

Tabaccologia

Tobaccology

Trimestrale a carattere scientifico per lo studio del tabacco, del tabagismo e patologie fumo-correlate
Quarterly scientific journal for the study on tobacco, tobacco use and tobacco-related diseases



IX Congresso Nazionale SITAB - Atti
Il mito della dipendenza da nicotina
Il criterio delle 100 sigarette
La funzione polmonare nei fumatori di narghilè



Cosà bolle in redazione

“Cantami, o Diva...”

Cari lettori di Tabaccologia in questo numero ospitiamo due articoli-editoriali di ns amici e prestigiosi collaboratori di Tabaccologia: dalla Mayo di Rochester (USA) Richard Hurt e Ivana Croghan e da Parigi Robert Molimard. Di quest'ultimo, dopo non poche esitazioni, abbiamo deciso di ospitare nella sezione *L'Opinione*, in nome della indipendenza scientifica della testata, anche un suo articolo critico sul mito della dipendenza da nicotina, che, immaginiamo, solleverà critiche. In sostanza Molimard rifugge da una “diva” nicotina che negli anni avrebbe condizionato cure e mercato.

Su un punto, a mio parere, non possiamo non essere tutti d'accordo: che la dipendenza da tabacco è in primis una dipendenza da oggetto che si chiama sigaretta trainata e amplificata da una componente chimica che a sua volta alimenta e rilancia il versante psico-comportamentale e motivazionale. Su tutto questo e dintorni è aperta la discussione che mi auguro franca e leale anche se dovesse essere aspra.

Una buona parte di questo numero poi è impegnato alla pubblicazione degli Atti del ns Congresso Nazionale SITAB, il IX, tenutosi a Roma a fine ottobre 2013, e impreziosita dalla costante presenza del professor Girolamo Sirchia nei due giorni di Congresso. Una cosa che mi sento di sottolineare è la vivacità e competenza dei dibattiti seguiti alle relazioni e la ricchezza per spunti e argomenti presenti nelle comunicazioni orali che quest'anno hanno giustamente avuto un ruolo centrale e ampio nella programmazione del Congresso. Nell'Assemblea dei soci SITAB sono state votate, fra le altre cose, importanti modifiche statutarie fra cui la nomina del presidente eletto che fungerà da vicepresidente e sarà il futuro presidente in carica nel triennio successivo. Presidente, Presidente eletto e past President costituiranno così una sorta di task force o se vogliamo di *Trimurti* operativa per la Società.

Vi segnalo poi un articolo di Giovanni Pistone et al. dal titolo curioso: il criterio delle 100 sigarette. Potrà essere utile sia in campo clinico che di ricerca individuare il mai-fumatore dall'ex-fumatore.

Infine, ammesso che ce ne fosse bisogno, la conferma che se le società scientifiche di sanità pubblica, d'organo e non, collaborano su specifici obiettivi, possono a volte orientare alcune scelte di politica sanitaria. Tutto questo nella sezione *News & Views*.

In SITAB Home Page la lettera di invito del Presidente a sottoscrivere l'iscrizione alla SITAB per il 2014; un modo per portare avanti una difficile battaglia contro il Moloch *Big Tobacco*.

Una news prima dei saluti: la sede del prossimo Congresso SITAB sarà Torino, nel prossimo autunno.

Vincenzo Zagà
(caporedattore@tabaccologia.it)

tabaccologia: hoc est tabaci, seu nicotianae pharmacologia, ergo- pharmacologia, et **Sommario**

EDITORIALI

- Storia di gabelle e gabellati. (G. Mangiaracina) **3**
- Qual è la scoperta di cui il mondo ha più bisogno? (R. Molimard) **5**
What discovery the world is needing most?
- Un luogo di incontro e di confronto. (R.D. Hurt, I.T. Croghan) **7**
A meeting and discussion place

PRIMO PIANO

- Ripensare il tabagismo. (P. Lancia, R. Casari) **9**

ATTI DEL IX CONGRESSO SITAB

- L'opinione e l'utilizzo da parte dei clinici della diagnosi di dipendenza da tabacco. (A. Svicher, G. Bertoli, G.A. Aldi et al) **11**
- Fumo di sigaretta e patologie tiroidee benigne: studio di associazione in un'area geografica a moderata carenza iodica. (D. De Palma, D. Rendina, V. Fazio et al) **11**
- Ruolo della messaggeria elettronica in un centro antifumo. (R. Casari, M. Faccini, P. Guadagnini et al) **12**
- Fumo e giovani studenti albanesi: un approccio preliminare. (L. Abazi, G. Mangiaracina) **12**
- Interventi per la cessazione dal fumo in presenza di comorbidità e patologie psichiatriche. (C. Guarino, L. Brancaccio) **13**
- Cicche di sigaretta: dalla raccolta differenziata al recupero di energia e materia. (C.C. Lombardi, R. Uccelli, G. Mangiaracina et al) **14**
- Progetto "FRESCO", Regione Emilia Romagna: presa in carico dei fumatori dopo ospedalizzazione per sindromi coronariche acute. (S. Cifello, G. Piancastelli, V. Zagà et al) **14**
- Il medico fuma ma non si vede. Un progetto pilota dell'azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona. (F. Lugoboni, P. Benetollo, M. Spallino et al) **15**
- Le nuove tecnologie nel presidio della fase di mantenimento dell'astinenza nell'ex fumatore. (A. Vegliach, D. Jugovac, G. Generoso et al) **16**
- Il Polonio nei broncolavaggi dei fumatori. Studio "Polonio in vivo": dati preliminari. (V. Zagà, P. Martucci, R. Pacifici et al) **17**

L'OPINIONE

- Il mito della dipendenza da nicotina. (R. Molimard) **18**
The myth of nicotine addiction.

ABSTRACT & COMMENTARY

- La funzione polmonare nei fumatori di narghilè (Qalyan) vs fumatori di sigarette in Iran. (K. Chaouachi) **30**
Lung function of water pipe (Qalyan, Narghile, Shisha, Hookah) users vs cigarette smokers in Iran.
- Discordanza nella misurazione della dipendenza da tabacco tra DSM-IV, ICD-10 e FTND. (F. Cosci) **32**
- Sigarette elettroniche vs cerotti NRT. Funzionano poco, ma funzionano. (V. Zagà) **33**

ORIGINAL ARTICLE

- ASL di Bergamo: risultati di un anno di smoking cessation con i medici di assistenza primaria. (R. Moretti, R. Risucci, M. Cremaschini et al) **34**
ASL of Bergamo: results from a year program of smoking cessation with general practitioners.

REVIEW ARTICLE

- L'importanza del criterio delle 100 sigarette. Una riflessione sui dati della letteratura. (G. Pistone, V. Zagà, L. M. Cammarata) **37**
The importance of the 100 cigarettes criterion. A reflection on the literature's data.

NEWS & VIEWS

- Quando l'unione fa la forza **41**

SITAB HOME PAGE

- Iscrizione SITAB 2014 - Lettera del Presidente. (B. Tinghino) **43**

Istruzioni per gli Autori

Tabaccologia (*Tobaccology*) è l'organo ufficiale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) ed è una rivista medica. Viene pubblicato con cadenza trimestrale, più gli eventuali supplementi. Vengono pubblicati Editoriali, Articoli Originali, Rassegne, Stati dell'Arte, "Focus on", "Perspective&Research", Opinioni, Abstracts e Lettere su argomenti legati al tabacco, patologie indotte dal tabacco, dipendenza dal fumo e sua prevenzione. Tutti gli articoli devono essere inviati in formato Microsoft Word via e-mail all'indirizzo redazione@tabaccologia.it. Le Figure devono essere inviate in file separati in formato Powerpoint, TIF o JPG. Il testo deve essere in formato Times New Roman con doppia spaziatura. Le pagine devono essere numerate in fondo a ciascuna. Tutti gli articoli non invitati vengono inviati al processo di **peer-review** dall'Editor. Tutte le comunicazioni inerenti gli articoli inviati a Tabaccologia avvengono via e-mail. Gli autori degli articoli accettati per la pubblicazione dovranno firmare un modulo col quale trasferiscono i copyright a Tabaccologia.

Articoli Originali e Rassegne: vengono considerati per la pubblicazione articoli in italiano ed in inglese. Gli articoli in italiano devono presentare il titolo, il riassunto (*summary*) e le parole chiave anche in 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 degli autori; c) le istituzioni degli autori; d) l'indirizzo di posta ordinaria, i numeri di telefono e fax e l'indirizzo e-mail del *corresponding author*.

La **seconda pagina** degli Articoli Originali e delle Rassegne deve includere il riassunto (abstract) e dalle 3 alle 5 parole chiave. Il riassunto non deve eccedere le 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 alle 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 800 parole. Gli Articoli Originali devono essere strutturati nei seguenti paragrafi: Introduzione; Metodi; Risultati; Discussione; Conclusioni. Le Conclusioni devono essere presenti anche nelle Rassegne.

Gli Articoli Originali che includono qualsiasi procedura diagnostica o terapeutica su esseri umani devono chiaramente indicare nei "Metodi" sotto la responsabilità degli autori che il **consenso informato** è stato ottenuto da tutti i soggetti inclusi nello studio.

Gli Articoli Originali che includono esperimenti su esseri umani o animali devono indicare sotto la responsabilità degli autori nei "Metodi" 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 spiegare il rationale del loro approccio, e dimostrare che il comitato etico istituzionale ha esplicitamente approvato gli aspetti dubbi 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 in 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 interessi. Un conflitto di interessi si verifica quando un autore (o l'istituzione di un 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). Queste relazioni variano da quelle con potenziale trascurabile a quelle con grande potenziale di influenzare il giudizio, e non tutte le relazioni rappresentano un vero conflitto di interessi. Il potenziale di un conflitto di interessi può esistere anche quando l'autore non ritenga che la relazione influenzi il suo giudizio scientifico. Le relazioni di natura finanziaria (come impiego, consulenze, possesso di azioni, pagamento di onorari, testimonianze di esperto retribuite) rappresentano i conflitti di interessi più facilmente identificabili e quelli che più probabilmente possono minare la credibilità della rivista, degli autori e della scienza stessa. Tuttavia, i conflitti di interessi possono avvenire anche per altre ragioni, come relazioni personali, competizione accademica e passione intellettuale.

2) Fonti di finanziamento: (solo per gli Articoli Originali): tutte le 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 tali articoli non verranno considerati per la pubblicazione.

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 dentro parentesi quadra. Non vi sono limiti per il numero di referenze citate. Gli **articoli di riviste** devono indicare: 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 le pagine di inizio e fine. Per esempio: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-925.

I **capitoli di libri** devono indicare il cognome e le iniziali del nome 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 **Table** 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 nel testo. Gli articoli non redatti secondo queste istruzioni non verranno considerati per la pubblicazione.

Segreteria di redazione e marketing
E-mail: tabaccologia@gmail.com

Come ricevere la rivista

a) Tramite abbonamento di € 40,00 da versare con bonifico bancario alle seguenti coordinate bancarie: Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 010000001062; CAB: 02401; ABI: 03032; IBAN: IT02U0303202401010000001062

b) Diventando un socio SITAB, a cui la rivista Tabaccologia viene inviata per posta ordinaria.

Come diventare membro della SITAB

L'iscrizione alla SITAB per il 2014 è di € 50,00 (€ 25,00 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 010000001062; CAB: 02401; ABI: 03032; IBAN: IT02U0303202401010000001062

Il modulo di iscrizione deve inoltre essere scaricato dal sito web www.tabaccologia.it ed inviato alla dott.ssa Francesca Zucchetta:

- per posta ordinaria: c/o Qj Studio, P.zza G.La Pira, 18, Lissone (MB)
- per fax: 0393940283
- per e-mail: francesca.zucchetta@tin.it

Instructions to Authors

Tabaccologia (*Tobaccology*) is the official body of the Italian Society of Tabaccologia (SITAB) and is a medical journal. Four issues per year plus supplements are published. Editorials, Original Articles, Reviews, "Focus on" and "Perspective&Research" about subjects related with tobacco, tobaccology, tobacco-induced pathologies, smoke addition and prevention are considered for publication. All contributions must be sent in Microsoft Word format by e-mail to redazione@tabaccologia.it. Images should be sent in separate files in Powerpoint, TIF, or JPG format.

Texts should be in Times New Roman format and double-spaced. Pages should be enumerated at the bottom of each page.

All non-invited contributions will be sent for **peer-review** by the Editor. All correspondences regarding submitted manuscripts will take place by e-mail. The authors of articles accepted for publication will be asked to sign a form where they transfer the copyright of their article to Tabaccologia.

Original Articles in Italian and English languages are considered for publication. For articles in Italian: title, abstract and key words in English must be provided as well. Articles in English will be translated into Italian by the editorial office.

The **first page** of the manuscript should include a) the title of the article both in Italian and in English; b) authors' names; c) authors' institution(s); d) mail address, telephone, 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, Methods, Results, Conclusions. Then, the summary in English.

In the Original Articles it must be structured in the following way: *Introduction, Methods, Results, Conclusions* and 3 to 5 *keywords*.

The **manuscript body** follows from the third page. There is no word limit for articles, except for Editorials, which should not exceed 800 words. Original Articles should be structured as follows: Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusions. Conclusions should be provided for Review articles as well.

Original Articles that include any diagnostic or therapeutic procedure on humans must clearly state under the authors' responsibility in the "Methods" section that **informed consent** has been obtained by all subjects included in the study.

Original Articles that include experiments on humans or animals must state under the authors' responsibility in the "Methods" section that all experiments have been carried out in accordance with the **ethical standards** of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the **Helsinki Declaration** of 1975, revised in 2000. If doubt exists whether the research was accomplished in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach, and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study. When reporting **experiments on animals**, authors should indicate which institutional and national guide for care and use of laboratory animals was followed.

At the end of the manuscript body the authors must state the following points:

1) Conflict of interest: all authors should state whether any conflict of interest occur. Conflict of interest exists when an author (or the author's institution) has financial or personal relationships that inappropriately influence (bias) his or her actions (such relationships are also known as dual commitments, competing interests, or competing loyalties). These relationships vary from those with negligible potential to those with great potential to influence judgement, and not all relationships represent true conflict of interest. The potential for conflict of interest can exist whether or not an individual believes that the relationship affects his or her scientific judgement. Financial relationships (such as employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony) are the most easily identifiable conflicts of interest and the most likely to undermine the credibility of the journal, of the authors and of science itself. However, conflicts can occur for other reasons, such as personal relationships, academic competition, and intellectual passion.

2) Source of funding (for Original Articles only): All source of funding should be stated by the authors. Tabaccologia applies an embargo policy to all contributions that received fundings from tobacco industries and companies. Therefore, these contributions will not be considered for publication.

Bibliography: After the manuscript body, quoted **references** should be listed in order of appearance in the text. There is no limit for quoted references. In the text, the number of each reference should be indicated in square bracket. Quoted journal's articles should indicate: surname and name initials of all authors (max 6), complete title of the article in original language, abbreviated information of the journal according to the Medical Index, publication year, volume and pages (the beginning and the end). For example: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-925.

Book chapters should indicate the surname and authors' initials, the chapter title, surname and initials' book authors, 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 the web address. For example: Carbon monoxide - Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb_mon.htm

Tables and Images captions should follow the manuscript body and be enumerated consecutively. Images should be sent in separate files in Powerpoint, TIF, or JPG format.

Tabaccologia has the right to provide corrections on the text. Articles not complying with the above instructions may not be considered for publication.

Editorial and marketing secretary
E-mail: tabaccologia@gmail.com

How to receive the journal

a) Annual subscription is € 40,00 to be sent by bank draft to: Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, Account n. 010000001062; CAB 02401; ABI 03032; IBAN IT02U0303202401010000001062

b) By becoming member of SITAB. The journal Tabaccologia is sent by mail to all members of SITAB.

How to become SITAB member

The SITAB membership fee for 2014 is € 50,00 (€ 25,00 for nurses, undergraduate and post-graduate students and residents) to be sent by bank draft to: Banca CREDEM Bologna, Agency 2, Account n. 010000001062; CAB 02401; ABI 03032; IBAN IT02U0303202401010000001062

Please also download the membership form from website www.tabaccologia.it and send it to Dr. Francesca Zucchetta:

- by mail: c/o Qj Studio, P.zza G.La Pira, 18, Lissone (MB)
- by fax: 0039-0393940283
- by e-mail: francesca.zucchetta@tin.it



Storia di gabelle e gabellati

Giacomo Mangiaracina

La storia del tabacco è prodiga di paradigmi e di una vasta aneddotica che permettono di capire quanto e come le foglie mortifere si siano incuneate tra le pieghe dell'esistenza umana. Meno noto è il fatto che abbiano avuto un ruolo nel Risorgimento italiano e nell'avvio delle guerre per l'indipendenza. Se il "quarantotto" è l'espressione del caos, la sua origine è in quell'anno di metà Ottocento, nel periodo in cui la lungimiranza austro-ungarica realizzò lo strumento per eccellenza di consolidamento delle casse dell'impero, la creazione del monopolio dei tabacchi. Da quel momento tutto il tabacco coltivato in Italia parlò tedesco. Soltanto quello coltivato nel regno Lombardo - Veneto fruttava allo stato asburgico 4.326.000 lire all'anno [1], per l'epoca un bel patrimonio, se una sola lira bastava a sfamare una famiglia per più giorni.

Le conseguenze della coltivazione privata di tabacco erano pari a quelle di oggi per la cannabis, praticamente un reato contro lo stato. La gente veniva arrestata se in possesso di qualche etto di tabacco, che sarebbe servito a mantenere una famiglia se venduto fuori dai canoni legali. E a quel tempo il contrabbando era talmente necessità, che i contrabbandieri dovevano percorrere a piedi lunghi sentieri di montagna, con qualsiasi intemperie, pur di trovare l'acquirente, e a prezzi stracciati.

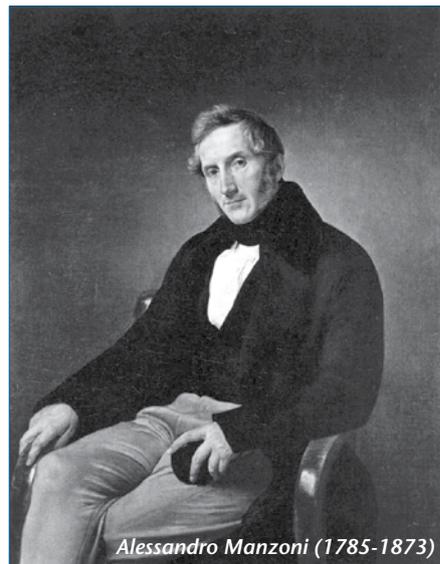
Le repressioni austriache furono durissime sui civili inermi, e si estesero dal Nord Est fino a Milano, agli ordini di un vecchio feldmaresciallo ultra ottantenne che si riteneva potesse bastare a tenere a bada quella gente, Josef Radezki (1766-1858), che con tono sprezzante non perdeva occasione per dire che l'Italia era solamente una connotazione geografica. In ef-

fetti mancavano ancora gli italiani, ma il generale austriaco non poteva immaginare che avrebbe contribuito a crearli.

Ai primi del 1848, e alcuni decenni prima del *Satyagraha* di Ghandi, i milanesi realizzarono il primo grande pacifico boicottaggio che la storia italiana abbia mai ricordato: smettere di fumare e di giocare al lotto. Tutti. Giovanni Cantoni, professore di fisica filo-mazziniano, realizzò un manifesto indirizzato ai "Giovani Lombardi" in un italiano improbabile: "*Comincia a deporre straniere usanze chi vuol fare da sé; nuoce al corpo e mal si addice il fumo del tabacco fra le dolci aure olezzanti dei fiori d'Italia. Chi oserà dire questo tabacco costume bisogno degli italiani?*" [F. Della Peruta, 1992] [2].

Certa fu l'adesione in massa. Nessuno più comprava tabacco dagli austriaci, fatta eccezione per qualche caso di tossicomania tabagica, peraltro ben documentato [3]. Perciò Radezki pensò di contrapporre una forma di ritorsione niente affatto pacifica, ma provocatoria. Soldati austriaci giravano per le strade di Milano fumando ostentatamente sigari, sbuffando fumo sulle facce dei passanti o forzando alcuni altri a fumare davanti a loro tra scherni e minacce [4]. A chi si ribellava toccarono punizioni esemplari. Cronache dell'epoca parlano di 6 morti e 80 feriti in tre giorni a Milano [5].

