappresenta per Big Tobacco la grande prateria dove andare ad arruolare nuovi fumatori. Pertanto volentieri pubblichiamo la tua lettera aperta a Chiara, già apparsa di recente sul Messaggero Veneto.

Vincenzo Zagà

Caporedattore di Tabaccologia

Lettera Aperta IL FUMO DI CHIARA

Se gli angeli esistono, tu, Chiara, ne sei una testimonianza col tuo volto, con i capelli così lucenti e con quegli occhi simili a due perle marine. Forse tu non te ne sei accorta ma, ahimè, le tue ali non sono più bianche, sono già grigie.

Non te ne sei accorta perché ogni mattina quando ti incontro prima che tu entri a scuola, sei troppo presa dall'interesse per quella sigaretta che ruota nelle tue mani e che porti ripetutamente con eleganza sulle tue rosse labbra.

Vorrei fermarti Chiara, lo penso tutti i giorni, per dirti "non farlo", perché io so. So che cosa ti accadrà in futuro se continuerai con questa abitudine.

Avrebbe senso che io lo facessi? Credo proprio di no. E poi perché

ascoltare un vecchio che ti dice cose strane, che ti parla di salute... quando magari i primi a fumare sono i tuoi genitori, i tuoi insegnanti, i tuoi allenatori, ma soprattutto le tue tante amiche di 15 anni con le quali condividi paure, ansie, preoccupazioni, delusioni? È proprio lì che quella sigaretta si annida fingendosi tua amica Chiara, perché ti sembra di stare meglio in sua compagnia, perché la nicotina contenuta in quella sigaretta ti dà ciò di cui hai bisogno: ti calma, ti fa apparire disinvolta, ma è solo un bluff per vincere la sua partita e cercare di creare con te, cara Chiara, un vincolo che un giorno forse non lontano qualcuno ti dirà essere una dipendenza patologica. E poi alla tua età pensare a un male lontano non ti può preoccupare...è così tanta oggi la tua energia vitale, la tua esuberanza, la tua voglia di vivere.

Ti immagino a scuola delusa, amareggiata per un compito non riuscito, o che scappi in bagno a piangere e lei, la sigaretta, sempre più presente a fingere una consolazione effimera che non le appartiene. Ti immagino a ricreazione mentre confidi un'innamoramento alle tue più intime amiche, la tua gioia, la tua felicità senza confine, ma non libere, mediate sempre da lei, la sigaretta, che giorno dopo giorno ti vincola e ti ricatta.

Chiara... basta guardarti un secondo per capire che sei una ragazza intelligente. L'intelligenza è un dono straordinario dell'essere umano, ma a cosa serve? A tanto, anche a governare le nostre emozioni, soprattutto quelle che ci spingono a perdere la salute che è la risorsa più straordinaria che la vita ci abbia donato.

Allora Chiara, prima che tu perda le tante ricchezze che hai, prima di imbruttire i tuoi capelli con la perdita della loro lucentezza, prima di "ingrigire il tuo volto", prima di

perdere il rosso rubino delle tua labbra, prima di soffrire nell'accorgerti che la tua memoria, la tua volontà, la tua capacità decisionale, il tuo senso critico sono molto diversi da tutte le altre ragazze che non hanno mai fumato, ti propongo un patto: decidi di smettere di fumare Chiara!

Non ti chiedo di promettere, perché poi una promessa non mantenuta dà origine al senso di colpa. Nel fumatore il senso di colpa solitamente induce a fumare ancora di più perché si sente sconfitto.

La decisione invece, è tua, personale, rinnovabile.

Decidi di non fumare per le prossime 24 ore. E se ricadrà, ricordati che la ricaduta fa parte del processo di cambiamento e non è una sconfitta. Giorno dopo giorno in ogni modo sempre più... Il giorno dopo decidi nuovamente di non fumare, finché un giorno arriverai alla sobrietà ovvero alla "Felicità" di non fumare.