Le violenze, per lo più a danno di donne, bambini e anziani, si con-

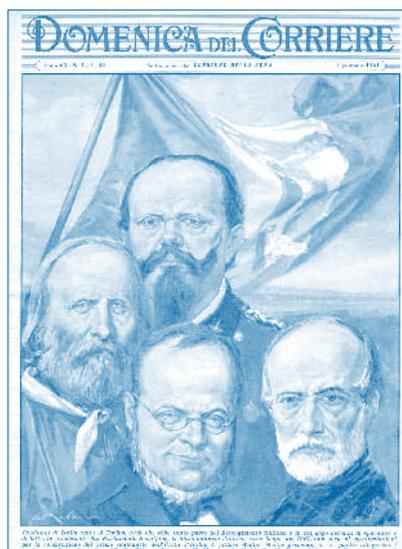


Alessandro Manzoni (1785-1873)



trapposero in modo stridente allo sciopero pacifico dei milanesi, perciò la tensione salì al punto che il 18 marzo del 1948 scoppiò il finimondo. Pare che a scatenarlo sia stata la reazione di un anziano signore all'ennesima provocazione militare, che strappò il sigaro dalla bocca di un soldato austriaco e lo scagliò per terra [6]. Alla rappresaglia violenta dei miliziani fecero eco degli spari provenienti dalle finestre degli edifici prospicienti la via. Fu l'inizio delle famose "Cinque Giornate" di Milano, con tanto di barricate e di coraggiosa resistenza, che aprirono la strada alla prima Guerra di Indipendenza.

A giudicare col senno del poi nutro grande ammirazione per la capacità del sentimento giovanile di metà Ottocento di creare nocumento all'invasore colpendolo giustamente là dove fa più male, negli interessi economici. L'ammirazione cresce se si pensa che il tabacco aveva già conquistato i ceti alti della società ed era divenuto oggetto del desiderio popolare. Lo testimonia il gigante per eccellenza della letteratura italiana, Alessandro Manzoni, che si era fatto ritrarre da Hayez appena sette anni prima del Quarantotto milanese, in tono solenne ma dimesso, con la mano sinistra che stringe la sua amata scatola di tabacco da fiuto [7]. Ci viene tramandato che Manzoni si sottopose a quindici noiosissime sedute di posa per quel dipinto a olio, per la maniacalità dell'artista che voleva ad



ogni costo trasmetterci il vero carattere dell'erudito, tabacco alla mano, come volle anche sua moglie Teresa per renderlo più vicino al reale. Perché Manzoni era anche questo, un testimonial eccellente del tabacco, e non ci è dato sapere se aderì o meno al boicottaggio.

Oggi l'invasore gabelliere è lo Stato, di cui si è più sudditi che cittadini, con 10 milioni di fumatori fidelizzati pure in tempo di crisi, del tutto incapaci di reagire, che pagano un patrimonio in euro sonanti per ammalarsi, soffrire e morire con 12 anni di anticipo. Un boicottaggio verso i gabellieri della morte sarebbe auspicabile, ma le ritorsioni non si farebbero attendere da una nazione che è risorta male dalle ceneri di regni e granducati, che ha fatto degli italiani un popolo speculare ai grandi interessi dei pochi, ad immagine dei grandi personaggi del passato, giusto per crogiolarsi nel profumo dei propri miti, ma nella sostanza un popolo di gabellati inermi. ■

Giacomo Mangiaracina
(direttore@tabaccologia.it)

BIBLIOGRAFIA

1. Sked Alan. Radetzky e le armate imperiali. L'impero d'Austria e l'esercito asburgico nella rivoluzione del 1848. Il Mulino, 1983 in 8, pp. 445..
2. Zagà V. I gennaio 1848. Anche lo sciopero del tabacco nei moti risorgimentali. Tabaccologia, 3/2003, pag. 40.
3. Zagà V. Patriotismo a prova di astinenza. Tabaccologia, 2/2011, pag. 46.
4. Scardigli Marco. Va pensiero, in Le grandi battaglie del Risorgimento. Milano, BUR, 2011.
5. Miraghi Carlo. Milano nelle 5 Giornate: la storia, i documenti, la satira. Distretto Lions 108 IB 4 (senza data)
6. <http://elpaesdimatt.wordpress.com/2011/03/18/le-cinque-giornate-di-milano-18-22-marzo-1848/>
7. <http://archiviodelverbanocusioossola.com/tag/impero-austro-ungarico/>





Tabaccologia 10° anno

Qual è la scoperta di cui il mondo ha più bisogno?

What discovery the world is needing most?

Robert Molimard

Con la creazione del mio nuovo laboratorio di medicina sperimentale nel 1977, il trasloco ha ostacolato le relazioni con i team di operatori con i quali avevo precedentemente lavorato e ho dovuto imprimere una svolta alla ricerca. La scelta si è orientata sulla base di una espressione tedesca che dice: "Di cosa il mondo ha più bisogno?" (Welche Erfindung braucht die Welt am meisten?).

La risposta mi fu chiara. Il tabacco miete un gran numero di vittime nel mondo. Ma perché i fumatori non smettono? Nessuno ha voluto esplorare a fondo la dipendenza dal comportamento "in funzione dell'agire" [1]. Avere un modello di riferimento animale è fondamentale. Nel corso degli anni ho avuto serie difficoltà a rendere i ratti dipendenti dalla nicotina.

Dopo anni di tentativi, ero rimasto praticamente solo ad impegnarmi in questo campo di ricerca. Organizzai perciò a Parigi la "Première journée de la dépendance tabagique", e nel 1983 seguì la nascita di una società scientifica, che divenne poi la "Société de Tabacologie", che istituiva il Diploma interuniversitario in "tabacologie" (DIU). I ricercatori in questo campo non sono molti, e nella organizzazione dei convegni scientifici, invitavo studiosi stranieri, preferibilmente capaci di parlare in francese. Tra gli altri, anche Giacomo Mangiaracina e Vincenzo Zagà, portavoce italiani di esperienze e attività in questo campo.

Sono stato molto onorato del fatto che abbiano apprezzato il mio lavoro e che abbiano contribuito a creare la Società Italiana di Tabaccologia (SITAB). Ma il futuro delle nostre associazioni, ormai gemellate, è stato purtroppo diverso. Quella francese ha voluto promuovere la ricerca in una direzione diversa al punto che nessuno degli studenti di dottorato di cui abbiamo curato le tesi è stato assunto da un'organizzazione di ricerca, e non abbiamo potuto reclutare alcun laboratorio di ricerca per sviluppare l'area tabaccologica. La mia intransigenza

With the creation of my own laboratory of Experimental Medicine in 1977, my move to the Faculty cut my relations with the teams I worked with. I had to change my theme of research.

The legend of a drawing of my old German's method said:... "Welche Erfindung braucht die Welt am meisten?" The answer was clear.

Tobacco makes a great deal of victims in the world. Yet why smokers cannot quit? Nobody wanted "to understand dependence for acting" [1].

To have an animal model is essential. I tried hardly for years to make rats dependent on nicotine. Total failure! Five years later, finding myself alone in this research, I organized in Paris the "Première journée de la dépendance tabagique".

It was followed by the creation in 1983 of a scientific society which became the "Société de Tabacologie" and of a university diploma of "tabacologie".

Real researchers in this field were very rare. To organize scientific meetings, I had to invite foreigners, preferably able to speak french. Among others, Giacomo Mangiaracina and Vincenzo Zaga came to talk about their work. I have been very honored that they found great my initiative and created the "Società Italiana di Tabaccologia".

The future of our two sister companies was quite different. The Société de Tabacologie wanted to promote research. It was a failure. None of the PhD students, whose thesis we had subsidized has been recruited by a research organiza-

tion, we could not drive any research laboratory to the theme of tobacco.

My intransigence and refusal to compromise were responsible for the loss of public and private grants, and ultimately for the end of the "Société de Tabacologie", which has been replaced by the "Société Française de Tabacologie", whose choices are quite opposite and which is very hostile to me.



Prima bozza del logo SITAB.



ed il mio rifiuto ad accettare compromessi sono stati poi responsabili della perdita di finanziamenti pubblici e privati e, da ultimo, della fine della "Société de Tabacologie", rimpiazzata dall'attuale "Société Française de Tabacologie", le cui scelte vanno in altra direzione rispetto alle mie originali indicazioni.

Al contrario, la SITAB ha goduto di riconoscimenti sempre maggiori. Il suo organo ufficiale, la rivista Tabaccologia, risulta prestigiosa, piena di informazioni e di risultati di ricerche, e ringrazio il Direttivo per aver deciso di inviarmela gratuitamente. Certamente è necessario trovare finanziamenti per la pubblicazione e mi risulta che i semplici contributi dei soci non siano sufficienti, ma non va perso comunque il suo spirito ed i suoi obiettivi per questo motivo. La SITAB ha dato prova di indipendenza.

È stata la prima a pubblicare un editoriale di Karl Fagerstrom, potremmo forse dire "sulla via di Damasco" [2]. Dopo anni di divulgazione, si è radicata la tesi che la nicotina debba essere l'unico responsabile della dipendenza dal tabacco, e ciò è andato a tutto beneficio della "terapia sostitutiva da nicotina" (NRT). Oggi si ammette finalmente la reale complessità del problema.

I forti tabagisti che passano alla sigaretta elettronica con cartucce senza nicotina sono una prova del fatto che il tabagismo ha diverse concause.

Nonostante le reiterate richieste dell'amico Zagà, ho esitato prima di scrivere questo editoriale per celebrare il 10° anniversario della rivista "Tabaccologia". Non rinnego le mie convinzioni, al punto che la rivista pubblica in questo numero anche la traduzione del mio articolo "Il mito della dipendenza da nicotina" [3], che riassume le mie argomentazioni in favore della tesi in controtendenza, e che mi ha procurato ostilità, che Fagerstrom oggi condivide, anche se con un certo ritardo.

Plaudo ai costanti progressi della SITAB e auguro un brillante futuro sia alla Società che alla bellissima rivista. Auspico che entrambe possano promuovere una sempre maggiore indipendenza nella ricerca tabaccologica, cosa di cui c'è grande bisogno. ■

Traduzione: Giovanni Pistone, Giacomo Mangiaracina.

Disclosure: l'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.



Giovan Battista Gaulli detto il Baciccio o il Baciccia (Genova, 8 maggio 1639 - Roma, 2 aprile 1709): Conversione di san Paolo

On the contrary, the Società Italiana di Tabaccologia became prosperous. It edits a prestigious journal, full of information and reports of research, and I thank it greatly for sending it to me free. Certainly, it is necessary for it to find financing. I know that contributions of members are not enough. But we must not lose ones soul and ones goals for that. Yet the SITAB gave a proof of independence. It was the first one to publish the "road to Damascus" of Karl Fagerström [2].

After having implanted for years in the spirits that nicotine was solely responsible for tobacco dependence, for the benefit of NRT, he admits now that the problem is much more complex! Heavy smokers who adopt an electronic cigarette without nicotine are a proof for it.

Despite repeated requests by my faithful friend Vincenzo Zaga, I hesitated for a long time to write this editorial to celebrate the 10th anniversary of the SITAB. Alone, it could be seen as a denial to my convictions. But he agreed to publish in the same issue the translation of my article "Le mythe de la dépendance à la nicotine" [3], that summarizes my arguments in favor of a thesis which is worth to me many hostilities, but which Karl Fagerström joins now, regrettably very late.

I am pleased with the outstanding development of the SITAB. I wish it a bright future and to its beautiful and rich journal, and that it would get to promote greater independence in the real research on tobacco which the world needs. ■

I am pleased with the outstanding development of the SITAB. I wish it a bright future and to its beautiful and rich journal, and that it would get to promote greater independence in the real research on tobacco which the world needs. ■

Robert Molimard

(r.molimard@free.fr@tabaccologia.it)

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine Paris-Sud, Fondateur du DIU de Tabacologie Paris 11-Paris 12, Ex-Président Fondateur de la Société de Tabacologie, Directeur du Centre de Tabacologie Paul Guiraud - Villejuif, Responsable de la rubrique "Altertabacologie" du site <http://www.formindep.org>

BIBLIOGRAFIA

1. INSERM. Tabac: Comprendre la dépendance pour agir. Expertise collective INSERM. INSERM ed. (2004), 445-62.
2. Fagerström K. Tobacco or nicotine dependence? Tabaccologia 2003; 1: 6. http://www.tabaccologia.it/PDF/1_2003/3_1_2003.pdf
3. www.formindep.org/Le-mythe-de-l-addiction-a-la.html (version with English and Esperanto).

Disclosure: I declare I have no interests ties with the pharmaceutical, tobacco or electronic cigarettes industries

Un gradito omaggio

Un luogo di incontro e di confronto

A meeting and discussion place

Richard D. Hurt, Ivana T. Croghan

Cari colleghi della redazione di Tabaccologia e della SITAB, vi scriviamo per esprimere il nostro apprezzamento, la nostra ammirazione e le nostre congratulazioni a Tabaccologia per i suoi 10 anni di costante e proficuo lavoro. I vostri contributi, pubblicati sui 38 numeri ed i tre supplementi della rivista nonché sulla monografia ad essa correlata, hanno influito incisivamente sull'uso del tabacco ed il tabagismo in Italia. In qualità di giornale ufficiale della SITAB, Tabaccologia si è posta come un luogo di incontro e di confronto che ha permesso l'incremento della rete di professionisti italiani della salute, attraverso la pubblicazione di lavori originali che hanno dato nuova linfa a tutta la comunità, scientifica e non. Il vostro approccio proattivo, che prevede la contemporanea presentazione di lavori che riguardano sia gli aspetti legislativi e governativi delle strategie anti-tabacco che quelli più strettamente scientifici come il trattamento e la ricerca sul tabagismo, rende Tabaccologia un punto di riferimento per la terapia del tabagismo e per la ricerca scientifica. Durante tutto lo scorso decennio, le vostre pagine hanno presentato articoli fondamentali che hanno spaziato dalle abitudini tabagiche degli adolescenti alla genetica ed alla neurobiologia della dipendenza da tabacco. Questo ha consentito agli operatori della sanità pubblica in Italia di gestire più consapevolmente la dipendenza da tabacco ed ha indotto questa importante categoria a realizzare profondi cambiamenti in tutta Italia. Sicuramente Tabaccologia ha costituito un punto di riferimento anche per le altre riviste che attualmente si occupano di tabagismo, innalzando lo standard e la qualità dei contenuti. Attraverso i vostri sforzi parecchie migliaia di italiani hanno tratto beneficio dal miglioramento della propria salute sia per aver smesso di fumare che per aver creato un ambiente dove tutte le persone sono protette dagli effetti nocivi del fumo passivo e dove è diminuito il numero di adolescenti che iniziano a fumare. Avete indubbiamente fatto la differenza. Speriamo che in un prossimo futuro potremo iniziare tutti insieme a

Dear Editors of Tabaccologia and colleagues of SITAB, we are writing to extend our appreciation, admiration, and congratulations to Tabaccologia for ten years of outstanding work. Your published contributions through the 38 issues plus 3 supplements and 1 monograph have had a profound effect on tobacco use and dependence in Italy.

As the official journal of SITAB, Tabaccologia has provided a venue to enhance the network of Italian healthcare professionals through publishing original work which energizes the community as a whole. Your proactive approach of bringing together policy and advocacy with treatment and research makes Tabaccologia a one-of-a-kind in the tobacco dependence treatment and research community.

Over the past ten years your pages have been filled with key articles from smoking among adolescents to the genetics and neurobiology of tobacco dependence. This has brought the Italian healthcare providers together to deal with tobacco use and dependence and has mobilized this substantial community to make profound changes throughout Italy.

Certainly, Tabaccologia has set a very high standard for other contemporary tobacco use and dependence journals. Through your efforts untold thousands of Italians have benefitted by being healthier themselves by stopping smoking but also creating an environment where all people are protected from the adverse effects of secondhand smoke plus decreasing the smoking start-ups by Italian children. You have truly made a difference.

Let's hope in the foreseeable future we can begin discussing ending tobacco use all together in Italy. Other countries are considering the "endgame" and, we challenge Tabaccologia to begin working toward that end. We should never forget that cigarettes have only been a product of note since the early part of the 20th Century. In fact, the first



discutere della fine dell'uso di tabacco in Italia. Altri Paesi stanno considerando tale opzione e proponiamo a Tabaccologia di iniziare a lavorare anche per contribuire al raggiungimento di questo obiettivo. Non dovremmo mai dimenticare che le sigarette sono state prodotte in modo sistematico dagli inizi del '900. Infatti la prima sigaretta moderna, la "Camel", è stata introdotta sul mercato nel 1913, solo 100 anni fa. Quindi, partendo dal 100° anniversario della Camel e dal 10° anniversario di Tabaccologia, dovremmo fare ogni sforzo per rendere le sigarette un oggetto del passato. Sarebbe bello che al 20° anniversario di Tabaccologia, questa rivista non fosse più necessaria perché le sigarette farebbero ormai parte della Storia! Nuovamente, le nostre sincere congratulazioni ed il nostro apprezzamento per il vostro lavoro di questi ultimi 10 anni. Speriamo di lavorare assieme a voi per porre fine a questa "epidemia".

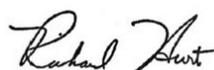
Sinceramente vostri,

Richard D. Hurt
Ivana T. Croghan

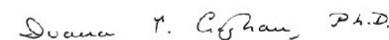
Traduzione: Giovanni Pistone

modern cigarette, the Camel, was introduced in 1913, only 100 years ago. Thus, on this 100th Anniversary of the Camel and 10th Anniversary of Tabaccologia, we should make every effort to make cigarettes a thing of the past. Wouldn't it be great if by the 20th anniversary of Tabaccologia the need for the journal no longer existed because cigarettes were history. Again, our sincere congratulation and appreciation for your work over the past ten years. We look forward to working with you to bring an end to this epidemic.

Sincerely,



Richard D. Hurt, M.D.
Professor of Medicine, College of Medicine
Director, Nicotine Dependence Center



Ivana T. Croghan, Ph.D.
Associate Professor of Medicine, College of Medicine
Research Program Coordinator, Nicotine Dependence Center



Theme for World No Tobacco Day 2014: tobacco taxes

Il tema di quest'anno per il World No Tobacco Day è: tabacco e tasse.

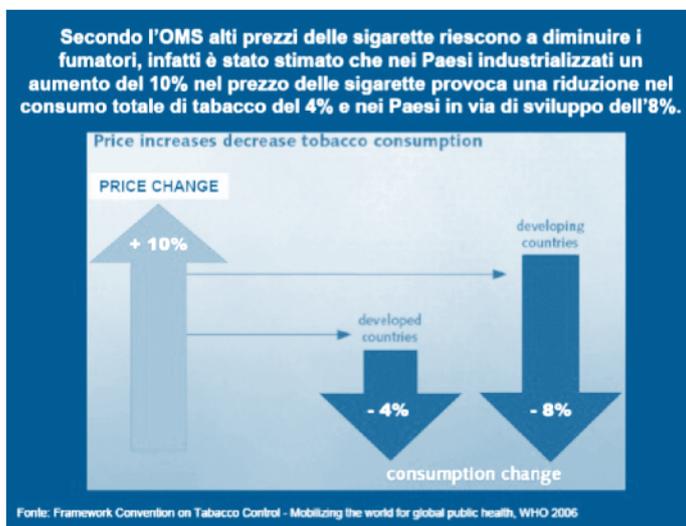
L'aumento del prezzo dei prodotti del tabacco attraverso tasse più elevate è la singola manovra più efficace per far diminuire ed incoraggiare i fumatori a smettere.

Di questo aumento se ne giovano direttamente i governi che l'attuano con maggiori entrate fiscali ma anche i programmi di controllo del tabacco e di salute pubblica.

Un aumento delle tasse del 10% generalmente fa diminuire il consumo del tabacco del 4% nei paesi sviluppati e di circa l'8% nei paesi sottosviluppati e in via di sviluppo mentre le entrate fiscali da prodotti del tabacco aumentano di quasi il 7%.

<http://www.euro.who.int/en/home>

**L'aumento del 10% del prezzo delle sigarette porta:
- 4% fumatori (Paesi industrializzati) e - 8% (nei Paesi in via di sviluppo)**





IX Congresso Nazionale SITAB 2013 - Roma, 25-26 ottobre 2013

Ripensare il tabagismo Dalla ricerca alle azioni territoriali

Paola Lancia, Rebecca Casari

Si è svolto a Roma il 25-26 novembre 2013, il IX Congresso Nazionale SITAB 2013 "Ripensare il tabagismo: dalla ricerca alle azioni territoriali", presso l'Accademia di Storia dell'Arte Sanitaria, Sala Alessandrina Lungotevere in Sassia, 3 (Ospedale S. Spirito).

L'evento ha avuto una notevole partecipazione di pubblico, addetti ai lavori e giornalisti; sono intervenuti

anche i rappresentanti del Ministero della salute Daniela Galeone e il Direttore dell'OSSFAD/ISS Roberta Pacifici e l'ex ministro della Salute, Girolamo Sirchia.

Dopo i saluti di Angelo Capparoni, presidente dell'Accademia di Storia dell'Arte Sanitaria, i lavori sono stati aperti dal Presidente SITAB, Dr. Biagio Tinghino e dal Prof. Giacomo Mangiaracina, Direttore di Tabaccologia. Quest'ultimo, oltre a fare gli onori di casa, ha ricordato che il Congresso, così come dice il titolo, è un'occasione per rivedere i dati epidemiologici, per rimettere in discussione posizioni, dare spazio alla ricerca, ma soprattutto andare verso un nuovo dibattito e verso un nuovo modo di immaginare e di comunicare il problema e in definitiva guardare "a cosa si è fatto, a cosa si fa e cosa si può fare".

Il prof. Girolamo Sirchia, ex Ministro della Salute e padre dell'attuale legge antifumo, nel suo saluto iniziale ha sottolineato la necessità di un'azione globale di governo: "le azioni da fare sono note a tutti ma



manca l'organizzazione e il finanziamento. Siamo deboli mentre i produttori del tabacco hanno una grande abilità di comunicazione e pubblicità; capacità di mistificazione dei risultati scientifici; maggiore capacità economica (e di corruzione). Se non si riesce a costruire un'azione politica forte non si riuscirà a contrastare il problema"

Il primo intervento è stato quello della Dott.ssa Roberta Pacifici (Direttore Osservatorio Fumo Alcol Droghe, Istituto Superiore di Sanità) che ha illustrato i dati italiani DOXA/ISS 2013 sul tabagismo. Fra i dati più rilevanti: il record storico negativo mai registrato nella storia dell'Italia Repubblicana: 10,6 milioni di fumatori (20,6% della popolazione italiano sopra i 14 anni); il 14% inizia prima dei 15 anni; nella fascia d'età 15-25 anni aumentano i trinciati e le sigarette fatte a mano.

Sempre dai dati DOXA, riguardo alle sigarette elettroniche (e-cig) si riscontra, nell'ultimo anno, una maggiore conoscenza da parte della popolazione generale (72% nel 2012 e 91% nel 2013) con un utilizzo medio di 2-3 mesi. Per quanto concerne lo smettere di fumare, il 30% dei fumatori lo fa da solo, ma molti per poco tempo. La motivazione più frequente è quella della salute sia rispetto a problemi esistenti sia per evitarne di futuri. Il 20% dei medici di medicina generale (MMG) sono fumatori e dunque la maggior parte non crede utile inviare



Da sinistra: B. Tinghino, C. Chiamulera, G. Sirchia, V. Zagà, G. Mangiaracina.

i propri assistiti ad un Centro Antifumo. La media dei pazienti che si rivolge ai centri antifumo è di 88 unità all'anno. Per finire la Dott.ssa Pacifici ha ricordato il progetto "Sfreccia contro il fumo" in collaborazione con le Ferrovie dello Stato attuato a fine maggio u.s. in occasione del World No Tabacco Day.

Altro intervento è stato quello della Dott.ssa Daniela Galeone (Ministero della Salute), che si è focalizzata sullo zoccolo duro dei fumatori italiani (20-22%), sulle strategie italiane (es. Guadagnare salute), sul rispetto della legge Sirchia sottolineando gli ambienti dove la situazione è più critica (sale giochi, ospedali), sull'impatto sociale es. nella creazione di sale fumatori, sugli obiettivi di tutela dei non fumatori estendendo il divieto in scuole, ospedali, parchi pubblici, spiagge, sulla necessità di ridurre i nuovi fumatori, sul promuovere e sostenere la cessazione. L'intervento può essere sintetizzato nello slogan che la stessa dott.ssa ha proiettato: "Agire non è solo possibile è necessario!".

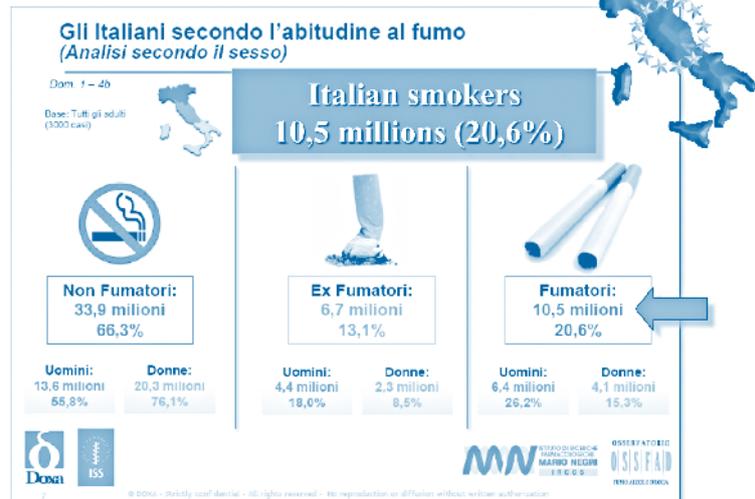
Il dr. Biagio Tinghino (Presidente Società Italiana di Tabaccologia, Responsabile Centro Tabagismo - Monza), dopo aver schematicamente illustrato le molte strade del tabacco, ha introdotto l'argomento della sigaretta elettronica, argomento che ha animato non poco l'assemblea sollecitando diverse domande: fa male? (domanda facile, risposta complessa), quanta nicotina contengono? Serve a far smettere? Per Tinghino la e-cig può essere una stampella, non la soluzione.

La Prof.ssa Maria Sofia Cattaruzza (Igiene Generale ed Applicata, Sapienza Università di Roma e rappresentante SITAB presso l'European Network for Smoking and Tobacco Prevention - ENSP), ha illustrato la situazione europea portando l'attenzione sulla missione ENSP di cui la SITAB è rappresentante per l'Italia, di unire gli sforzi per un efficace controllo del tabacco in Europa. La relatrice ha evidenziato quanto sia stato difficile inserirsi nel processo di revisione della Direttiva Europea sui prodotti del tabacco per il complesso iter procedurale, ma ha anche sottolineato come abbia rappresentato un'ottima conquista per unire le forze. I risultati del processo di revisione della Direttiva Europea sono stati definiti nel luglio scorso: immagini sui pacchetti al 65% (e non 75%); divieto di pacchetti da 10 sig; no light, no slim; per il mentolo ci sono stati 5 anni di proroga.

L'on. Sirchia ha rimarcato che il Ministero della Salute è l'unico a difesa della salute. Purtroppo assistiamo a due forze che si contrappongono: la salute pubblica e gli interessi dei produttori di tabacco. "Fumare non è normale ma è tollerato dalla società". Cosa fare? Utilizzare al massimo le associazioni e le società scientifiche.

Per la parte della ricerca sono state presentate nove comunicazioni orali (Casari, Veliach, Lugoboni, Zagà, Lombardi, Galletti, Mangiaracina, Cosci, Cifiello) che troverete nella sezione abstract del Congresso in questo stesso numero. Alcune di queste a mio avviso molto stimolanti.

A seguire si è svolta la tavola rotonda dal titolo: "Far capire il tabagismo" moderata da Giacomo Mangiaracina (Roma) e Anna Parravicini (Milano), che ha visto coinvolte varie figure professionali, fra cui Cosimo Colasanto (Il Sole24Ore) e Johann Rossi Mason (La Repubblica), e ha ottenuto un'entusias-



stica partecipazione anche da parte del pubblico. In sintesi tutti siamo stati d'accordo sul fatto che bisogna sapere cosa dire e come dirlo e bisogna comunicare nel miglior modo possibile! Il problema è saperlo fare!

Vivace anche la mattinata di sabato mattina con in primo piano la necessità di una formazione tabaccologica nel percorso universitario, nelle scuole di specializzazione e nella formazione post-universitaria sia per i MMG che per gli specialisti, come hanno ribadito il dr. Vincenzo Zagà (AUSL di Bologna e caporedattore di Tabaccologia) e la prof.ssa M. Caterina Grassi (Prof. Associato di Farmacologia e Tossicologia, Sapienza Università di Roma): è semplicemente vergognoso che ci si continui a laureare e a specializzarsi senza conoscere nulla della I° causa di morte evitabile, il tabagismo. In quest'ottica di formazione continua si inserisce l'organo ufficiale della SITAB, Tabaccologia che quest'anno compie i 10 anni di vita (2003-13). Il dr. V. Zagà ha presentato questi dieci anni di attività con l'imponente attività scientifica nata dalla collaborazione di tutti i tabaccologi italiani e collaboratori stranieri ■

Dieci anni di Tabaccologia in Italia (2003-2013)

- 38 numeri di Tabaccologia pubblicati (di cui 3 supplementi e 1 monografia).
- 56 articoli originali di cui 5 in doppia versione (ita/engl).
- 58 review.
- 36 editoriali del Direttore Responsabile, Giacomo Mangiaracina.
- 21 editoriali di altri autori di cui 12 in doppia versione (ita/engl).
- 34 Focus On.
- 12 Tribune di cui 5 in doppia versione (ita/engl).
- 47 articoli di Primo Piano.
- 10 articoli di Perspectives & Research.
- 19 interviste Quelli che il fumo... di cui 7 ad opinion leader stranieri ((ita/engl).
- 1 Dossier.
- 1 Up Date.
- 61 lettere in Tabac Mail.

Paola Lancia (Psicologa, Roma).

Rebecca Casari (Medicina delle Dipendenze, A.O. Universitaria di Verona)



Atti del IX Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia



L'opinione e l'utilizzo da parte dei clinici della diagnosi di dipendenza da tabacco

Svicher A.¹, Bertoli G.¹, Aldi GA¹, Zagà V.², Cosci F.¹

¹Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, ²U.O. di Pneumotisiologia Territoriale, AUSL di Bologna

Introduzione

Nonostante che la formulazione della diagnosi di dipendenza da tabacco sia importante perché aumenta la motivazione ad intraprendere un percorso di cessazione del fumo, tale diagnosi continua ad essere poco utilizzata dai clinici. Abbiamo condotto un'indagine per conoscere l'opinione dei clinici sul fumo di sigaretta e la loro tendenza ad utilizzare la diagnosi di dipendenza da tabacco.

Materiali e Metodi

Abbiamo intervistato due gruppi di clinici partecipanti a due congressi scientifici: un gruppo costituito dai partecipanti all'VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia (gruppo T) ed uno costituito dai partecipanti all'VIII congresso nazionale del Gruppo per la Ricerca in Psicosomatica (gruppo P). Ai soggetti è stato proposto un questionario auto-somministrato costruito ad hoc che indagava: il pattern di fumo; la conoscenza dei criteri diagnostici per la dipendenza da nicotina/tabacco e la frequenza di utilizzo di essi; il rischio correlato all'uso di tabacco confrontato con quello di altre sostanze; la tendenza a consigliare di smettere di fumare o di non ricominciare.

Risultati

I fumatori del gruppo P sono più numerosi dei fumatori del gruppo T. I Tabaccologi sono più inclini a fare diagnosi di dipendenza da nicotina/tabacco, sia pregressa che in atto. Tuttavia, ancora un'ampia percentuale di clinici di entrambi i gruppi continua a fare diagnosi senza avvalersi dell'attuale nosografia. I Tabaccologi raccomandano con una frequenza tre volte superiore rispetto agli Psicosomatisti di smettere di fumare e con una frequenza quattro volte maggiore di non ricominciare. Infine, il rischio legato all'uso di cocaina o eroina viene percepito maggiore di quello legato all'uso di tabacco in entrambi i gruppi mentre opinioni divergenti fra i due gruppi si hanno quando il rischio legato al fumo viene confrontato con quello legato all'uso di alcol, caffeina o cannabis.

Conclusioni

Nel campione dei Tabaccologi si raggiungono buoni livelli di attenzione clinica riguardo al fumo di sigaretta. Tuttavia, i clinici di entrambi i gruppi continuano ad essere reticenti a considerare il fumo di sigaretta un disturbo psichiatrico e ad utilizzare i criteri diagnostici dell'attuale nosografia. Una conferma di questo dato negativo su un campione più ampio ed eterogeneo potrebbe sollecitare la necessità di una maggiore attenzione verso un'implementazione della formazione universitaria sull'argomento nonché l'introduzione di una formazione post-universitaria specifica. ■



Fumo di sigaretta e patologie tiroidee benigne: studio di associazione in un'area geografica a moderata carenza iodica

De Palma D., Rendina D., Fazio V., Galletti F.

Centro Anti Fumo del Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università di Napoli, Federico II

Introduzione

È ormai certo che il fumo di sigaretta abbia effetti deleteri sul sistema endocrino. In particolare primi dati indicano una possibile relazione tra fumo di sigaretta e le principali patologie tiroidee benigne, vale a dire tiroidite autoimmune e gozzo nodulare semplice. A tale scopo abbiamo stu-

diato una popolazione di pazienti residenti in una zona geografica a moderata carenza iodica: Belvedere Marittimo in Calabria.

Pazienti e metodi

1800 pazienti Caucasicci (M/F 723/1077 di età media 64.1±1.8 anni; IMC 26.2±4.1 Kg/m²), ricoverati consecutivamente presso la Clinica Spinelli dal 01 Gennaio 2004 al 31 Dicembre 2005, sono stati esaminati per il presente stu-

dio. Lo status tiroideo è stato valutato mediante ecografia ghiandolare, determinazione dei livelli di FT3, FT4, TSH, di anticorpi anti-tireoglobulina ed anti-perossidasi e la ioduria. L'inquadramento diagnostico è stato concluso con l'esame citologico, mediante FNAC, dei noduli di maggiori dimensioni. L'abitudine al fumo e il numero di sigarette al giorno sono stati determinati mediante uno specifico questionario.

Risultati

Fumatori (F) ed ex fumatori (EF) hanno mostrato un'elevata frequenza di gozzo nodulare semplice, rispetto ai non fumatori (NF) [OR di EF 1.56 (95% IC 1.36-1.78) e di F1.65 (1.28-2.12)]. Tale associazione è stata riscontrata indipen-

dentemente da altri fattori gozzigeni quali età, sesso, IMC, livelli sierici di FT3, FT4, e TSH, consumo di alcool, numero di gravidanze, sindrome metabolica ed apporto di iodio. Negli EF il rischio di gozzo nodulare semplice si è ridotto nel tempo, ritornando simile a quello dei non fumatori circa 6 anni di cessazione dal fumo [OR 1.25 (0.84-1.65)].

Discussione

Il fumo di sigaretta risulta essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di gozzo nodulare semplice, ma non per le patologie tiroidee autoimmuni in un'area a moderata carenza di iodio. Dopo circa 6 anni di sospensione del fumo di sigaretta il rischio di gozzo nodulare semplice è simile a quello dei non fumatori. ■



Ruolo della messaggeria elettronica in un centro antifumo

Casari R., Faccini M., Guadagnini P., Velo E., Lugoboni F.
Servizio di Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliero Universitaria di Verona

Introduzione

Come hanno segnalato alcuni studi pubblicati in letteratura, l'invio di SMS su telefoni cellulari a soggetti intenzionati a smettere di fumare è risultato efficace nel raggiungimento della cessazione e come supporto nel mantenimento dell'astinenza da sigaretta.

Materiali e Metodi

Il Centro Antifumo (CA) del Servizio di Medicina delle Dipendenze di Verona in collaborazione con un gestore telefonico, ha attuato un progetto di studio chiamato "SMS StopSmoking Manage Service" che prevedeva l'invio di SMS su telefono cellulare di tabagisti in carico al CA dal momento della sospensione della sigaretta, fino ad un anno di distanza dalla cessazione. L'invio dei messaggi avveniva con una tempistica predefinita ed il pz poteva rispondere ai messaggi in ogni momento; gli SMS inoltre erano differenziati a seconda delle fasi della terapia farmacologica. Questo servizio, differentemente dalle precedenti esperienze in letteratura, risultava integrativo di terapia

farmacologica, colloqui individuali, terapia di gruppo e non sostitutivo.

Risultati

Sono stati inseriti nella piattaforma informatica 254 pazienti, a partire dal 14 settembre 2012; di questi il 60% ha risposto ai messaggi che richiedevano una risposta SMS. Il 47% dei pz totali ha dichiarato di aver smesso di fumare. A distanza di 3 mesi il 28% si dichiarava astinente dalle sigarette; dopo 6 mesi era astinente il 36%. Il Fagerstrom medio degli astinenti risultava alto (7/10). Il livello di gradimento di questi pazienti è risultato elevato: solo il 2% non ha gradito questo servizio.

Conclusioni

I nostri dati confermano che l'invio di messaggi SMS su telefono cellulare di fumatori che vogliono smettere di fumare è efficace e ben gradito dagli utenti e si può associare ai trattamenti convenzionali (visita medica, terapia di gruppo, terapia farmacologica) in un approccio multidisciplinare al paziente tabagista. È inoltre uno strumento utile nel follow up, anche al fine di risparmiare visite individuali che invece possono essere dedicate all'arruolamento di nuovi fumatori e per avere dati a distanza. ■



Fumo e giovani studenti albanesi: un approccio preliminare

Abazi L.¹, Mangiaracina G.²
¹Department of Education, Faculty of Humanistic Science, University "Ismail Qemali" Vlora (Albania), ²Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma

Materiali e Metodi

A 49 studenti dell'università di Valona (Vlore), sui 50

selezionati, con età compresa tra 19 e 31 anni, fumatori abituali, è stato somministrato un questionario e alcuni test: Nicotine Addiction Test (NAT), Severity Dependence Score (SDS) e Beck Inventory Scale, usando come riferimento la cartella clinica impiegata routinariamente

te nel servizio tabagismo del policlinico Umberto I di Roma.

Risultati

Il campione esaminato era composto da 27 maschi e 22 femmine di età compresa tra 19 e 31 anni. La marca di sigarette scelta nel 70% dei casi da maschi e femmine è *Karelia Slim*, di manifattura greca, mentre *Marlboro*, *Philip Morris*, *Merit* e *Winston* occupano il restante 30%. L'età di inizio al fumo è risultata più bassa per i maschi (14 anni) rispetto alle femmine (17 anni). Si sono riscontrati fumatori nella famiglia di origine nella misura di circa il 60% e fumatori conviventi dichiarati solo nel 15% dei casi. Circa il 70% dei maschi hanno dichiarato di fumare meno di 10 sigarette/die ma nel 30% si è registrato un consumo giornaliero da 30 a 40 sigarette. Tra le femmine il rapporto è risultato analogo, ma il 27% ha dichiarato un consumo massimo di 20 sig/die. Il livello di dipendenza da Nicotina è risultato complessivamente da molto basso a poco alto in circa l'80%, con lieve incremento rispetto alle femmine, mentre l'SDS ha evidenziato una dipendenza rilevante nel 22% dei maschi e nel 45% delle femmine. Al "Beck" solo nel 10% dei maschi si è evidenziato un disturbo dell'umore, mentre

nelle femmine il dato supera il 54%. Il 50% dei maschi e il 90% delle femmine hanno fatto almeno un tentativo di smettere.

Conclusioni

L'uso per il 70% di sigarette *Karelia* esprime il consumo nell'area balcanica di prodotti greci a basso costo, confermando come il consumo di tabacco sia costo-dipendente, più di quanto non sia il logo. Gli adolescenti maschi cominciano a fumare più precocemente (14 anni) delle femmine (17 anni), probabilmente per influenze culturali. I maschi tendono a fumare più sigarette delle femmine ma il livello di dipendenza nicotinicca si rivela complessivamente modesto per un consumo prevalentemente lieve-moderato. L'aspetto più rilevante sembra essere il fatto che in entrambi i sessi gli studenti fumatori abbiano fatto almeno un tentativo di smettere di fumare rispettivamente nel 50% (maschi) e nel 90% (femmine) dei casi. È possibile che incida il grado di istruzione, ma occorrono ulteriori verifiche. Nonostante le esigue dimensioni del campione, questa indagine rappresenta un punto di partenza per ulteriori approfondimenti in un Paese dove le politiche della salute non prevedono ancora il controllo del tabacco. ■



Interventi per la cessazione dal fumo in presenza di comorbidità e patologie psichiatriche

Guarino C., Brancaccio L.

A.O. dei Colli (Monaldi-Cotugno CTO) Napoli

Introduzione

L'ospedale Monaldi dispone di un Ambulatorio specialistico di secondo livello, inserito nell'ambito di una UOSD di Prevenzione delle Malattie Respiratorie, il quale è impegnato da diversi anni in attività di diagnosi e cura del Tabagismo, di prevenzione e diagnosi precoce delle malattie fumo quali la BPCO e il Tumore del Polmone in stadio precoce.

Materiali e Metodi

Il lavoro si propone di fornire un'analisi descrittiva delle abitudini tabagiche e delle principali comorbidità rilevate in un campione di 334 fumatori afferiti presso il Centro Trattamento Tabagismo (CTT) dell'Ospedale Monaldi di Napoli tra Gennaio 2012 e Luglio 2013. Il Centro segue un percorso terapeutico che combina l'approccio psicologico comportamentale individuale al trattamento farmacologico. A un primo colloquio motivazionale segue una visita pneumologica con la esecuzione di test di funzionalità respiratoria e una analisi clinica approfondita al fine di evidenziare con diagnosi precoce le patologie associate.