Sarà facile per te smettere, Chiara,

perché vista la tua giovane età, presumo che tu fumi da poco tempo. Il legame con la nicotina ancora non c'è, sei ancora in quella che viene definita la fase di sperimentazione, che dura solitamente 3/4 anni. In questi primi anni sei tu che decidi quando fumare, come fumare, dove fumare alternando anche giorni senza fumo, ma dopo non più.

Lo puoi notare, Chiara, in quegli adulti che ti stanno vicino e che accendono la sigaretta ripetutamente quando ne hanno voglia senza accorgersene. Devi sapere che quando si abbassa il tasso nicotinic, il fumatore in automatico fuma per ristabilire quel livello di nicotina ed evitare così l'astinenza. Gli stessi adulti tentano in tutti i modi di smettere di fumare, ma con tanta fatica perché è più facile non iniziare nemmeno che smettere. I motivi non te li sto a spiegare, perché sono complessi, fidati.

Se accetterai il mio patto, Chiara, ti garantisco che il tuo legame con

la sigaretta verrà sostituito da un nuovo legame, quello con la salute, che è il tuo benessere, che è il tuo rapporto di armonia con l'ambiente sociale, che è la capacità di accettare i tuoi limiti, che poi sono anche i nostri limiti, per poi provare a superarli con le tante belle cose che hai e che abbiamo, e se non riesci? Trova la forza di chiedere aiuto alle persone che ti sono vicine e che ti vogliono bene, i tuoi genitori, i tuoi insegnanti, ma anche i tanti educatori che sono presenti nei luoghi del tuo tempo libero.

Ciao Chiara. Ti invio un abbraccio forte forte e mentre il mio volto volge lo sguardo verso il bosco, girandomi vedo te correre a piedi scalzi verso il mare con le tue ali nuovamente bianche: la vita è un mistero... Meraviglioso.

Dedicato a Chiara e a tutte le ragazze che fumano.

Virginio Beacco
Già V. Presidente
del Comitato Tecnico Regionale
delle Tossicodipendenze

L'EDITORIA DELLE MALATTIE RESPIRATORIE Cultura e Comunicazione

The collage features several journals:

- CHEST**: Official publication of the American College of Chest Physicians. Issue 2 | 2016.
- PNEUMORAMA**: A journal focusing on pulmonary medicine, issue 2 | 2016.
- Rivista Italiana di Fisioterapia e Riabilitazione Respiratoria**: Issue ANNO XV NUMERO 190, GENNAIO-APRILE 2016.
- AMIAMO gli animali**: A journal about respiratory health in animals, issue ANNO XV NUMERO 24, GIUGNO 2016.
- Tabaccologia**: Issue 2 | 2016, ANNO XIV. Features articles like "Indagine DOXA-SS sul fumo in Italia" and "La malazione dell'uomo Marlboro".

MIDIA
EDIZIONI

Tel. +39 040 3720456 - midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

Istruzioni per gli Autori

Tabaccologia (*Tobaccology*) è l'organo ufficiale della Società Italiana di Tabaccologia (SI-TAB) ed è una rivista medico-scientifica a libero accesso. Essa viene pubblicata con cadenza trimestrale (più eventuali supplementi). Editoriali, articoli originali, rassegne, "Tribuna", "Focus On" e "Perspective & Research" su argomenti legati alla tabaccologia (tossicologia del fumo di tabacco, prevenzione e terapia del tabagismo, patologie tabacco-correlate). Su Tabaccologia sono pubblicati articoli provenienti non solo dall'Italia ma anche dall'estero in maniera gratuita senza alcun costo per gli Autori. Tutti gli articoli devono essere inviati in formato Word (.doc) tramite e-mail all'indirizzo redazione@tabaccologia.it. Le Figure e le Tabelle devono essere inviate in file separati in formato Powerpoint (.ppt) .tif o .jpg. Il testo deve essere in formato Times New Roman corpo 12 con doppia interlinea e numerazione riportata a fondo pagina.