Risultati

Il fumo e la comorbidità cardiorespiratoria è stata rilevata in una popolazione di 262 soggetti di entrambi i sessi pari al 78,4 % dei fumatori esaminati. Le patologie associate erano così distribuite: BPCO 43%, asma bronchiale 8%, cardiopatia ischemica 11%, vasculopatia 21%, Dislipidemia 29%, ipertensione arteriosa 28%, Disturbi psichiatrici 41,3 %. Nel gruppo di pazienti con BPCO il 9,3% era alla prima diagnosi spirometrica di patologia respiratoria cronica ostruttiva.

Conclusioni

Il Tabagismo è sicuramente la principale causa di morbosità e mortalità prevedibile nella nostra società ed interventi di prevenzione, cura e controllo rappresentano una misura indispensabile per la salute pubblica. La presenza di comorbidità non influenza significativamente il tasso di cessazione a sei mesi e a 1 anno. Inoltre nella patologia psichiatrica l'atto del fumare si trasforma in una pericolosa forma di autoterapia predisponendo il fumatore a una progressiva dipendenza nicotinicca e, come conferma anche la nostra esperienza, a minor tassi di cessazione o di riduzione del numero di sigarette fumate. ■



Cicche di sigaretta: dalla raccolta differenziata al recupero di energia e materia

Lombardi CC¹, Uccelli R.¹, Mangiaracina G.², Zagà V.³, Puca P.⁴

¹ENEA UT-BIORAD, ²SITAB, ³Coordinatore Centri Antifumo-AUSL di BO, SITAB, ⁴Startup Regione Campania

Introduzione

Le cicche di sigaretta, in Italia 52 miliardi ogni anno, provocano un notevole impatto ambientale col rilascio di migliaia di tonnellate di composti chimici pericolosi per l'ambiente, quello marino in particolare. Le cicche di sigaretta, se raccolte in modo opportuno (messa in atto di un sistema di raccolta differenziata) possono diventare una risorsa, infatti possono essere utilizzate per recuperare materia (acetato di cellulosa) e produrre energia mediante processi termici a basso impatto ambientale.

Materiali e Metodi

Attualmente la maggior parte delle cicche di sigaretta viene dispersa nell'ambiente.

Il progetto di una nuova raccolta differenziata ha come obiettivo la riduzione dell'impatto ambientale delle cicche di sigaretta. Il progetto prevede:

1. Campagne educative improntate all'aumento della consapevolezza circa i potenziali effetti negativi delle cicche sull'ambiente
2. Incentivazione all'utilizzo del posacenere personale al fine di impedire la loro dispersione selvaggia e favorire un sistema di raccolta differenziata da parte dei Comuni "virtuosi" che permetta il riutilizzo delle cicche, ossia il recupero di un rifiuto finora mai preso in considerazione.

Risultati

Un consolidato malcostume, a varie latitudini, è quello di

gettare le cicche per terra senza nessuna attenzione. Le cicche sono al primo posto nella classifica dei rifiuti che imbrattano il territorio urbano, i mari e le falde acquifere di tutto il mondo. Il progetto si propone di porre l'attenzione su un problema finora del tutto trascurato, quello dell'impatto ambientale delle cicche, cercando di darne ampia diffusione attraverso la rete formazione-educazione sia in ambito scolastico che lavorativo. Il fine è quello di sensibilizzare i fumatori a modificare le abitudini individuali per promuovere il rispetto dell'ambiente. Risultati attesi: riduzione dell'impatto ambientale delle cicche, miglioramento del decoro urbano territoriale, riduzione del carico di materiale plastico e di acetato di cellulosa nei mari e sul medio-lungo periodo anche delle numerose sostanze tossiche che la cicca di sigaretta contiene e veicola.

Conclusioni

Il tabagismo ha molte facce. Non esaurisce i suoi effetti sulla salute, ma influenza anche l'ambiente. Ogni anno miliardi di cicche vengono disperse nell'ambiente con conseguenze negative in termini di decoro urbano delle città, di salvaguardia della vita acquatica, delle falde acquifere e di conseguenza, col ciclo alimentare, della salute dell'uomo. Per ridurre tale carico nocivo è opportuno mettere in atto progetti che prevengano la dispersione in ambiente e favoriscano il loro riutilizzo. Diventa perciò importante realizzare campagne informative per educare e motivare i fumatori a comportamenti eco-sostenibili. Fare la raccolta differenziata di cicche è un'iniziativa da green economy che vuole creare un connubio fra sostenibilità ambientale e valorizzazione di un rifiuto finora mai preso in considerazione. ■



Progetto "FRESCO", Regione Emilia Romagna: presa in carico dei fumatori dopo ospedalizzazione per sindromi coronariche acute

Cifiello S.¹, Piancastelli G.², Zagà V.³, Ferrari A.⁴, Raimondi C.⁵, Cicoira T.⁶, Urbinati S.⁷

¹Coordinatore gruppo Centri antifumo della RER e Coordinatore Progetto Tabagismo e Centro Antifumo - Ausl di Imola, ²Coordinatrice gruppo Centri antifumo della RER e Coordinatore Progetto Tabagismo e Centro Antifumo - Ausl di Ravenna, ³AUSL di Bologna, Società italiana di Tabaccologia, ⁴Coordinatrice gruppo regionale tabagismo, ⁵Tutor Regionale progetto Fresco per l'Emilia, ⁶Tutor Regionale progetto Fresco per la Romagna, ⁷Direttore UO Cardiologia Ospedale Bellaria AUSL Bologna.

Introduzione

Questo progetto di studio mira a favorire la disassuefazione dal fumo per i pazienti ancora fumatori dopo una sindrome coronarica acuta.

Materiali e Metodi

Obiettivo principale del progetto FRESCO è implementare una buona pratica clinica attivando un collegamento diretto che consenta l'invio da parte dei reparti di Cardiologia delle AUSL e delle AO della Regione Emilia-Romagna ai Centri Antifumo (CAF) delle stesse, di pazienti cardiopatici fumatori o che abbiano smesso di fumare solo in seguito all'evento che ha causato il ricovero. Target iniziale del progetto sono i pazienti dimessi con diagnosi di infarto miocardico acuto, anche se ciò non esclude l'invio di pazienti fumatori, con altre patologie cardiovascolari,

che necessitano ugualmente di un intervento di disassuefazione dal fumo. Il paziente viene inserito in un programma di disassuefazione o di mantenimento dell'astinenza, attraverso tre step:

1. identificazione da parte delle Cardiologie dei pazienti fumatori.
2. identificazione, alla prima visita post-dimissione, dei pazienti ancora fumatori o giudicati ad alto rischio di ricaduta.
3. presa in carico da parte del CAF con avvio dei pazienti fumatori ad un trattamento di gruppo secondo l'organizzazione del Centro stesso. Gli ex fumatori ad alto rischio di ricaduta riceveranno un colloquio di rinforzo motivazionale.

Risultati

I dati saranno analizzati in una valutazione retrospettiva per verificare il grado di successo. In particolare verranno utilizzati i seguenti indicatori:

- Numero di accessi al CAF, sul totale dei pazienti dimessi dalle Cardiologie o che si sono presentati alla prima visita cardiologica per le due tipologie (fumatori a ri-

schio di ricaduta o fumatori in atto). Valore atteso superiore od uguale al 70%.

- Valutazione dell'esito ad un anno per le due tipologie:
 - Fumatori che hanno smesso di fumare sul totale di pazienti fumatori che si sono recati al CAF. Valore atteso superiore o uguale al 30%.
 - Ex fumatori che si sono mantenuti astinenti sul totale dei pazienti ex fumatori che si sono recati al CAF. Valore atteso superiore o uguale al 60%.

Conclusioni

Si stima che siano circa 5000 ogni anno gli eventi coronarici maggiori in Emilia-Romagna e l'osservazione clinica mostra che la gravità dell'evento fa sì che al momento della dimissione solo una percentuale molto ridotta (1-2%) è fumatore, ma ad un anno dalla dimissione questa percentuale sale e si colloca fra il 10% ed il 50% e riguarda chi era un fumatore prima dell'evento. Il progetto è tra gli obiettivi di salute indicati per il 2012 dall'Assessorato Regionale Politiche per la Salute e potrebbe essere ampliato anche ad altre patologie che abbiano bisogno di un intervento di disassuefazione dal fumo di tabacco. ■



Il medico fuma ma... non si vede. Un progetto pilota dell'azienda ospedaliera universitaria integrata di Verona

Lugoboni F., Benetollo P., Spallino M., Malizia M., Velo G., Vassanelli C., Chiamulera C.

AOUI di Verona, Università di Verona.

Introduzione

L'ospedale non può dare il cattivo esempio in termini di salute. Il fumo è la prima causa di morte evitabile in tutti i paesi ad economia avanzata ed i medici non devono essere visti fumare dai pazienti e dai visitatori degli ospedali. Gli italiani fumatori sono il 22,7% della popolazione adulta (dati Doxa 2011), mentre i medici fumatori sono, secondo uno studio, il 26,5%! In poche parole i medici fumano più del resto della popolazione. Non è così in altri paesi: negli USA fuma il 2% dei medici, in Gran Bretagna il 3%. E nessun paziente, in questi paesi, vedrà mai il suo medico fumare.

Materiali e Metodi

È stato attivato nei 2 ospedali dell'AOUI di Verona (6500 dipendenti, la più grande azienda del Veneto) un progetto specifico sul fumo, atto ad impedire la visibilità del personale ospedaliero (PO) che fuma in divisa. Insomma, professionalità e coerenza. Dopo alcuni mesi di incontri un ristretto gruppo, composto da 6 membri (2 della direzione medica, 1 del centro antifumo, 1 cardiologo, 2 farmacologi) ha steso una delibera che, dopo le necessarie limature

con le componenti sindacali, è diventata operativa nella primavera del 2012. Concretamente, il PO fumatore in divisa può fumare solo in aree aziendali riservate, ovviamente all'aperto, opportunamente individuate in modo da non essere visibili al pubblico. Alcune aree sono state occultate ad arte, con barriere ad hoc, con la collaborazione del Servizio Tecnico.

Risultati

È stato aggiornato il Regolamento aziendale in materia di divieto di fumo, il estendendolo ai luoghi aperti situati nelle aree dell'AOUI, per tutto il personale riconoscibile quale PO in divisa, ad eccezione delle aree individuate. La violazione del divieto è stata configurata quale inosservanza di direttiva aziendale, comportando l'applicazione di apposita sanzione disciplinare. Sono stati inoltre realizzati nuovi cartelli di divieto di fumo, che sono stati affissi anche nelle aree all'aperto. Dopo più di un anno dall'entrata in vigore della delibera, poche sono state le infrazioni. La notizia è stata data dall'AOUI, con il suo DG e lo staff al completo. Ha avuto vasta eco sulla stampa e TV locali. Non abbiamo notizia di nessuna opposizione personale o sindacale, anche perché abbiamo rispettato quelle aree "naturali" di fumo all'aperto (contiguità con le mense ecc.), purché non visibili dagli esterni.

Conclusioni

Il personale sanitario può dare una mano nel promuovere la cessazione del fumo tra i pazienti, anche rendendosi invisibile quando fuma!

Le aree attivate hanno la caratteristica di essere ben delimitate e nascoste alla vista dei pazienti, su entrambi i presidi ospedalieri, cercando di coprire le necessità degli operatori in tutti i padiglioni presenti, individuando aree facilmente raggiungibili, in modo da evitare perdite di tempo

da parte degli operatori. Gli operatori sono stati informati attraverso l'invio in posta elettronica, di una newsletter aziendale e attraverso l'affissione, presso aree timbratura ed altre aree informative, di locandine riportanti l'indicazione delle aree fumatori e dello loro collocazione. L'iniziativa è stata fortemente voluta e pianificata dalla DS dell'AOU, e si tratta sicuramente di una soluzione innovativa, che può anche essere esportata in altre strutture ospedaliere. ■



Le nuove tecnologie nel presidio della fase di mantenimento dell'astinenza nell'ex fumatore

Vegliach A., Jugovac D., Generoso G., Ciarfo Purich R.
Centro Interdipartimentale Tabagismo, Azienda per i Servizi Sanitari n.1 Triestina

Introduzione

Il tabagismo è una dipendenza. È quindi importante presidiare saldamente il mantenimento dell'astinenza. Non basta essere efficienti nella cura, bisogna dare attenzione ai periodi post trattamento in cui possono verificarsi ricadute specie legate al craving.

Il Centro Interdipartimentale Tabagismo (CIT) di Trieste ha previsto un programma sistematico di follow up per il primo anno post trattamento ed ha avviato un programma di sostegno con Short Message Service (SMS) per il secondo anno di astinenza con visita conclusiva de visu a 24 mesi dalla cessazione.

Materiali e Metodi

Il CIT di Trieste prevede un trattamento combinato medico-psicologico come previsto dalle principali linee guida internazionali.

Tale trattamento, che viene sempre concordato con i pazienti, dura mediamente 3 mesi. Al momento delle dimissioni al paziente è chiesto se vuole essere inserito in un programma di visite di follow up che prevede un colloquio clinico e una misurazione del monossido di carbonio (CO) nell'espriato a 1,3,6,12 mesi dalla fine del trattamento.

Ai pazienti che concludono con successo questa prima fase si propone un secondo anno di presidio all'astinenza tramite 6 SMS con messaggi di rinforzo all'astinenza dal fumo. In caso di problemi il paziente risponde "SI" e viene richiamato dal CIT. Se l'astinenza prosegue alla fine del secondo anno si svolge visita finale presso il CIT con lettura del monossido di carbonio nell'espriato.

Risultati

Nel biennio 2011-2012 hanno ultimato con successo il trattamento e sono stati inseriti nel programma di follow-

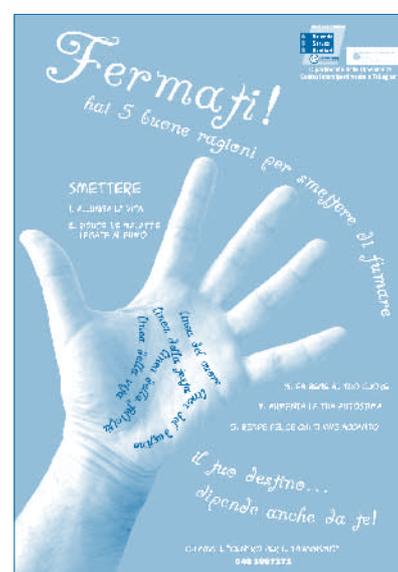
up 121 pazienti. Risultavano astinenti a 12 mesi (con conferma oggettiva data dalla lettura del CO nell'espriato) il 78% degli inseriti nel 2011, a 6 mesi l'83% degli inseriti nel 2012. Il dato è parzialmente confermato dai primi nove mesi del 2013 che ha visto l'inserimento nel programma di follow up di altri 35 pazienti in cui, tra i contattati per un appuntamento a distanza di 6 mesi, si registra un tasso di astinenti del 75%.

Interessanti anche i dati disponibili sugli astinenti inseriti nel programma di rinforzo SMS: a distanza di 17 mesi, gli 8 pazienti inseriti risultano tutti astinenti. Questo valore indica la possibilità che a due anni di astinenza vengano mantenute le percentuali di astinenza ad un anno.

Conclusioni

Molte attenzioni sono rivolte alla fase di svezzamento del tabagista, ma pare esserci una sottovalutazione del "dopo". La buona cura della dipendenza prevede il cambiamento dello stile di vita (*standard 3: informazione e intervento sul paziente*) e questo può avvenire solo in tempi lunghi. Prevedere operazioni di sostegno periodico può portare a un rilevante contenimento delle ricadute.

Avvalersi, nella seconda fase astinenziale, delle nuove tecnologie per presidiare l'astinenza è un'opportunità per dare agilità e contenimento delle spese alla cura. ■





Il Polonio nei broncolavaggi dei fumatori. Studio "Polonio in vivo": dati preliminari

Zagà V.¹, Martucci P.⁴, Pacifici R.³, Taroni M.², Zuccaro P.³, Giacobbe R.⁴, Trisolini R.⁵, Paioli D.⁵, Patelli M.⁵, Grosso D.⁶, Mariano V.⁶, Raimondi C.⁷, Del Prato B.⁴, Bartolomei P.⁸, Esposito M.².

¹UO Pneumotisiologia Territoriale-AUSL di Bologna, Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), ²U-SERIES Lab Bologna, ³Istituto Superiore di Sanità (ISS)-Osservatorio Fumo, Alcol, Droga (OSSFAD) - Roma, ⁴UOC Endoscopia Bronchiale, AORN Ospedale Cardarelli - Napoli, ⁵UO Broncologia, Ospedale Maggiore - AUSL di Bologna, ⁶Broncologia, UO Pneumotisiologia, Ospedale Bellaria - AUSL di Bologna, ⁷Psicoterapeuta, Progetto FRESCO e Centri Antifumo - AUSL di Bologna, ⁸ENEA, Bologna.

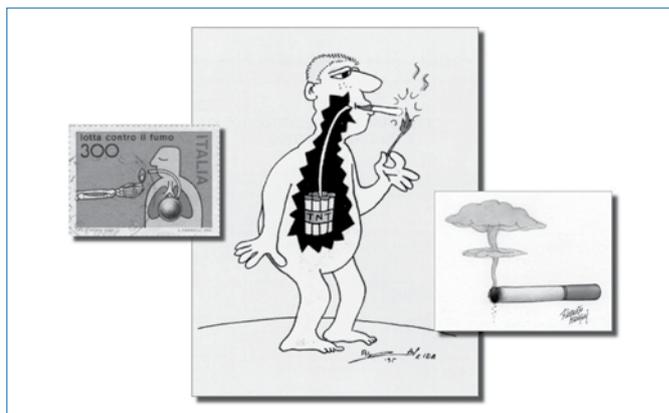
Introduzione

L'OSSFAD/ISS, in collaborazione con SITAB, U-Series ed ENEA di Bologna, ha promosso questo studio di ricerca per verificare se la presenza di Po-210 era riscontrabile nei polmoni dei fumatori e degli ex fumatori rispetto ai mai fumatori.

Tale studio fa seguito al precedente del 2011 che aveva portato al riscontro della presenza di radioattività alfa da Polonio 210 (Po-210) nelle dieci marche di sigarette più vendute in Italia.

Materiali e Metodi

Il campione oggetto dello studio è costituito da 55 pazienti con diagnosi di tumore polmonare non microcitoma (NSCLC), divisi in 3 bracci (fumatori, ex, mai). Lo studio ha come oggetto principale l'analisi spettrometrica alfa per la ricerca di Polonio 210 (Po-210) condotta su campioni di broncolavaggi. A completamento dello studio, verrà effettuata la rilevazione della radioattività alfa anche sulle urine, mentre sui campioni citoistologici, sarà eseguito il test per l'oncosoppressore p16 (INK4a). Ad ogni paziente viene poi consegnato un kit per la rilevazione del Radon ambientale (per 3 mesi).



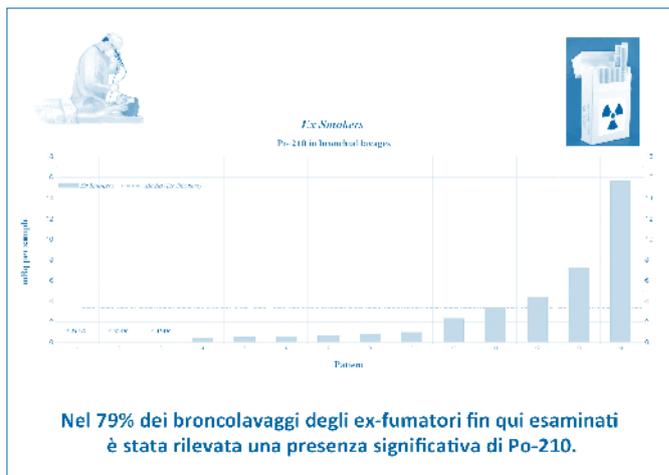
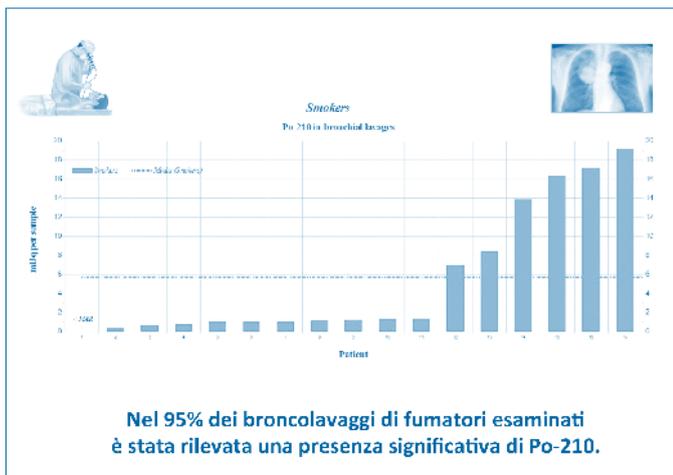
Risultati preliminari

Al momento i dati preliminari sui primi 33 campioni esaminati (17 broncolavaggi di fumatori e 14 di ex fumatori e 2 di mai fumatori) confermano l'ipotesi iniziale. Infatti nel 95% dei br.lavaggi di fumatori esaminati e nel 79% dei br.lavaggi degli ex è stata rilevata una presenza significativa di Po-210, che rappresenta una importante acquisizione sia per studi futuri che per raccomandazioni educazionali e terapeutiche ad hoc.