Tutti gli articoli verranno sottoposti alla valutazione di un doppio referaggio anonimo. Gli autori degli articoli accettati per la pubblicazione dovranno dichiarare via e-mail il trasferimento del copyright alla rivista Tabaccologia.

Vengono presi in considerazione per la pubblicazione articoli scritti in italiano e in inglese. Avranno precedenza di pubblicazione quelli in doppia lingua (ita/eng). Tutti gli editoriali saranno pubblicati in doppia lingua (ita/eng). Gli articoli in italiano devono comunque contenere titolo, riassunto (summary) e parole chiave in lingua inglese. Gli articoli in inglese verranno tradotti in italiano a cura della Redazione.

La prima pagina del manoscritto deve includere a) il titolo dell'articolo in italiano ed in inglese; b) i nomi e cognomi degli Autori, c) le istituzioni di appartenenza degli Autori; d) l'indirizzo di posta ordinaria; i numeri di telefono, fax e indirizzo e-mail dell'Autore di riferimento. La seconda pagina degli articoli originali e delle rassegne devono includere il riassunto (abstract) e dalle 3 alle 5 parole chiave. Il riassunto non deve eccedere 250 parole. Il riassunto degli articoli originali deve essere strutturato nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Conclusioni. A seguire il summary in inglese, che nel caso degli articoli originali, deve essere così strutturato:

Introduction, Methods, Results, Conclusions, e dalle 3 a 5 keywords. Il corpo del manoscritto segue dalla terza pagina. Non vi sono limiti di parole per gli articoli, ad eccezione degli Editoriali che non devono eccedere le 1000 parole. Gli articoli originali devono essere strutturati nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione, Conclusioni. Le Introduzioni e Conclusioni devono essere presenti anche nelle Rassegne.

Gli Articoli Originali che includono qualsiasi procedura diagnostica o terapeutica su esseri umani o animali devono chiaramente indicare sotto la responsabilità degli Autori nei "Metodi" che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti inclusi nello studio e che tutti gli esperimenti sono stati condotti in accordo con gli standard etici stabiliti dal comitato etico istituzionale o nazionale e con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, revisionata nel 2000. Se esistono dubbi circa l'aderenza agli standard della Dichiarazione di Helsinki, gli Autori devono esprimere il rationale del loro approccio, e dimostrare che

il comitato etico istituzionale ha esplicitamente approvato gli aspetti di dubbio dello studio. Quando vengono riportati esperimenti su animali, gli autori devono indicare quale guida istituzionale o nazionale hanno seguito per il trattamento e l'utilizzo degli animali da laboratorio.

Alla fine del corpo del manoscritto gli Autori devono indicare i seguenti punti:

- 1. Conflitto di interessi:** tutti gli Autori devono indicare eventuali conflitti di interesse. Un conflitto di interessi si verifica quando un autore (o istituzione dell'autore) ha una relazione finanziaria o personale che influenza in maniera inappropriata (bias) la sua condotta (queste relazioni sono anche conosciute come commitments, competing interests, o competing loyalties).
- 2. Fonti di finanziamento** (solo per articoli originali): tutte le eventuali fonti di finanziamento devono essere dichiarate dagli Autori. Tabaccologia applica un embargo a tutti i lavori che abbiano ricevuto finanziamenti dalle industrie e compagnie del tabacco. Pertanto gli articoli non verranno presi in considerazione per la pubblicazione.
- 3. Eventuali ringraziamenti.**
- 4. Bibliografia:** Dopo il manoscritto devono essere indicate le referenze citate, come in ordine di apparizione nel testo. Nel testo, il numero di ogni referenza deve essere indicato fra parentesi quadra. Non vi sono limiti per il numero di referenze citate. Le voci bibliografiche devono indicare, seguendo il noto Vancouver Style: il cognome e le iniziali del nome degli autori (al massimo 6), il titolo completo dell'articolo in lingua originale, le informazioni abbreviate sulla rivista, in accordo con il Medical Index, l'anno di pubblicazione, il volume e la pagina di inizio e fine. Per esempio, Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-25. I capitoli dei libri devono indicare il cognome e le iniziali degli autori, il titolo del capitolo, il cognome e le iniziali del nome degli autori del libro, la casa editrice, il luogo e l'anno di pubblicazione. Per esempio: Murphy DM, Fishman AP. Bullous diseases of the lung. In: Fishman AP, Pulmonary diseases. McGraw-Hill New York, 1998.