Nei fumatori correnti: Il Polonio è misurabile nei broncolavaggi, con un range che va da 0.47 a 15,63 mBq (media di 6 mBq).

Negli ex-fumatori il range varia da 0.47 a 15,63 mBq con una media di 4 mBq. In questo caso la cosa interessante è che parliamo di ex fumatori da almeno 5 anni (fra questi sono presenti un ex da 11, da 17 e un'altro da 20 anni).

Nei 2 casi di mai-fumatori solo in uno è stata riscontrata presenza di Po-210.



Conclusioni

In gran parte dei broncolavaggi è stata riscontrata una presenza significativa di Po-210. Ciò può rappresentare una

importante acquisizione sia per studi futuri che per raccomandazioni educazionali e terapeutiche ad hoc. ■

L'Opinione

Spazio aperto ad apporti critici e di opinione provenienti dalle più diverse voci della Tabaccologia italiana e internazionale



Il mito della dipendenza da nicotina

The myth of nicotine addiction

Robert Molimard

Ove Ferno, chimico svedese della compagnia LEO, spiegò in una intervista la saga dello sviluppo delle gomme alla nicotina, dal 1967 fino al brevetto del 1978. [1]. Basandosi su un'auto-osservazione, si convinse che la nicotina fosse il fattore determinante della dipendenza da tabacco. Ma il team di Russell a Londra, metteva già in discussione tale teoria [2].

Semplici osservazioni potrebbero bastare per rispondere al quesito di come la nicotina da sola possa indurre la forte dipendenza dal tabacco:

- Generalmente quando un chimico isola da una pianta una molecola attiva che dà dipendenza, le persone affette da dipendenza cercano di procurarsela immediatamente (morfina dall'oppio, cocaina dalle foglie di coca, tetraidrocannabinolo dalla cannabis,...).
- Conosciamo la nicotina da un secolo e mezzo. È stata estratta, sintetizzata, usata come insetticida, ma non possediamo osservazioni sul suo utilizzo come droga.
- Durante le guerre, quando il tabacco era raro e di limitata disponibilità, non avevamo dati sull'aggiunta di nicotina a foglie secche di altre piante come assenzio, noce o altro, utilizzate al posto del tabacco.
- In tali circostanze non ci è mai pervenuto alcun contrabbando o traffico di nicotina.
- La nicotina pura può essere acquistata da compagnie chimiche (Fluka) al prezzo di 440 euro al litro, per cui con un solo euro verrebbero realizzati 143 pacchetti di 20 sigarette ciascuno. Non esiste "droga" disponibile ad un costo più basso di questo.

Ove Ferno, a Swedish chemist at the firm LEO, told in an interview the saga of the development of nicotine gum, from 1967 to the patent in 1978 [1]. Based on self-observation, he was convinced that nicotine was the factor of tobacco dependence. Yet the team of Russell in London was already questioning the theory [2].

In fact, simple observations could suffice to question that nicotine alone explains the powerful tobacco dependence:

- usually, when a chemist isolates an active molecule from an addictive plant, drug addicts get hold of it quickly (morphine from opium, cocaine from coca leaves, tetrahydrocannabinol from cannabis, etc).
- We have known nicotine for a century and a half. It has been extracted, synthesized, used as an insecticide, yet we have no observation of its use for addictive purposes.
- During wars, when tobacco was rare and its availability limited, we had no reports of addition of nicotine to various dried leaves, wormwood, walnut and so on used as tobacco substitutes.
- Under the same conditions, no smuggling or any kind of traffic of nicotine has ever been reported.
- The pure nicotine can be obtained from chemical companies (Fluka) at a price of €440 per liter, which for 1 euro would make up 143 packs of 20 cigarettes. No "drug" is available at such a low price.

Justification of the galenic forms of nicotine

Nicotine is a natural product, described a long time ago, as was its methods of extraction or synthesis. Nothing re-

Robert Molimard (r.molimard@free.fr)

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine Paris-Sud, Fondateur du DIU de Tabaccologia Paris11-Paris 12, Ex-Président Fondateur de la Société de Tabaccologie, Directeur du Centre de Tabaccologia Paul Guiraud - Villejuif, Responsable de la rubrique "Altertabaccologie" du site <http://www.formindep.org>

Giustificazione delle forme galeniche di nicotina

La nicotina è una sostanza presente in natura, descritta tanto tempo fa, come anche i suoi metodi di estrazione e sintesi. Non vi è più nulla da brevettare sulla nicotina. Il prezzo in rapporto a una dose tossica è estremamente basso. Perciò le compagnie farmaceutiche interessate a commercializzarla hanno dovuto affrontare il problema del profitto. Formulazioni semplici per l'ingestione di nicotina come in pillole o soluzioni, sarebbero state di basso costo e non protette da brevetti, quindi fortemente esposte alla competizione. Era assolutamente necessario incrementare una "regolamentazione del prezzo". La risposta venne dallo sfruttamento dell'effetto "first-pass epatico". La discussione riguardava il fatto che la nicotina ingerita venisse assorbita dall'intestino. La circolazione portale l'avrebbe portata al fegato, dove sarebbe stata distrutta prima di raggiungere il sistema circolatorio, divenendo quindi inefficace. Fu quindi necessario immaginare modi di somministrazione per bypassare il fegato. Dato che le mucose orali e nasali, e la pelle, sono ampiamente vascolarizzate, la nicotina, attraverso queste vie, raggiungerebbe direttamente il cuore destro, da cui giungerebbe poi al cervello passando dal circuito polmonare (un inalatore può dunque riuscirci). In tal modo, divennero brevettabili e di buon profitto gomme da masticare, cerotti, inalatori e spray nasali. Un'obiezione rilevante è che la distruzione della nicotina da parte del fegato, non è totale. Si sa da tempo che un terzo della dose ingerita sfugge e passa direttamente al circolo sistemico [3]

Al pH corporeo, un terzo della nicotina non viene ionizzata ed è molto liposolubile. Ne seguirebbe l'assorbimento da parte dei chilomicroni di grasso attraverso il dotto toracico fino alla confluenza di Pirogoff, bypassando il fegato. Perciò l'ingestione di 4 mg di nicotina in un bicchiere di d'acqua ne porterebbe il 30% nel sangue arterioso, pari a 1,2 mg, che è esattamente la stessa proporzione di una gomma alla nicotina da 4 mg. Da notare che occorrono soltanto da 7 a 9 secondi, affinché la nicotina inalata da un singola boccata raggiunga le aree cerebrali. A ogni inalazione corrisponderebbe un picco di nicotina nel sangue, venendosi quasi a creare dei "lanci" di nicotina a ripetizione a livello encefalico. Tali picchi sono considerati critici per l'instaurarsi e il mantenersi della dipendenza, e spiegano in questo modo il successo delle sigarette. Tuttavia, la tomografia ad emissione di positroni

lating to nicotine is patentable anymore. Its price is extremely low for a toxic dose. Pharmaceutical companies wishing to commercialize it were thus faced with a problem of profitability. Simple formulations for nicotine ingestion, such as tablets or solutions, were inexpensive, unprotected by patents, thus exposed to competition. It was absolutely necessary to increase the "price regulation". The answer came from the exploitation of the effect of liver first-pass. The argument is that ingested nicotine is absorbed through the gut. The portal circulation would bring it to the liver, where it would be destroyed before reaching the systemic circulation. It would therefore be ineffective. Thus it was necessary to imagine routes of administration bypassing the liver. As oral, nasal mucous membranes and skin are drained by peripheral veins, nicotine by these routes

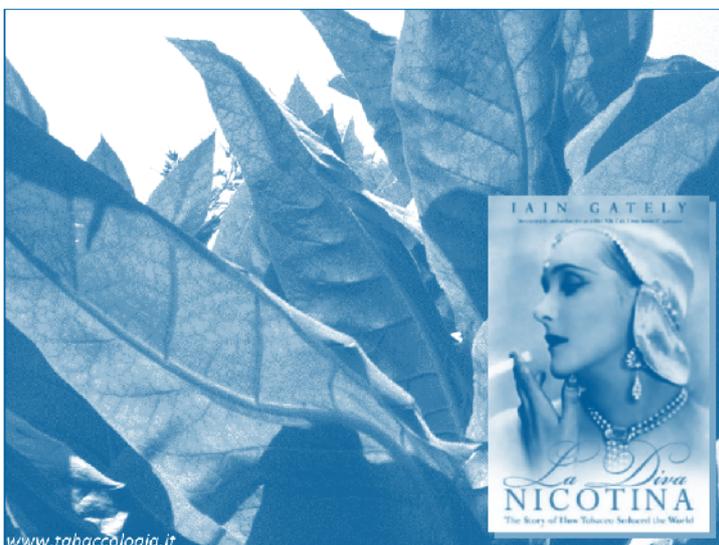
reaches directly the right heart, from which it gets to the brain, after passing the pulmonary circuit (which an inhaler can bypass). Thus patentable and high margins gums, patches, inhalers, nasal sprays were developed. A major objection is that the destruction of ingested nicotine by the liver is not complete. It has long been known that a third of the ingested dose escapes and goes directly to the systemic circulation [3]. At body pH, a third

of the nicotine is not ionized and is very liposoluble. It may follow the absorption of fat chilomicrons through the thoracic duct to the Pirogoff confluent, thus bypass the liver. Thus the ingestion of 4 mg of nicotine in a glass of water would bring 30% of it in the arterial blood, ie 1.2 mg, exactly the amount provided by a 4 mg gum.

It has been pointed out that it takes 7 to 9 seconds only for the nicotine inhaled from a puff to get to the brain. A peak of blood nicotine would be renewed every breath, creating repeated cerebral "shots" of nicotine. These peaks are considered critical to the establishment and maintenance of addiction, and explain the success of cigarette. However, positron tomography showed that these peaks do not exist in the brain. Labelled nicotine accumulates very gradually to reach a maximum in about 5 minutes [4]. More simply, the tobacco chewers or snuffers are extremely dependent, without such peaks.

Commercial development of nicotine

Karl Fagerström, a graduate of psychology in 1975, worked then on his thesis with LEO gum. In 1978, he created a test to evaluate the dependence of smokers, the FTQ (Fagerström Tolerance Questionnaire). The title is neutral and



(PET) ha dimostrato che questi picchi non esistono nel cervello. La nicotina in questione si va accumulando gradualmente fino a raggiungere un livello massimo dopo circa 5 minuti [4]. Molto semplicemente, i masticatori o gli sniffatori di tabacco, ne divengono estremamente dipendenti, pur non avendo tali picchi.



quite incomprehensible, but Fagerström expressed also clearly that the aim was to measure nicotine dependence, which was regarded to explain tobacco dependence [5]. In 1983, he joined the firm, that had become Pharmacia & Upjohn, where he is Director of scientific information on nicotine replacement therapy.

Sviluppo commerciale della nicotina

Karl Fagerström, laureatosi in psicologia nel 1975, lavorò alla sua tesi sulle gomme della LEO. Nel 1978, creò un test per misurare la dipendenza dei fumatori, il questionario FTQ (Fagerström Tolerance Questionnaire). Il titolo è neutro e piuttosto incomprensibile ma Fagerström disse chiaramente che lo scopo sarebbe stato quello di misurare la dipendenza da nicotina, che venne considerata utile per spiegare la dipendenza da tabacco [5]. Nel 1983 fu assunto dalla compagnia che era divenuta "Pharmacia & Upjohn", come direttore dell'informazione scientifica sulla nicotina replacement therapy (NRT).

Il rapporto sulla "dipendenza da nicotina"

Questo rapporto del *Surgeon General* [6], che è alla base dell'intero sviluppo della terapia sostitutiva nicotinic, si basa su un sillogismo:

- Affermazione 1: il tabacco causa forte dipendenza.
- Affermazione 2: il tabacco contiene nicotina, un veleno neurotropro raro in altre piante.
- Conclusione: la nicotina è responsabile della dipendenza dal tabacco.

Ma si tratta di un puro sofisma. Il tabacco contiene tante altre sostanze che potrebbero agire in sinergia con la nicotina, per cui non è possibile pervenire a una tale conclusione. Inoltre, in questo enorme volume con 3.200 riferimenti bibliografici, cercheremmo invano un singolo articolo che mostri come l'uomo possa essere dipendente esclusivamente dalla nicotina. D'altro canto, il capitolo sul "trattamento", si concentra immediatamente sulla terapia sostitutiva nicotinic. E poi non avevamo ancora valutazioni di efficacia di questo nuovo trattamento, che la FDA aveva già approvato il marketing delle gomme da 2 mg. Ma il caso era ormai lanciato. Il test sulla dipendenza da nicotina sviluppato da Karl Fagerström venne universalmente distribuito e incluso nelle raccomandazioni del 2003 dell'agenzia francese di sicurezza sanitaria sui prodotti per la salute (AFSSAPS) [7]. Egli contribuì a diffondere il concetto che la dipendenza da tabacco fosse causata dalla nicotina. Tutto ciò giustificava il trattamento con una droga che da un lato soddisfaceva il bisogno del fumatore e dall'altro non comportava alcuno dei pericoli del fumo.

Si trattò di un eclatante abuso semantico, perchè nessuno dei sei punti del test di Fagerström si riferisce alla

The "Nicotine Addiction" report

This report [6], which provides the basis of the entire development of the "nicotine replacement therapy", is based on a syllogism:

- Premise 1: Tobacco causes a powerful addiction;
- Premise 2: Tobacco contains nicotine, a poison neurotropic rare in other plants;
- Conclusion: Nicotine is responsible for tobacco dependence.

But this is in fact pure sophistry. Tobacco contains many other substances, which may act in synergy, possibly with nicotine, that we can not draw such a conclusion. Moreover, in this huge book with 3,200 references, we would look in vain for a single article showing that Man can be dependent on nicotine only. On the other hand, the "Treatment" chapter focuses immediately on the "Nicotine replacement therapy". But then we did not have any hindsight about the efficiency of this new treatment, because the FDA had just approved the marketing of the 2 mg gum.

But the case was launched. The "Test of Nicotine Dependence" developed by Karl Fagerström was universally distributed, including in the 2003 AFSSAPS recommendations [7].

He contributed to implant the idea that tobacco dependence was caused by nicotine. This justified treating with a drug that, while satisfying the need of the smoker, had none of the dangers of smoking.

Yet it is a manifest semantic abuse, because none of the six items of the Fagerström's test refers to nicotine. One in the first 8 items test, later withdrawn as irrelevant, referred to the nicotine yield of cigarettes. A factorial analysis showed quickly that most of the variance was explained by two orthogonal factors: 1 - the precocity of the first cigarette of the day and 2 - the number of cigarettes smoked daily [8]

So this test is a test of cigarette addiction only. This was finally recognized by Fagerström himself, breaking off from his sponsors, after having for years poisoned minds, asking that the title of his test be changed. [9,10]

Is nicotine addictive?

It is the key question. We can already note that there is no example of any initial use of nicotine alone as a "drug", while addicts are quick to adopt the purified molecules extracted from plants on which they are dependent. The

nicotina. Uno nei precedenti 8 punti del test, poi considerato irrilevante, riguardava l'ammontare di nicotina nelle sigarette. Un'analisi fattoriale mostrò chiaramente che la maggior parte della varianza era spiegata da due fattori ortogonali: 1) la precocità della prima sigaretta della giornata e 2) il numero di sigarette fumate giornalmente [8].

Quindi si tratterebbe di un test esclusivamente improntato sulla dipendenza dalle sigarette. Ciò fu infine riconosciuto dallo stesso Fagerström, che si distaccò dai suoi sponsor, dopo avere per anni influenzato il pensiero scientifico, chiedendo che il titolo fosse cambiato [9,10].

La nicotina crea dipendenza?

Questa sarebbe la domanda principale. Per prima cosa si può osservare che non abbiamo alcun esempio di uso di nicotina da sola come "droga", quando invece i dipendenti da altre sostanze fanno presto ad usare le molecole purificate estratte da piante dalle quali sono dipendenti. Una possibilità potrebbe essere la persistenza di una dipendenza residua alla sola nicotina, indotta in ex-fumatori dal loro precedente uso del tabacco.

Nonostante la nicotina sia stata disponibile da tempo come insetticida, non abbiamo esempi del suo uso come sostitutivo in periodi di carenza di tabacco.

In principio, in ricerche sulla gomma alla nicotina contro l'effetto placebo, la percentuale di soggetti che smetteva di fumare ma che continuava a masticare la gomma rispetto al gruppo placebo era esattamente identico, sia che prendessero una gomma attiva che una al placebo, la differenza è tra il 44% per la prima e il 42% per la seconda [11].

Due fattori sono stati presi in considerazione per spiegare tale alta percentuale in entrambi i gruppi:

- L'abitudine a masticare.
- La paura di riaccendere una sigaretta se avessero smesso di masticare la gomma.

L'uso prolungato di prodotti a base di nicotina tra fumatori molto dipendenti è davvero raro e discutibile. Dopo un anno, solo il 6% usava ancora la gomma [12]. Uno studio del 2007 conferma la bassa percentuale dell'uso prolungato. Su 1.518 pazienti, solo 76 (il 5%) continuavano ad usare nicotina dopo un anno, il 2% per i cerotti, il 7% per le pillole sublinguali, l'8% per le losanghe, l'8% per gli inalatori, il 9% per le gomme e il 13% per gli spray nasali [13].

I fumatori fortemente dipendenti dal tabacco non mostrano una forte dipendenza da nicotina, come evidenziato dalle piccole percentuali di chi usa cerotti a lungo termine. Quando vi si associa la stimolazione sensoriale, la percentuale aumenta ma rimane ben al di sotto di ciò che ci si potrebbe aspettare con la sostituzione di una pianta che crea dipendenza con la sua molecola attiva. Ma in generale la molecola attiva crea maggiore dipendenza rispetto alla pianta d'origine, e spesso ne soppianta l'uso.

Il fenomeno della "titolazione nicotinic" fa sorgere una forte discussione in favore della ricerca da parte del fumatore di una dose di nicotina ottimale. Se gli cambia-



only possibility is the persistence of a residual addiction to nicotine alone, induced in ex-smokers by their prior use of tobacco. Although it has long been available as an insecticide, we have no example of using nicotine as a substitute during periods of tobacco shortage. In early studies on nicotine gum against a placebo, the percentage of subjects who stopped smoking but continue to chew the gum after a year is virtually identical, whether they were taking active gum or gum placebo, ie 44% and 42% [11].

Two factors may be invoked to explain such a high percentage in both groups:

- *A chewing habit.*
- *The fear of lighting a cigarette if they stop chewing the gum.*

The long-term use of nicotine replacement among former smokers previously very addicted is pretty rare and questionable. After a year, only 6% were still using the gum. [12]. A 2007 study confirms the low level of prolonged use. Out of 1,518 patients, 76 (5%) only continued to use nicotine after one year, whose 2% as patches, 7% sublingual tablets, 8% lozenges, 8% inhalers, 9% gums, and 13% nasal sprays [13]. Very addicted tobacco smokers do not show a strong addiction to nicotine, as evidenced by the very small percentage of longtime users of patches. When sensory stimulation is associated, this percentage increases, but remains well below what would have been expected from the substitution of an addictive plant by its purified active molecule. Instead, the active molecule is much more addictive in general than the original plant, and even often supplants its use.

The "Nicotine titration" phenomenon is a strong argument in favor of research by the smoker of a satisfactory optimal dose of nicotine. Thus, if we change his cigarettes, he modifies his smoking parameters to keep constant his nicotine dose [14]. Smokers are able to extract the same amount of nicotine from low and high yield cigarettes [15].

In my laboratory, Caroline Cohen showed that when smoking at the same pace in 30 minutes two different ciga-

mo le sigarette, egli modifica le modalità del fumare in modo da mantenere costante la sua dose di nicotina [14]. I fumatori sono capaci di estrarre lo stesso ammontare di nicotina dalle sigarette sia ad alto che a basso contenuto [15]. Nel mio laboratorio, Caroline Cohen dimostrò che dopo aver fumato ad uno stesso ritmo due sigarette con pari produzione di CO e catrame ogni 30 minuti, sigarette ad alto contenuto di nicotina venivano fumate non completamente rispetto alle sigarette abituali.

Spontaneamente dopo aver fumato queste sigarette, i fumatori accendevano la propria sigaretta con maggiore ritardo e non fumandola del tutto. Non gradivano affatto sigarette ad alto contenuto di nicotina, che avvertivano come sgradevoli. Se ne può dedurre che la nicotina possa portare ad un effetto “di sazietà”, non “di ricompensa” [16].

Inoltre, in tutti in miei test sui ratti la nicotina ha prodotto sensazioni sgradevoli con regolarità. È possibile dunque ipotizzare che il fenomeno “titolazione quantitativa”, piuttosto che esprimere la ricerca di una minima dose di ricompensa (effetto soglia), esprime piuttosto un “effetto tetto”, che ne fa limitare il consumo prima che la dose divenga sgradevole. Nel caso in cui il fumatore poteva regolare la propria assunzione di nicotina, era logico provare a migliorare il successo della terapia sostitutiva nicotinic regolando la dose in base a quella assorbita spontaneamente dal fumatore, calcolata dalla cotinina salivare. Il risultato fu assolutamente negativo [17].

La nicotina è efficace come terapia?

Una maggioranza di pubblicazioni concorda nel sostenere che la gomma alla nicotina migliora il successo dei tentativi per smettere di fumare. Tuttavia, la percentuale di chi si astiene rimane bassa. Così, una metanalisi di 14 trials randomizzati ha dimostrato che, in un contesto specialistico, il successo delle gomme alla nicotina contro il placebo, erano rispettivamente 27% versus 18% dopo 6 mesi, e 23% versus 13% dopo 12 mesi. Ma le percentuali di successo sono molto meno brillanti nella pratica medica generalista, 17 % versus 13% dopo 6 mesi e il 9% versus 5% dopo 12 mesi [18].

Riguardo ai cerotti, una metanalisi di 17 studi (N=5098) è piuttosto favorevole, il 27% contro il 13%, a fine trattamento, e il 22% contro il 9% a distanza di 6 mesi [19].

Una più ampia metanalisi del gruppo Cochrane nel 2008, offre risultati che confermano lo stesso ordine di grandezza. Venne realizzata su 40.000 fumatori in 132 studi, seguiti per almeno 6 mesi. Per tutti, una media RR=1,58 (da 1,50 a 1,66): 1,43 per la gomma, 1,66 per il cerotto, 1,90 per l'inalatore, 2,00 per le pastiglie e 2,02 per lo spray nasale [20]. Ma un'altra metanalisi di 7 studi portò a risultati molto meno brillanti. Quattro riguardavano la gomma, due l'inalatore e uno lasciava la scelta libera. Un numero di 2.767 fumatori vennero trattati per un periodo da 6 a 18 mesi, seguiti poi nell'arco di 12 - 26 mesi. Solo 6,75 % furono astinenti a 6 mesi, in rapporto alla metà di quelli che assunsero placebo [21].

rettes yielding equal CO and tar, the high-yield cigarettes were smoked less completely than regular cigarettes, and that smokers spontaneously lighted their own cigarettes later and smoked them less completely. They did not like at all these high-yield cigarettes, which they felt frankly aversive.

Thus nicotine has a satiating, but not a rewarding effect, [16]. Also, in all my tests on rats, nicotine has been shown regularly aversive. We can therefore hypothesize that the titration phenomenon, rather than expressing the research of a reward minimal dose (threshold effect), rather express a “ceiling effect”, limiting consumption before the dose becomes aversive.

In the event that the smoker could adjust his absorption of nicotine at a personal best, it was logical to try to improve the success of nicotine replacement therapy by adapting the dose to that absorbed by the smoker spontaneously, calculated from the salivary cotinine. The result is absolutely negative [17].

Is nicotine efficient?

A large majority of publications agree that nicotine gum improves the success of quit attempts. However, the percentage of abstainers remains at a low level. Thus, a meta-analysis of 14 randomized trials found that, in specialized consultations, the success of nicotine gum and placebo were respectively 27% vs 18% at 6 months and 23% vs 13% at 12 months. However, this success rate is much less bright in general practice 17% vs 13% at 6 months, and 9% vs 5% at 12 months [18].

Regarding patches, a meta-analysis of 17 studies (N = 5098) is quite favorable, 27% vs 13% at the end of treatment, 22% vs 9% at 6 months [19].

A very large meta-analysis by the Cochrane group in 2008 gives results that also support the same order of magnitude. It covered 40,000 smokers in 132 studies, followed during at least 6 months. For all RR = 1.58 (1.50 to 1.66), ie 1.43 for gum, 1.66 for patch, 1.90 for inhaler, 2.00 for tablets and 2.02 for the nasal spray [20].

However, another meta-analysis of 7 studies found results much less bright. Four dealt with gum, two with inhaler and one left free choice. The 2,767 smokers were



Comunque, alcune obiezioni attenuano questi risultati di prove in doppio cieco randomizzate, che nonostante siano congruenti, restano tuttavia modeste, per una media di 1,6 volte l'effetto placebo:

1. In teoria, se la prova in doppio cieco fosse rigorosa, i fumatori non sarebbero in grado di riconoscere quale prodotto stessero assumendo in più del 50% dei casi. Quindi si deve chiedere a loro. Essi conoscono bene, come fumatori, gli effetti della nicotina e sono spesso in grado di indovinare bene quale prodotto hanno ricevuto. Infatti, la qualità del doppio cieco non è solitamente verificata. [22].
2. Paragonata a studi indipendenti, i risultati di prove sponsorizzate dalle compagnie produttrici, sono molto spesso significativi, con una ratio maggiore [23]. Soprattutto i risultati tendono ad essere pubblicati su Journals ad impatto più ampio [24].
3. Errori sistematici di pubblicazione sono difficili da essere verificati, così come negli studi in cui non vengono sistematicamente dichiarati. Perciò coordinai uno studio multinazionale sul cerotto alla nicotina, che venne rigorosamente effettuato da una compagnia specializzata in prove cliniche (Besselaar). Siccome i risultati non andarono a supporto del prodotto, la compagnia che finanziò tale studio, non lo pubblicò.

Inoltre, sin da quando la "Nicotine Replacement Therapy (NRT)" cessò di essere rilasciata su esclusiva prescrizione medica e fu venduta liberamente, senza associarvi alcun tipo di supporto psicologico, la loro efficacia non fu più sostenibile dopo 3 mesi [25]. Diverse metanalisi hanno esaminato questo problema. Una di queste si incentrò su quattro studi randomizzati che paragonavano il cerotto alla nicotina al cerotto placebo, con un OR di 2,5 per quello alla nicotina. Nei quattro studi che paragonavano la prescrizione medica con il libero acquisto, incluso due prove randomizzate, i risultati non furono affatto omogenei. Se combinati, la differenza non era significativa (OR = 1,4% CI: 0,6 fino a 3,3). A lungo termine (dopo 6 mesi), i tassi di astinenza divenivano ridicoli, non affatto omogenei attraverso i vari studi (1% fino all'11%) [26].

Una revisione metodologica della letteratura sull'interesse dei sostituti della nicotina venduti fra la popolazione senza prescrizione medica, rivela molti problemi, fra cui la disponibilità di prodotti sostitutivi gratis, mancanza di valutazione sulla qualità del doppio cieco, mancanza di attento monitoraggio, così come anche limiti rilevanti della meta-analisi. Questa revisione concluse che la superiorità dei sostituti della nicotina per smettere di fumare senza ulteriore aiuto non è dimostrata in modo convincente [27].

Un aspetto importante è l'efficienza di gruppi specifici di coorte inseriti negli studi. In un questionario inviato nel 1998 ai partecipanti di un gruppo specifico di studio iniziato nel 1989, i 1.954 che risposero erano fumatori in quell'anno. Il 36% di loro usò sostituti della nicotina, allora disponibili senza prescrizione medica (10% gomma,

treated for 6 to 18 months, followed for 12 to 26 months. Only 6.75% were abstinent at 6 months, as opposed to half for those on placebo [21].

However, some major objections temper these results of randomized double-blind trials. Although supportive, they remain modest however, averaging 1.6 times the placebo effect:

1. *In theory, if the double-blind was strict, smokers should not be able to guess what product they received in more than 50% of cases. So just ask them. They know from smoking the effects of nicotine, and are often able to guess right. In fact, the quality of the double-blind is not verified usually [22].*
2. *Compared with independent studies, the results of trials funded by industry are more often significant, with greater odds ratios [23]. More, the results tend to be published in journals with broader impact [24]*
3. *Publication bias is difficult to calculate, as the trials are not systematically reported. Thus, I personally coordinated a multinational study on a nicotine patch. It was remarkably performed by a company specializing in clinical trials (Besselaar). As the results were not favorable, the company that had financed the study did not publish it.*

Moreover, since the "NRT" ceased to be delivered on prescription only and were freely sold "over the counter" without any psychological support, their efficiency is no longer detectable after 3 months [25].

Several meta-analysis have examined this issue. Thus, one focused on four randomized studies comparing a nicotine patch to a placebo patch, with an OR of 2.5 for nicotine. In four studies comparing prescription to over-the-counter purchase, including two randomized ones, the results are by no means homogeneous. Combined, the difference is not significant (OR = 1.4, 95% CI: 0.6 to 3.3). In the long term (beyond 6 months) abstinence rates are miserable, very inhomogeneous across studies (1% to 11%), overall 7% (95% CI: 4% to 11%) [26].

A methodological review of the literature on the interest of nicotine substitutes sold without prescription in the actual population reveals many flaws, including the provision of free substitutes, no assessment of the quality of the double-blind, lack of careful monitoring, as well as important limitations of meta-analysis. This review concluded that the superiority of over-the-counter nicotine substitutes to stop smoking without help is not convincingly demonstrated [27].

An important aspect is the efficiency in cohort studies. In a questionnaire sent in 1998 to the participants of a cohort established in 1989, 1,954 responders were smokers in 1989. 36% had used nicotine substitutes, then available without a prescription (10% gum, 16% patch, and 10% both). Their success rate was 30%, against 39% among non-users ($p < 0.01$). The authors conclude that this prob-

16% cerotto, e un 10% di entrambi). Il loro tasso di successo fu del 30% contro il 39% di chi non ne usava ($p < 0.01$). Gli autori conclusero che questo probabilmente riflette una tendenza da parte di fumatori fortemente dipendenti, che non riescono ad interrompere l'uso di nicotina [28]. Un altro studio prospettico, della Harvard School of Medicine fu realizzato reclutando per telefono, in modo random, fumatori che avevano smesso negli ultimi due anni. Furono intervistati tra gennaio 2001 e giugno 2002, poi, successivamente tra gennaio 2003 e giugno 2004 e, infine, fra gennaio 2005 e giugno 2006, i loro tassi di astinenza furono valutati sulla base del fatto che avessero fatto uso di sostituti di nicotina e avessero avuto eventualmente contatti con figure professionali, in combinazione o meno. La conclusione è scoraggiante. Non fu osservato alcun effetto sul mantenimento dell'astinenza, indipendentemente dal tipo di trattamento usato [29].

I teenager costituiscono una popolazione in cui l'efficacia di un trattamento è di particolare importanza. Una metanalisi incluse sei prove randomizzate controllate che coinvolgevano 816 fumatori fra i 12 e i 20 anni di età. Non si osservò alcun aumento significativo dell'astinenza a breve termine (12 settimane) e nemmeno dopo un follow-up di 26 settimane [30].

Il problema finanziario

Rimborsabilità

Inizialmente le gomme alla nicotina dovevano potersi acquistare solo su prescrizione medica. Fu una enorme barriera alla loro diffusione e ancor più quando la National Health Insurance non accettò di rimborsarle. Tale tendenza era logica. La nicotina in sé non è un trattamento del cancro al polmone, di patologie cardiache o di malattie polmonari cronico ostruttive (PCO). Lo sarebbe ma in modo molto indiretto, forse e senza certezze, e nel lungo termine potrebbe contribuire alla prevenzione. Ma l'assicurazione ha sempre rifiutato di assumersi responsabilità in ambito di prevenzione, perché avrebbe a che fare con una popolazione molto ampia, e quindi particolarmente onerosa. Sostiene che la prevenzione rientra nelle responsabilità delle regolamentazioni della salute pubblica.

Per l'impossibilità di ottenere rimborsi, le compagnie farmaceutiche hanno fatto lobby affinché i prodotti a base di nicotina fossero venduti senza prescrizione medica, obiettando su quanto fosse illogico il permesso di acquisto di tabacco senza controllo o limite. Avendo avuto successo, fu loro permesso di pubblicizzare questi prodotti attraverso i media, altrimenti vietato in caso di prodotti su prescrizione medica. Ma nonostante le intense campagne televisive, mentre nessun dipendente da eroina aveva bisogno di pubblicità televisiva o sugli autobus, per scoprire che la codeina era in grado di portare sollievo ai sintomi di astinenza, i fumatori non furono convinti, le vendite di nicotina non presero il volo e non aumentò l'efficacia generale dell'astensione dal fumo.

La lobby farmaceutica esercitò successivamente una for-

ably reflects a tendency of highly dependent smokers, who can not stop themselves, to use nicotine [28].

Another prospective study from the Harvard School of Medicine was to recruit by phone, randomly, smokers who quit in the last two years. Interviewed between January 2001 and June 2002, then in a second wave between January 2003 and June 2004, and finally between January 2005 and June 2006, their rate of abstinence was evaluated according to whether they had used nicotine substitutes and possibly advice by professionals, both or alone. The conclusion is disappointing. No effect was observed on the maintenance of abstinence, regardless of the treatment used [29].

Teenagers are a population in which the efficiency of a treatment is of particular importance. A meta-analysis included six randomized controlled trials involving 816 smokers aged 12 to 20 years. No significant abstinence increase was observed, nor short-term (12 weeks) nor after a 26 weeks follow-up [30].

Financial issue

Reimbursement

Initially, nicotine gums should be delivered on prescription. It was a major barrier to their diffusion, all the more so since the National health insurance did not accept reimburse them. This attitude was logical. Nicotine is not a treatment for lung cancer, myocardial or COPD. It is therefore very indirectly, uncertainly and on the long run that it could possibly prevent them. But the insurance has always refused to take responsibility for preventing, because it deals with large populations, and is therefore particularly expensive. It considers that it is the responsibility of public health policies.

Unable to obtain a refund, pharmaceutical companies have lobbied for nicotine to be obtained without prescription, arguing that it was illogical to be allowed to buy it as tobacco without control or limit. Having succeeded, they were therefore allowed to advertise in the media for these products, which is prohibited for prescription drugs. But despite intense television campaigns, while no heroin addict ever needed publicity on television or on buses to discover that codeine was able to somehow relieve his withdrawal symptoms, smokers were not convinced, nicotine sales did not soar, and the overall efficiency on quitting was not increased.

Lobbying then made strong pressure on the government to circumvent the prohibition against reimbursement. Drugs for smoking cessation were then presented as necessities, so that in February 2007, the government decided to grant a subsidy of €50 per year per smoker to allow the purchase of nicotine replacement therapy, reaching €150 for pregnant women. Just arrived on the market, varenicline immediately benefited from this provision, to be removed from it in June 2011 due to the increase in accidents attributed to this product. Obviously, it is health insurance that has to pay. But despite this disguised reimbursement, firms

te pressione sullo stato per eludere la proibizione contro i rimborsi. I prodotti per smettere di fumare furono quindi presentati come necessità, cosicché nel febbraio 2007 lo Stato decise di offrire un sussidio di € 50 l'anno per le fumatrici in gravidanza. Subito arrivò sul mercato la Vareniclina che beneficiò immediatamente di tale sostegno, ma fu poi rimosso nel giugno del 2011 per un aumento di effetti indesiderati attribuiti a tale prodotto. Ovviamente è l'assicurazione alla salute che deve pagare. Ma nonostante questo dissimulato rimborso, le compagnie continuarono a disseminare pubblicità, a volte in modo indiretto, come per la Vareniclina. *"Ho fermato il fumo col mio medico!"* era una campagna Pfizer con la partnership di varie società mediche.

Dispensazione gratuita

Un passo più vicino ad ottenere un supporto all'acquisto per tali prodotti fu che i fumatori potevano ottenerle gratuitamente, ovviamente a spese della sanità pubblica. Pochissime pubblicazioni hanno valutato l'impatto della gratuità della terapia sostitutiva nicotinicca sul successo a smettere. La prima riguardava appena 375 fumatori e si poteva leggerne solo il riassunto. Non specificava la distribuzione dei gruppi. Il datore di lavoro forniva il prodotto. Dopo un anno, il successo fu del 38% contro un 27% in favore della nicotina gratis [31].

Un ampio studio francese venne condotto nei Centri di sanità pubblica. Furono formati due gruppi. Nei 22 centri del gruppo intervento, furono 1.585 i fumatori (38% dei possibili partecipanti) che accettarono di partecipare allo studio. Riceverono un documento di idoneità a ricevere un trattamento gratuito da parte di un farmacista, per tre mesi, sia in gomme che in cerotti, a loro scelta. Nei 25 centri del gruppo di controllo, 2.597 fumatori (45.9% dei possibili partecipanti) ricevettero solamente dei consigli generici. Dopo 6 mesi fu inviato loro un questionario per valutare l'evoluzione della dipendenza dal fumo, e ritornarono appena il 26% dei questionari dai due gruppi. Il 29,9% del gruppo di intervento dichiarò di avere smesso di fumare contro il 10,3% del gruppo di controllo [32].

Si trattava di un open study sull'effetto dei prodotti a base di nicotina paragonati a un gruppo di controllo che riceveva solo consigli. I successi erano quasi paragonabili ad altri studi simili e ad alcune valutazioni *versus placebo*, ma questo studio non analizzava in alcun modo gli effetti dei prodotti a base di nicotina offerti gratuitamente, perciò non poteva considerarsi specificamente a favore della gratuità. Costruire un protocollo sperimentale che non comporti simili critiche su questo argomento è quasi impossibile. Comunque venne eseguita una modalità diversa. La premessa era di offrire cerotti gratuitamente per trattamenti di varia durata: 2, 4, 6 e 8 settimane su fumatori abbastanza motivati e che avevano già chiamato una linea telefonica di aiuto per smettere di fumare. I risultati furono raccolti via telefono dopo 12 mesi e non si osservò alcuna relazione fra la dose inviata e la percentuale di suc-



De Prade, *Histoire du tabac*, Paris, 1677.

kept on to disseminate advertising, sometimes indirectly as for varenicline. "Tobacco, I stopped with my doctor!" was a Pfizer campaign launched with the partnership of various medical societies.

Free providing

A step closer to get support of these medications by the community is that smokers can get them for free, obviously at the expense of health insurance. Very few publications have evaluated the impact of free nicotine replacement therapy on quit success. The oldest one covers only 375 smokers. I could read the abstract only. It does not specify the distribution of groups. The employer provided the product. After a year, the success was 38% vs 27%, in favor of free nicotine [31]. Large French study was conducted in the Health Insurance Centers. Two groups were formed. In the 22 centers of the group "intervention", 1,585 smokers (38% of the eligible ones) agreed to enter the study. They received a document enabling them to get from a pharmacist a free treatment for 3 months, with gum or patch as they prefer. In the 25 control centers, 2,597 smokers (45.9% of the eligible ones) received the minimum advice only. A questionnaire was sent home after 6 months to assess the evolution of smoking. 26% of questionnaires were returned in the 2 groups. 29.9% in the intervention group declared having stopped smoking vs 10.3% in the control group [32].

This is an open study of the effect of nicotine drugs compared to a control group receiving only an advice. Successes are quite comparable to similar studies, even to some trials against placebo. This study does not analyze in any way the effect of free nicotine drugs, and can not plead in their favor. To build an experimental protocol that does not lend itself to such criticism is impossible on such an issue.

cesso. Gli autori appresero che non vi erano conclusioni certe e che sarebbero stati necessari ulteriori studi [33].

Effetti della nicotina

Sembra chiaro che la nicotina non è il solo fattore responsabile della dipendenza da tabacco, ma non è una molecola inerte. Alcuni fumatori possono beneficiare dei suoi effetti farmacologici poiché, sebbene non determini la dipendenza, è comunque uno dei fattori in grado di mantenerla.

Glicemia

La nicotina aumenta rapidamente il glucosio nel sangue attraverso la mobilizzazione del glicogeno epatico per azione adrenergica. Attraverso la via umorale, rilascia adrenalina per azione diretta sulle vie midollari adrenergiche. Per via nervosa stimola il neurone post gangliare simpatico che invia gli stimoli glucosecretori al fegato. Così la prima sigaretta del mattino aumenta il livello di glucosio nel sangue molto più velocemente di quanto non faccia la colazione. Ciò è confermato da uno studio non pubblicato sul cerotto a cui ho già fatto riferimento. Ai soggetti venne fatto un checkup su un digiuno biologico al mattino prima di applicare il primo cerotto e un controllo dopo 6 settimane di trattamento. Il glucosio nel sangue nei 76 soggetti che avevano smesso non era cambiato dal valore iniziale, mentre nei 218 di quelli che erano ritornati alle loro sigarette, era aumentato del 4,7% ($p < 0.001$). Questo dimostra l'effetto iperglicemico della nicotina. E se consideriamo solo i soggetti che ricevettero il cerotto placebo, il glucosio iniziale nel sangue nei 25 che smisero, fu di 5 mOs/l, mentre quello dei 101 che non smisero era più basso, cioè di 4.6 mOs/l. Come se alcuni fumatori lievemente ipoglicemici non riuscissero a resistere alla privazione delle loro sigarette. Quindi cominciano a desiderare cibo. Mangiare diventa l'unico modo per gestire la situazione, con un conseguente aumento di peso corporeo, il quale porta a riaccendere la sigaretta [34,35].