I siti web citati devono indicare il titolo del soggetto e l'indirizzo web. Per esempio: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb_mon.htm.

Le **Tabelle** e le **legende** delle Figure devono seguire il corpo del manoscritto e devono essere numerate consecutivamente. Le Figure devono essere inviate in file separati e devono essere in formato Powerpoint, .tif o .jpg.

Tabaccologia si riserva il diritto di apportare cambiamenti formali nel testo. Gli articoli non redatti secondo queste istruzioni non verranno considerati per la pubblicazione.

Segretaria di redazione e marketing: media@midiaonline.it

Instructions to Authors

Tabaccologia (*Tobaccology*) is the official journal of the Italian Society of Tobaccology (SI-TAB) and is an open-access quarterly scientific-medical journal. Four issues per year are published, as well as eventual supplements. Editorials, Original Articles and Reviews, as well as "Focus On" and "Perspective & Research" about tobacco-related topics i.e. tobacco, Tobaccology, pathologies due to cigarette smoking, addiction and prevention, are considered for publication. All contributions must be sent in a Word (.doc) format by e-mail to the following address: redazione@tabaccologia.it. Figures are to be sent in separate files in formats such as Powerpoint (.ppt), .tif or .jpg. The editors welcome the submission of contributions from Italy and from all over the World.

No publication charge or article processing charge is required. All accepted manuscripts will be published free of charge.

The text should be double spaced, using a Times New Roman font, 12pt. character size. Pages should be enumerated at the end of each page.

All non-invited contributions will be sent to two different referees in double blind for evaluation.

Correspondences regarding submitted manuscripts will take place by means of e-mail. The authors of accepted papers will be asked to sign in an agreement to transfer the manuscript's copyright to Tabaccologia.

Original articles in Italian and English languages are mandatory for publication. Articles written in both languages (Italian and English) will have publication priority. All editorials will be published in both (Italian and English) languages. In case of articles in Italian, the title, abstract and key words must be translated in English by the Authors. English written articles will be translated in Italian by the journal editor office.

The first page of the manuscript should include a) the title of the article in Italian and/or in English; b) authors' names; c) authors' institution(s); d) mail address, phone number, fax and e-mail address of the corresponding author.

The second page of original articles and reviews should include the summary (abstract), and 3 to 5 key words. The summary should not exceed 250 words. The summary of Original Articles should be structured in the following paragraphs: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions; and finally, when requested (as discussed before), the summary in English. The manuscript body should follow at page three. There is no word limit for the articles, except for the Editorials, which should not exceed 800 words. Original Articles should be structured as follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions. Review articles should provide for Conclusions as well.

Original Articles that are based on human or animal experiments must include a statement under the authors' responsibility in the "methods" section, that all experiments were carried out in accordance to the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and to the 1975 Helsinki Declaration,

revised in the year 2000. In case of any residual doubt whether the research was accomplished in accordance with the Helsinki Declaration or not, the authors must clarify the rationale of their approach and give explicit proof of the institutional review body approval in respect to the doubtful aspects of their study. When reporting experiments on animals, authors should indicate which institutional and national guidelines for care and use of laboratory animals were followed.

At the end of the manuscript body the authors must relate on the following aspects:

- 1. Conflict of interest:** all authors should declare any occurring conflict of interest. Conflict of interest may subsist if an author (or the author's institution) has economical or personal relationships that may inappropriately influence his or her actions (biases).
- 2. Source of funding** (for Original Articles only): Any source of funding should be declared by the authors. Tabaccologia applies an embargo policy towards contributions that received funding from tobacco industries and/or companies. Therefore, these contributions shall not be considered for publication.
- 3. Bibliography:** After the manuscript body, quoted references should be listed in order of appearance in the text. No limits are given for quoted references. In the text, the number of each reference should be indicated in brackets. For information on the Vancouver Style used by this journal please visit <http://www2.le.ac.uk/library/help/citing/vancouver-numbered-system/vancouver-numbered-system>. Quoted journal's articles should indicate: surname and name initials of all authors (maximum 6 authors), complete title of the article in its original language, abbreviated information of the journal, according to the Medical Index, publication year, volume and pages (beginning and end). For example: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-25. Book chapters should indicate the authors' surnames, names initials, the chapter title, surnames and names initials of the authors of the book, editor, place and year of publication. For example, Murphy DM, Fishman AP. Bullous diseases of the lung. In: Fishman AP, Pulmonary diseases. McGraw-Hill New York, 1998.

Websites should indicate the subject title and web address. For example: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb_mon.htm.

Tables and image captions should follow the manuscript body and be enumerated consecutively. Images should be sent in separate files in Powerpoint (.ppt), or in .tif or .jpg. Tabaccologia has the right to provide for corrections on the text. Articles not complying with the above instructions may not be considered for publication.

Editorial and marketing secretary: media@midiaonline.it



*XII Congresso Nazionale
Società Italiana di Tabaccologia*

3 e 4 novembre 2016, Milano
TABAGISMO

L'ALTRA FACCIA DELL'ADDICTION



**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
E PROVIDER ECM (N° 1106)**

Victory Project Congressi
Via Carlo Poma, 2 - 20129 Milano (MI)
Tel. 02 89 05 35 24 - Fax 02 20 13 95
info@victoryproject.it



idee in salute

IN COLLABORAZIONE CON

TRIO INTERNATIONAL SRL
Via Monte Amiata, 6 - 20148 Milano
info@t3io.eu - www.t3io.eu

SEDE DEI LAVORI

Milan Marriott Hotel
Via Washington, 66
20146 Milano
www.marriott.com



**Da oggi la fisioterapia respiratoria
ha un nuovo alleato: Flaem ProLine®.
Solo per professionisti.**



Vibroflow®

Unico dispositivo poli-funzionale che garantisce una rimozione rapida ed efficace delle secrezioni; combina due efficaci tecnologie in ambito di disostruzione bronchiale, le vibrazioni e un sistema PEP, alla funzione di nebulizzazione.

(Sviluppato in collaborazione con LINDE)

NeoSpire®

Dispositivo professionale studiato per la rimozione delle secrezioni tracheobronchiali in modo fisiologico: funziona senza stimolare la tosse, senza irritare le vie aeree del paziente e senza richiederne la collaborazione.

AspiraGo³⁰®

Aspiratore chirurgico professionale con grande potenza di aspirazione: 30lt/min. Grande autonomia: batteria al Litio e massima praticità: solo 2,5 kg di peso. Grande versatilità: applicazione modulare di un vaso aggiuntivo.

AirPro3000^{Plus}®

Dispositivo aerosol pneumatico professionale elevata potenza compressore: 3,5 Bar granulo metrica certificata TÜV. Filtraggio aria professionale, flusso all'ugello regolabile per una personalizzazione della terapia.

FLAEM NUOVA S.p.A

25015 S. Martino d/Battaglia, BS (ITALY)
Phone (+39) 030 9910168

CONTATTI

Luigi Carani
Sales & Marketing Mgr. Medical Product Group
luigi.carani@flaemnuova.it
www.fluem.it