Questo può spiegare alcuni successi terapeutici della nicotina, generalmente limitati alle prime settimane di astinenza, prima i fumatori equilibravano la loro glicemia fumandosi una sigaretta.

Stimolazione

Molti fumatori dicono che fumare li stimola, li mantiene svegli, li aiuta a lavorare, fisicamente ed intellettualmente. Si tratta di un'azione stimolante della nicotina sul *locus coeruleus* [36].

Quando smettono di fumare, alcuni fumatori sperimentano un decremento nell'efficienza, e trovano sollievo nella nicotina farmaceutica. Inoltre, le pastiglie di glucosio hanno un effetto favorevole sul desiderio di fumare [37,38].

Pertanto l'ipoglicemia non può considerarsi un fattore che induce alla dipendenza da tabacco, nonostante la sua correzione del glucosio aiuti ad alleviare i sintomi dell'astinenza.

However, a different approach was performed. The premise was to supply free patches for treatments ranging from 2, 4, 6 and 8 weeks to smokers motivated enough to have already called a cessation helping line. Results were judged by telephone contact after 12 months. No relationship between the dose and the success was observed. The authors acknowledge that no firm conclusions can be drawn and further studies are needed [33].

Nicotine effects

It seems clear that nicotine is not the only factor of tobacco dependence. But it is not an inert molecule. Some smokers can take advantage of its pharmacological effects, although it does not create any dependence, while being one of the factors capable of maintaining it.

Glycaemia

Nicotine rapidly increases blood glucose by mobilizing hepatic glycogen by adrenergic actions. By humoral way, it releases adrenaline by direct action on the adrenal medulla. By nervous way, it stimulates the post ganglionic sympathetic neuron that sends the glucosecretory nerves to the liver. Thus, the first cigarette of the day increases blood sugar more quickly than breakfast. This is confirmed by the unpublished study on a patch to which I have referred. Subjects had a biological fasting checkup in the morning before laying their first patch, and a control after 6 weeks of treatment. Blood glucose in the 76 success had not changed since the initial value, while in the 218 who had returned to their cigarettes, it had increased by 4.7% ($p < 0.001$). This demonstrates the hyperglycaemic effect of nicotine. However, considering only the subjects who received the placebo patch, initial blood glucose in the 25 who succeeded was 5 mOs/L, while that of the 101 failures was lower, at 4.6 mOs/L. Everything happens as if some slightly hypoglycemic smokers had not supported the deprivation of their cigarettes. Hence they endure food craving. Eating is then the only way to cope with it, with body weight gain as a consequence, which in turn pushes to light a cigarette [34, 35].

This may explain some therapeutic success of nicotine, generally limited to the first weeks of abstinence, before smokers equilibrate again their glycaemia by having a cigarette.

Stimulation

Many smokers say that smoking stimulates them, keeps them awake, helps them working, physically and intellectually. This is clearly a stimulant action of nicotine on the locus coeruleus [38]. As they stop smoking, some smokers may experience a decrease in efficiency, and find an improvement by the pharmaceutical nicotine. Besides, glucose tablets have a favorable effect on the desire to smoke [37]. However, a randomized study has shown no effect on abstinence [38].

This shows that hypoglycemia is not a factor in tobacco

Rilassamento

Una maggioranza di fumatori afferma che fumare li rilassa. Sembra paradossale, perché in contrasto con l'effetto della stimolazione centrale adrenergica, come osservato per lo stress che, come suggerisce il termine, aumenta invece la tensione muscolare stimolando il tratto reticolo-spinale facilitatorio. Il fenomeno è noto come "paradosso di Nesbitt" e ha ricevuto varie interpretazioni, ma nessuna pienamente soddisfacente [39].

Una risposta a questo problema era già stata data prima della pubblicazione di Nesbitt da parte di Domino [40]. La nicotina, infatti, stimola direttamente l'interneurone di Renshaw nel corno anteriore del midollo spinale. Questo avviene nella inibizione dei motoneuroni α , che rispondono normalmente con un aumento del tono muscolare e della contrazione delle fibre muscolari indotti dalla stimolazione reticolare per la nicotina. Questo comporta un calo del tono muscolare, che viene percepito come vero rilassamento da parte del fumatore. Questo rilassamento ha origine nel midollo spinale, in contrasto con la stimolazione cerebrale. Tale effetto, particolarmente in individui stressati, potrebbe essere percepito dal fumatore come un beneficio, e spiegherebbe anche gli effetti iniziali positivi della nicotina nell'astinenza iniziale. Tuttavia, per la sua azione cerebrale, la nicotina mantiene ansietà e stress, ma tendono a mitigare dopo avere smesso [41].

Il sistema della ricompensa nicotina-cervello

L'esistenza di un sistema "della ricompensa" ha fatto produrre molti lavori sulle relazioni tra prodotti che generano dipendenza, specialmente sul *nucleus accumbens* [42]. Infatti quasi tutte le droghe più conosciute stimolano tali strutture cerebrali, spesso intensamente. La dipendenza da tabacco fu spiegata allo stesso modo per il fatto che, come per altre droghe, la nicotina stimola tali aree, e furono pubblicati molti diagrammi illustrativi dalla stampa popolare. Tuttavia, la stimolazione da nicotina è molto bassa se paragonata a quella dell'amfetamina e della cocaina. È molto difficile ottenere un'auto-somministrazione da parte dei ratti. Ci abbiamo provato per anni senza successo, quando invece era molto semplice con la cocaina. Possiamo farlo solo per sotterfugi, con il rimpiazzo di nicotina come rinforzo dopo avere già indotto una dipendenza, e solo in specie di ratti selezionate. Per estendere il discorso al fumare umano, un modello animale dove la secrezione dopaminica nel *nucleus accumbens* possa variare, dipenderebbe dalla specie e dalla razza ma non sembra sufficientemente giustificato [43]. Nell'uomo infatti, studi sul rilascio di dopamina nello striato sotto l'influenza della nicotina, non portano a chiari risultati. Non c'era quasi differenza sulla concentrazione di dopamina in ciascuna area dello striato esplorata sotto l'influenza della nicotina. Tuttavia, cambiamenti individuali sulla concentrazione di dopamina furono correlati a sentimenti di piacere soggettivi (gioia, entusiasmo), suggerendo che la dopamina possa co-

addiction, although its correction by glucose is beneficial to alleviate the withdrawal effects.

Relaxation

A majority of smokers say that smoking relaxes them, which seems paradoxical as it contrasts with the effect of adrenergic central stimulation, as seen in the stress which, as this term suggests, increases on the contrary the muscle tension by stimulating the facilitatory reticulo-spinal tract. This phenomenon is known as the "Nesbitt paradox", which has received numerous interpretations, but no fully satisfactory either [39]. In fact, the answer was already been given before the Nesbitt's publication [40]. Nicotine directly stimulates the Renshaw's interneuron in the anterior horn of the spinal cord. This results in an inhibition of α motor neurons, which would normally respond by an increase of muscular tone to the contraction of muscle spindles induced by the reticular stimulation by nicotine. This results in a drop in muscle tone, a real relaxation perceived by the smoker. This relaxation originates from the spinal cord, contrasting with the brain stimulation. This effect, particularly in stressed individuals, can be felt by the smoker as a benefit, and also explain the initial positive effects of nicotine in the early abstinence. However, by its brain action, nicotine maintains anxiety and stress, but they tend to mitigate off after quitting [41]

Nicotine and brain reward system

The existence of a reward system has triggered a lot of work on the relations between products that generate dependency, especially the nucleus accumbens [42].

In fact, almost all known drugs stimulate these brain structures, often intensively. Of course tobacco dependence was thus explained by the fact that, like other drugs, nicotine stimulates these areas, and many explanatory diagrams were published in the popular press.

However, stimulation by nicotine is very low compared to amphetamine and cocaine. It is very difficult to obtain self-administration by rats. I have been trying for years unsuccessfully, while I was getting it easily with cocaine. We can do it by subterfuges only, nicotine replacing a re-inforcer having already led to addiction, and in selected strains of rats. To extend to human smoking an animal model where dopamine secretion in the nucleus accumbens varies, depending on the species and strain, may not be sufficiently justified [43]. In Man indeed, studies of dopamine release in the striatum under the influence of nicotine do not yield such clear-cut results. There was no overall difference in the concentration of dopamine in any explored striatum areas under the influence of nicotine. However, individual changes in dopamine concentration were correlated with subjective pleasant feelings (joy, fun), suggesting that dopamine may however play a role in the effects of nicotine [44].

On the opposite, a more interesting path seems to be the effects of nicotine on the structures involved in the response

munque giocare un ruolo negli effetti della nicotina [44].

D'altro canto, un sentiero molto interessante sembra essere costituito dagli effetti della nicotina sulle strutture coinvolte nella risposta agli stimoli a fumare, l'amigdala, la corteccia cingolata [45] e le strutture della memorizzazione come l'ippocampo [46].

Così potrebbero interpretarsi i risultati sorprendenti della mia studentessa PhD Caroline Cohen. Dopo aver portato dei ratti ad auto-somministrarsi nicotina intravenosa, vi associò uno stimolo audiovisivo attraverso il premere su una leva, ma la metà dei ratti, smetteva di ricevere nicotina. Mentre ricevevano solo una soluzione salina, questo gruppo smetteva velocemente di premere la leva, dimostrando che lo stimolo visivo da solo non era sufficiente a mantenere il comportamento di auto-somministrazione. Dopo un po' di tempo tolse la nicotina nel primo gruppo. Pur non ricevendo più nicotina, i ratti continuavano a premere la leva, incrementando la frequenza, per un periodo di oltre tre mesi, quando l'esperimento terminò [47].

Venne dimostrato in tal modo che la nicotina è necessaria per l'apprendimento di un comportamento, che persiste in sua assenza, come se la nicotina avesse inciso nella memoria lo stimolo associato. Ciò permette di accendere ulteriori osservazioni sul fatto che fumatori astinenti preferiscano sigarette senza nicotina alle gomme con nicotina [48], e forse spiega perché alcuni ex-fumatori sarebbero appagati con sigarette elettroniche senza nicotina.

Conclusioni

Sfortunatamente non abbiamo alcuna medicina sufficientemente efficace da essere raccomandata, sia che si tratti di nicotina nelle forme più svariate, di bupropione (Zyban) e di vareniclina (Champix). Il livello di evidenza della loro efficacia è molto basso e soggetto a critiche. I medici vengono formati e quasi obbligati a prescrivere tali prodotti a motivo di una parziale letteratura scientifica e per *opinion leader* legati da conflitti di interesse e per una domanda da parte di una popolazione condizionata da riviste e pubblicità a larga audience. Il ruolo delle autorità sulla salute è quello di fornire una informazione scientifica oggettiva su tali prodotti, la cui efficacia è appena superiore all'effetto placebo, ma con conseguenze finanziarie che in modo non necessario pesano sui budget familiari e sulle assicurazioni sulla salute. Una seria analisi sembra incapace di concludere altrimenti dal dire che l'effetto costo/beneficio e il *risk ratio* sono entrambi molto bassi.

Questa è la ragione per cui auspichiamo che i Centri di Ricerca facciano particolare attenzione alla composizione delle equipe, tenendo presente che è sempre difficile trovare esperti indipendenti nel settore del fumo, che non siano collusi e con le industrie del tabacco e con le compagnie farmaceutiche. ■

Traduzione: Dott.ssa Lidia Mangiaracina, certified counsellor, Walla Walla, USA.

Disclosure: l'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.

to stimuli to smoke, amygdala and cingulate cortex [45] and on the structures of memorization of such as the hippocampus [46]. Thus could be interpreted the remarkable results of my former PhD student Caroline Cohen. Having obtained that rats self-administer nicotine intravenously, she associated an audiovisual stimulus to pressure of the active lever, but half of the rats no longer received nicotine. While receiving saline only, this group quickly stopped pressing the lever, showing that the visual stimulus was not sufficient to maintain the self-administration behavior. After a while, she suppressed the nicotine in the first group. No longer receiving nicotine, rats kept on pressing the lever, with increasing frequency, for a period exceeding three months, where she stopped the experiment [47].

So nicotine has been shown necessary for taking up the behavior, but it persisted in its absence, as if nicotine had engraved in the memory the associated stimulus. This allows to lighten observations, in which abstinent smokers prefer cigarettes without nicotine to nicotine gums [48], and probably why some ex-smokers are happy with electronic cigarettes that do not contain nicotine.

Conclusion

Unfortunately we do not have any medication efficient enough to be recommended, whether the nicotine in all its forms, bupropion (Zyban) or varenicline (Champix). The level of evidence of their effectiveness is very low and subject to criticism. Doctors are formatted and almost obliged to prescribe these products because of biased scientific literature and opinion leaders bound by conflicts of interest, and by the demand of a population conditioned by large audience magazines and advertising. The role of health authorities is to provide objective information on these products, whose efficiency is hardly more than a placebo effect, but with financial consequences which unnecessarily burden family budgets and Health Insurance. A serious analysis seems unable to conclude otherwise than that the benefit/cost or risk ratio is very low.

This is the reason why we hope that the Research Centers do particular attention to the composition of the teams, keeping in mind that it is always difficult to find independent experts in the field of smoking, and they are not colluding with the tobacco industry and the pharmaceutical companies. ■

Robert Molimard

Disclosure: In accordance with Article L4113-13 CSP, I declare to be free of links of interest with companies and establishments producing or operating health care products or counseling agencies working on these products. I declare that I had before 1998 some links with the pharmaceutical and tobacco industries, that ended since that time.

Acknowledgements: I am very grateful to Mr. Christophe HUETTE for very careful revision of my translation.

BIBLIOGRAFIA

1. Conversation with Ove Fernö. *Addiction* (1994) 89; 10: 1215-26.
2. Kumar R, Cooke EC, Lader MH, Russell MAH. Is nicotine important in tobacco smoking? *Clin Pharmacol Ther* (1977), 21: 520-529J.
3. Benowitz NL, Jacob P III, Savanapridi C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polyacrilix gum. *Clin. Pharmacol. Therap.* (1987)41: 467-73J.
4. Rose JE, Mukhin AG, Lokitz SJ, Turkington TJ, Herskovic J, Behmb FM, GargCS, Gargc PK Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PETand cigarettes containing 11C-nicotine. *PNAS*, (2010). 107, 5190-5.
5. Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *J. Behav. Med.* (1989) Apr;12(2):159-82J.
6. Surgeon General. The health consequences of smoking. *Nicotine Addiction. A report of the Surgeon General* (1988). 1 vol. 639p
7. http://www.tabac-info-service.fr/var/storage/upload/24.AfSSAPS_reco_de_bone_pratique.pdf
8. Heatherton T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., & Rickert, W. (1989). Measuring the Heaviness of Smoking: Using Self-Reported Time to First Cigarette of the Day and Number of Cigarettes Smoked per Day, *British Journal of Addiction* , 84 , 791-799.
9. Fagerström KO. Tobacco or nicotine dependence, *Tabaccologia* 2003;1: 6. [Http://www.tabaccologia.it/PDF/1_2003/3_1_2003.pdf](http://www.tabaccologia.it/PDF/1_2003/3_1_2003.pdf)
10. Fagerström KO. Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerström Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research Advance Access published October 24, 2011*
11. Jarvis MJ, Raw M, Russell MA, Feyerabend C. Randomised controlled trial of nicotine chewing-gum. *BMJ (Clin Res Ed)* (1982) 285 (6341): 537-40.
12. Shiffman S, Hughes JR, Di Marino ME, Sweeney CT. Patterns of over-the-counter nicotine gum use: persistent use and concurrent smoking. *Addiction* (2003) 98, 1747.
13. Hajek P, McRobbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments: Effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Preventive Medicine* 2007; 44: 230-234.
14. Russell MAH, Sutton SR, Feyerabend C, Saloojee Y. Smokers response to shortened cigarettes. Dose reduction without dilution of tobacco smoke. *Clin. Pharm. Therap.* (1980) 27 (2): 210-8.
15. Benowitz NL, Hall SM, Herning RI, Jacob P III, Jones RT, Osman AL: Smokers of low yield cigarettes do not consume less nicotine. *New Eng. J. Med.* 1983; 139-42.
16. Cohen C: Facteurs pharmacologiques de la dépendance à l'égard du tabac. Thèse Doctorat Sciences. PARIS XI-ORSAY. (1989); 214p
17. Berlin I, Jacob N, Coudert M, Perriot J, Schultz L, Rodon N. Adjustment of Nicotine Replacement Therapies According to Saliva Cotinine Concentration: the ADONIS trial: A Randomised Study in Smokers with Medical Comorbidities. *Addiction* 2011; 106(4): 833-43.
18. Lam W, Sze PC, Sacks HS, Chalmers TC. Meta-analysis of randomised controlled trials of nicotine chewing-gum. *Lancet* 1987; 2(8549):27-30.
19. Fiore MC, Smith SS, Jorenby DE, Baker TB. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation. A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271(24):1940-7.
20. Stead LF, Perera R, BullenC, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.
21. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P: Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis *BMJ* (2009); 338:b1024.
22. Mooney M, White T, Hatsukami D The Blind Spot in the Nicotine Replacement Therapy Literature: Assessment of the Double-blind in Clinical Trials. *Addictive Behaviors* (2004) 29: 673-684.
23. Etter JF, Burri M, Stapleton J The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* (2007) 102(5):815-22.
24. Etter JF, Stapleton J : Citations to trials of nicotine replacement therapy were biased toward positive results and high-impact-factor journals. *J Clin Epidemiol* (2009)62(8):831-7.
25. Pierce JP, Gilpin EA : Impact of over-the-counter sales on effectiveness of pharmaceutical aids for smoking cessation. *JAMA* 2002; 288, n°10: 1260-4.
26. Hughes JR, Shiffman S, Callas P, Zhang J. A meta-analysis of the efficacy of over-the-counter nicotine replacement. *Tob. Control* (2003) 12(1):21-7J.
27. Walsh RA Over-the-counter nicotine replacement therapy: a methodological review of the evidence supporting its effectiveness. *Drug and Alcohol Review* 2008; 27: 529 – 547.
28. Alberg AJ, Patnaik JL, May JW, Hoffman SC, Gitchelle J, Comstock GV, Helzlsouer KJ: Nicotine replacement therapy use among a cohort of smokers. *J Addict Dis* 2005; 24(1):101-13.
29. Alpert HR, Connolly GN, Biener L A prospective cohort study challenging the effectiveness of population-based medical intervention for smoking cessation . *Tob Control* (2013) Jan;22(1):32-7.
30. Kim Y, Myung SK, Jean YJ, Lee EH, Park CH, Seo HG, Huth BY: Effectiveness of pharmacologic therapy for smoking cessation in adolescent smokers: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68(3): 219-26.
31. Cox JL, McKenna JP. Nicotine gum: does providing it free in a smoking cessation program alter success rates? *J.Fam Pract Sep* 1990; 31(3):278-80.
32. Kuntz C, Spycykerelle Y, Giordanella JP, Baudier F. Evaluation de la prise en charge gratuite des substituts nicotiniques dans l'aide à l'arrêt du tabagisme proposée à des populations en situation de précarité dans les centres d'examen de santé. *BEH* 2001; 22-23 : 107-9.
33. Cummings KM, Fix BV, Celestino P, Hyland A, Mahoney M, Ossip DJ, Bauer U. Does the number of free nicotine patches given to smokers calling a quitline influence quit rates: results from a quasiexperimental study *Public Health* 2010; 10: 181.
34. Molimard R. Glucose et dépendance tabagique. *Alcoologie* 1996; 18: 171-4.
35. Molimard R. Il glucosio nella cura della dipendenza tabagica/Role of glucose in the treatment of tobacco Dependence. *Tabaccologia* 2004; 1: 24-27.
36. Svenson TH, Engberg C . Effect of nicotine on single cell activity in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *Acta physiol Scand Suppl* 1980; 479: 31-4.
37. West R, Courts S, Beharry S, May S, Hajek P Acute effect of glucose tablets on desire to smoke. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999 Dec;147(3):319-21.
38. West R, May S, McEwen A, McRobbie H, Hajek P, Vangeli E. A randomised trial of glucose tablets to aid smoking cessation. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 207(4): 631-5.
39. Nesbitt PD Smoking, physiological arousal, and emotional response. *J. of Personality and Social Psychol* 1973; 25: 137-44.
40. Domino EF, Von Baumgarten AM : Tobacco, cigarette smoking and patella reflex depression. *Clin. Pharmacol Ther* 1969; 10 : 72-9.
41. West R, Hajek P. What happens to anxiety levels on giving up smoking. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11): 1589-92.
42. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp Physiol Psychol*, 1954; 47 : 419-427.
43. Domino EF. Conflicting evidence for the dopamine release theory of nicotine/tobacco dependence. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, oct 2002; 22(5):181-4.
44. Montgomery AJ, Lingford-Hughes AR, Egerton A, Nutt DJ, Grasby PM. The Effect of Nicotine on Striatal Dopamine Release in Man: A [11C] raclopride PET Study. *Synapse*, 2007; 61: 637-645.
45. Zhang X, Chen X, Yu Y, Sun D, Ma N, He S, Hu X, Zhang D. Masked smoking-related images modulate brain activity in smokers. *Hum Brain Mapp*, 2009; 30(3): 896-907.
46. Kenneth JW, Gould TJ Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Mol Neurobiol*, 2008; 38(1): 101-21.
47. Cohen C, Perrault G, Griebel G, Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in Rats several weeks after nicotine withdrawal: Reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, Rimonabant (SR141716) *Neuropsychopharmacology*, 2005; (1): 145-55.
48. Johnson MW, Bickel WK, Kirshenbaum AP. Substitutes for tobacco smoking: a behavioral economic analysis of nicotine gum, denicotinized cigarettes, and nicotine-containing cigarettes. *Drug Alcohol Depend*, Jun 11 2004; 74(3): 253-64.



Abstract Commentary

Commentary

La funzione polmonare nei fumatori di narghilè (Qalyan) vs fumatori di sigarette in Iran

Lung function of water pipe (Qalyan, Narghile, Shisha, Hookah) users vs cigarette smokers in Iran

Kamal Chaouachi

Uno studio comparativo sulla funzione polmonare dei fumatori di tabacco e di narghilè iraniani ha avuto lo scorso anno un grande successo tra ricercatori antifumo di tutto il mondo asserendo che l'effetto del fumo di narghilè sulla funzionalità respiratoria e sui sintomi respiratori era uguale agli effetti provocati dalla profonda inspirazione del fumo di sigaretta [1].

Ad esempio, una risorsa online come "U.S. News Health", incaricata di stilare classifiche (sic), si spinse fino ad affermare che i medici in Iran "avevano identificato effetti simili sulla funzione polmonare e sintomi respiratori – tra respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica – in entrambi i tipi di fumatori, cioè di narghilè e di sigarette di tabacco"[2]. Tuttavia l'interpretazione del Dr. Boskabady e colleghi dello studio comparato richiede estrema cautela [1], soprattutto perché l'uso delle cosiddette pipe ad acqua (qalyan, narghilè, shisha, hookah) in Iran non può essere direttamente confrontata con quella recentemente di moda in altri continenti. Questo problema è stato aggravato a causa di un nominalismo scientifico prevalente in letteratura (in particolare la parola «waterpipe») [3]. Da lì, gli studi sulla funzione polmonare in Siria o in Turchia non concordano sempre con gli altri [4-5]. È interessante notare che i risultati, non pubblicati, di uno studio condotto in Tunisia mostrano che quando si confronta il profilo pleiometrico sia di fumatori di sigaretta che di narghilè esclusivamente locali, la percentuale di quest'ultimi che avevano un ridotto FVC (capacità vitale forzata) e FEV1 era significativamente più bassa. Per quanto riguarda l'ostruzione delle grandi vie (OVD: Obstructive Ventilatory Defect), l'SHI (Static Hyperinflazione) e l'MVD (Mixed Ventilatory Defect), la percentuale nei fumatori di solo narghilè è stata, ancora una volta, significativamente più bassa rispetto ai fumatori di sigaretta: 8% vs 61%; 36% vs 57%, 3% vs 12%, rispettivamente [6].

Questioni metodologiche

- Il problema principale nel lavoro di Boskabady è che la "quantità di fumo" dei fumatori di pipe ad acqua locali

A comparative study on Iranian tobacco smokers' lung function has achieved last year a great success among antismoking researchers of

the world, showing that there was a profound effect of WP smoking on pulmonary function tests (PFT) values and respiratory symptoms (RS), which were similar to the effects of deep inspiration cigarette smoking [1].

For instance, an online resource like "U.S. News Health", in charge of "doing best rankings"(sic), went so far as stating that doctors in Iran "identified similar effects on lung function and respiratory symptoms – including wheeze, cough and chest tightness – in both water pipe smokers and deep inhalation cigarette smokers"[2].

However, for whom is knowledgeable of both the local medical and anthropological profiles of that country, the interpretation of Dr. Boskabady and colleagues' comparative study requires extreme caution [1]; mainly because the use of water pipes in Iran cannot be directly compared with the recently fashionable one on other continents.

This problem has been made worse because of a prevalent scientific nominalism in the literature («waterpipe», particularly in one word) [3]. From there, studies on lung function in Syria or Turkey do not always concur with others [4-5].

Interestingly, unpublished results from one study carried out in Tunisia show that when comparing the plethysmographic profile of both cigarette and local exclusive narghile users, the percentage of the latter having a reduced FVC (Forced Vital Capacity) or FEV1 was significantly lower. As for large airway OVD (Obstructive Ventilatory Defect); SHI (Static Hyper Inflation); MVD (Mixed Ventilatory Defect), the proportion of exclusive narghile smokers was, once again, significantly lower: 8% vs. 61%; 36% vs. 57%; 3% vs. 12%, respectively [6].





(narghile, qalyan) è espressa in "numero di WP (Water Pipe) fumate a settimana" (Tabella 1) [1]. Non è assolutamente chiaro come questo permetterà un confronto con i fumatori di sigarette in cui il consumo viene indicato in "pacchetti/anno". Sono necessarie categorie chiare o un'equazione dettagliata. Per esempio, 1NA (narghilè/anno) è stato proposto come equivalente del consumo di 9,125 Kg (25g × 365 giorni) di tabacco in un anno [4, 6]. Altri ricercatori in Pakistan di recente hanno riutilizzato le categorie di Sajid et al, anche se hanno drammaticamente sottovalutato la quantità di tabacco utilizzato dai fumatori di narghilè (es. 3 pacchetti/anno equivalenti invece di una serie di 9 a 24 pacchetti/anno) [7-8].

- In Iran, ci sono almeno due principali tipi di narghilè utilizzati tradizionalmente, uno con il tabacco puro (tumbak, tumbeki) [9], e un altro con una miscela a base di tabacco e melassa. La conseguente chimica del fumo che ne deriva è altamente differente da un tipo all'altro di narghilè con il risultato che mentre circa 5000 prodotti chimici sono stati identificati finora nel fumo di sigaretta, meno di 150 sono stati trovati in fumo di una pipa ad acqua. Inoltre le temperature sono molto più basse di centinaia di gradi Celsius, ecc [10-11].
- Una gamma di 50 a 60 puff per sessione di fumo è in grande contraddizione con un discreto numero di riferimenti citati dagli autori stessi (che coinvolge circa 170 puff) [1].
- La dicitura "profonda aspirazione" è piuttosto arbitraria (per non dire "nuova") in quanto l'aspirazione dipende da molti fattori [10]. Poi, anche se gli autori sostengono che i fumatori di pipa ad acqua "fumano sempre con profonda aspirazione", non si può accettare una generalizzazione in altri contesti.
- Infine, dal momento che non vengono fornite altre informazioni, si può anche supporre che in questa regione dell'Iran ci siano norme igieniche povere che possono tradursi, come nella vicina India, a falsi positivi [12].

Errori e travisamenti

Gli autori citano erroneamente Zahran et al. circa il catrame in quanto essi non parlano di questo prodotto [13]. I confronti sono irrilevanti, come più volte chiarito altrove [8,10]. Lo studio di Al-Mutairi et al circa la nicotina è stato travisato a partire dai livelli medi in fumatori di sigarette in cui erano significativamente superiori che nei fumatori di shisha [14]. Lo stesso dicasi per Sajid et al per quanto riguarda il monossido di carbonio (CO); il risultato principale di questi ultimi era che più alto era il narghilè ed inferiori erano i livelli di CO. Per un tipo di water pipe, la concentrazione di CO era persino uguale a quella di una singola sigaretta [15]. Infine, uno studio turco citato da Boskabady in realtà non misura il "fumo passivo", come riportato altrove [3, 16]. Infine, è opportuno sottolineare che alcuni ricercatori tunisini avevano anticipato questo studio sulla funzione polmonare in entrambi i fumatori di sigarette e narghilè, utenti di un prodotto molto simile a quello utilizzato in Iran e in un contesto antropologico analogo.

Methodological issues

The main problem is that the "amount of smoking" by users of the local water pipes (narghile, qalyan) is expressed in "number of WP smoked per week" (Table 1)[1].

It is absolutely not clear how this will allow a sound comparison with cigarette smokers (consumption in "pack-years"). Either clear categories or a detailed equation are required. For instance, 1NA (narghile-year) was posed as equivalent to the consumption of 9.125 Kg (25g x 365 days) tobacco in one year [4, 6].

Other researchers in Pakistan recently reused Sajid et al's relevant categories even if they dramatically under-estimated the amounts of tobacco used by the hookah smokers (e.g. 3 pack-years equivalent instead of a range of 9 to 24 pack-years) [7-8].

In Iran, there are at least two main water pipes traditionally used with pure tobacco (tumbak, tumbeki) [9], or a tobacco-molasses based mixture.

The chemistry of smoke is highly different with the result that while some 5000 chemicals have been identified so far in cigarette smoke, less than 150 were found in shisha smoke. Temperatures are much lower by hundreds of degrees Celsius; etc. [10-11].

A range of 50 to 60 puffs per smoking session is in great contradiction with a fair number of references cited by the authors themselves (involving about 170 puffs) [1].

The "deep inspiration" category is rather arbitrary (not to say "new") as inspiration depends on many factors [10]. Then, if water pipe smokers "always smoke with deep inspiration", as the authors state, generalising to other contexts is definitely not warranted.

Finally, and since no information is provided, one may also assume that in this region of Iran, poor hygiene rules are likely prevalent and may translate, as in neighbouring India, in false positive results [12].

Errors and misrepresentations

The authors misquoted Zahran et al. about tar as the latter do not mention this product [13]. Comparisons are irrelevant as repeatedly clarified elsewhere [8,10].

Al-Mutairi et al' study about nicotine was misrepresented since mean levels in cigarette smokers were significantly higher than among shisha smokers [14].

The same for Sajid et al about Carbon Monoxide as the main outcome of the latter was that the taller the hookah the lower CO levels are. For one type of pipe, CO concentration was even no different from that of a single cigarette [15]. Finally, one cited Turkish study did not actually measure "passive smoking" as reported elsewhere [3, 16].

Finally, it is worth stressing that Tunisian researchers had early compared the lung function of both cigarette smokers and narghile users of a product very similar to the one used in Iran and in a similar anthropological context.

While they have detected some increase in the broncho-alveolar lavage cell count, no decrease of the lung function was reported [17]. ■



Mentre hanno rilevato un certo aumento della conta delle cellule nel lavaggio broncoalveolare, non è stata riportata una diminuzione della funzione polmonare [17]. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Boskabady MH, Farhang L, Mahmodinia M, Boskabady M, Heydari GR. Comparison of pulmonary function and respiratory symptoms in water pipe and cigarette smokers. *Respirology* 2012;17(6):950-6. Doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02194.x
2. Hookah Effects as Harmful as Cigarettes, Study Finds (Wheeze, cough, chest tightness evident in those who smoke using either method). *Health Day News*, 31 Aug 2011. <http://health.usnews.com/health-news/news/articles/2012/08/31/hookah-effects-as-harmful-as-cigarettes-study-finds>
3. Chaouachi K. More rigor needed in systematic reviews on "waterpipe" (hookah, narghile, shisha) smoking. *Chest* 2011 139(5):1250-1251. Doi:10.1378/chest.10-2864
4. Mohammad Y, Kakah M, Mohammad Y. Chronic respiratory effect of narguileh smoking compared with cigarette smoking in women from the East Mediterranean region. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(3):405-14.
5. Kiter G, Uçan ES, Ceylan E, Kilinc O. Water-pipe smoking and pulmonary functions. *Respiratory Medicine* 2000; 94: 891-4.
6. Ben Saad H, Chaouachi K, Rouatbi S, Mdella S, Tabka Z. Lung function of exclusive narghile smokers (ENS): comparative study with exclusive cigarettes smokers (ECS). Presentation submitted to the Annual Congress of the European Respiratory Society, Vienna, 2012. Unpublished, apparently for its negative results. See also: Ben Saad H. Le narguilé et ses effets sur la santé. Partie II: les effets du narguilé sur la santé [The narghile and its effects on health. Part II: The effects of the narghile on health]. *Rev Pneumol Clin.* 2010 Apr;66(2):132-44. Epub 2009 Nov 6. Doi : 10.1016/j.pneumo.2009.08.011
7. Mahmud T, Bokhari SN, Aasim M. Comparison of frequency of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in current or former tobacco smokers having ischaemic heart disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2012 Apr-Jun;54(2):111-6.
8. Sajid KM, Chaouachi K, Mahmood R. Hookah smoking and cancer. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in exclusive/ever hookah smokers. *Harm Reduct J*

2008 24 May;5(19). Doi:10.1186/1477-7517-5-19

9. BMJ. Tumbeki: a Persian Narcotic. *BMJ* 1886 (Feb 27);411.

10. Chaouachi K. Hookah (shisha, narghile) smoking and environmental tobacco smoke (ETS). A critical review of the relevant literature and the public health consequences. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2009; 6(2):798-843.

11. Chaouachi K. [Hookah (shisha, narghile) smoking, cancer and the need for a critical medical anthropology]. *Rev Pneumol Clin.* 2011;67(2):124-6.

12. Chaouachi K. False positive result in study on hookah smoking and cancer in Kashmir: measuring risk of poor hygiene is not the same as measuring risk of inhaling water filtered tobacco smoke all over the world. *British Journal of Cancer* 2013 (7March); 1-2 XX. Doi:10.1038/bjc.2013.98 [*] Chaouachi K. False positive result in study on hookah smoking and cancer in Kashmir: measuring risk of poor hygiene is not the same as measuring risk of inhaling water filtered tobacco smoke all over the world. *British Journal of Cancer* 2013 (7March); 1-2 XX. Doi:10.1038/bjc.2013.98 <http://www.nature.com/bjc/journal/vaop/ncurrent/full/bjc201398a.html>

13. Zahran FM, Ardawi MSM, al-Fayez SF. Carboxyhemoglobin concentrations in smokers of sheesha and cigarettes in Saudi Arabia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1768-70.

14. Al Mutairi SS, Shihab Eldeen AA, Mojiminiyi OA et al. Comparative analysis of the effects of hubble-bubble (Sheesha) and cigarette smoking on respiratory and metabolic parameters in hubble-bubble and cigarette smokers. *Respirology* 2006; 11:449-55.

15. Sajid KM, Akhter M, Malik GQ. Carbon monoxide fractions in cigarette and hookah (hubble bubble) smoke. *J. Pak.Med. Assoc.* 1993; 43: 179-82.

16. Aydin A, Kiter G, Durak H et al. Water-pipe smoking effects on pulmonary permeability using technetium-99m DTPA inhalation scintigraphy. *Ann. Nucl.Med.* 2004; 18: 285-9.

17. Ourari B, Zouaoui A, Mehiri N, Cherif J, Khalsi S, Enaifer E, Daghfous J, Louzir B, Boubaker S, Beji M. Cytologie alvéolaire et fonction respiratoire chez le consommateur de narguilé [Lung cell profile and lung function in narghile smokers]. *Revue des Maladies Respiratoires* 2006 Jan;23(HS1):86.

Kamal Chaouachi

(*Antropologia e Tabaccologia, Parigi - Francia*)

Commentary

Discordanza nella misurazione della dipendenza da tabacco tra DSM-IV, ICD-10 e FTND

Fiammetta Cosci

Gli strumenti che misurano la dipendenza da tabacco sono molti. Tuttavia, nonostante i numerosi tentativi atti a produrre misure che rispecchino la natura multidimensionale e continua della dipendenza, la dipendenza da tabacco continua ad essere valutata con strumenti dicotomici o unidimensionali. Inoltre, tali strumenti sembrano avere bassa validità convergente e di costrutto (infatti misure diverse della stessa dipendenza possano dare diagnosi discordanti nella medesima popolazione) e bassa affidabilità (la stessa misura può avere una diversa performance a seconda della popolazione considerata). Mwenifumbo e Tyndale hanno effettuato uno studio per verificare se la struttura (e.g., tipologia delle domande, loro contenuto e calcolo del punteggio) degli strumenti sia una fonte di variazione e spieghi la discordanza nella misurazione della dipendenza da tabacco [1]. L'indagine è stata condotta nell'ambito di un ampio studio sul fumo effettuato in Canada e gli strumenti in questione erano: i 7 criteri diagnostici dicotomici del DSM IV [2], i 6 criteri diagnostici dicotomici dell'ICD-10 [3] e il Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND), cioè una misura unidimensionale e continua costituita da 6 domande che riguardano specificatamente il fumo di sigaretta [4]. I tre strumen-

ti di misura sono stati proposti a 77 maschi e 69 femmine che avessero fumato almeno 100 sigarette nella vita almeno 5 giorni alla settimana. È risultato che il 91% dei fumatori veniva diagnosticato dipendente da nicotina secondo il DSM IV mentre soltanto il 48% era diagnosticato dipendente secondo l'ICD-10 e l'FTND. Il DSM IV non concordava, quindi, con l'ICD-10 o l'FTND in modo statisticamente significativo. Inoltre, nonostante che ICD-10 e FTND diagnosticassero la stessa proporzione di partecipanti come dipendenti, la concordanza fra ICD-10 e FTND risultava modesta ($k = 0.33$, $p < 0.001$). Infine, 5 delle 20 domande DSM IV erano presenti anche nell'ICD-10 mentre 9 delle 18 domande dell'ICD-10 erano condivise con il DSM IV e 2 con l'FTND. Nonostante la condivisione dei criteri diagnostici e degli item, la struttura del DSM IV e quella dell'ICD-10 risultava divergere in modo rilevante. Ciò perché domande fatte per misurare lo stesso criterio differiscono; domande simili utilizzano parole leggermente differenti; vi è divergenza nel calcolo del punteggio in quanto si cerca forzatamente una corrispondenza fra il punteggio su scala dato con uno strumento e quello dicotomico dato da un altro. In generale, quindi il disegno e la struttura (i.e., dimensioni misurate,



criteri, domande, calcolo del punteggio) contribuiscono grandemente alla differenza fra le misure.

Complessivamente, questo studio è interessante poiché illustra che misure diverse per la dipendenza da tabacco non necessariamente diagnosticano i medesimi individui come dipendenti. Si evidenzia dunque l'eterogeneità di misure comunemente considerate omogenee. Infatti, solitamente si reputa che fare diagnosi di dipendenza da tabacco utilizzando il DSM IV, l'ICD-10 o l'FTND sia analogo. Poiché la letteratura ci dice che questo assunto è falso, in ambito clinico è opportuno fare una riflessione su cosa si intende misurare ma soprattutto su come si intende farlo. In funzione poi di questa riflessione dovrà essere utilizzato lo strumento più appropriato che verrà scelto sia per le caratteristiche psicometriche, quali la validità e l'affidabilità, che per le caratteristiche clinimetriche [5], quali la sensibilità. Inoltre, i risultati qui illustrati riguardano DSM IV, ICD-10 e FTND ma potrebbero interessare altre e più nuove misure multidimensionali ed anche misure continue della dipendenza da tabacco. Nel tempo, infatti, la discrepanza fra le misure della dipendenza da tabacco rischia di essere ancora sempre più ampia poiché il DSM V ha eliminato il concetto di dipendenza da sostanze, e quindi anche da tabacco, a vantaggio di una concezione dimensionale dei disturbi da uso di sostanze

che si collocano su un continuum di severità clinica che va da lieve a grave. Dato che sembra più che ovvio attenderci che clinici e ricercatori utilizzeranno sempre di più il DSM V abbandonando il DSM IV nelle sue varie revisioni, la discordanza fra i criteri DSM V e gli altri strumenti di misura della dipendenza da tabacco sarà ancora più grande e renderà probabilmente non più confrontabili alcuni strumenti in quanto si ispirano ad un background culturale diverso. Per questo, studi che confrontano DSM V, ICD-10 e FTND sarebbero straordinariamente utili. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Mwenifumbo JC, Tyndale RF. DSM-IV, ICD-10 and FTND: Discordant Tobacco Dependence Diagnoses in Adult Smokers. *J Addict Res Ther* 2011, 2:1
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
3. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1993.
4. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-1127.
5. Tomba E, Fava GA. L'approccio clinimetrico in psicologia clinica. *Rivista di Psicologia Clinica* 2006; 2-3:141-151.

Fiammetta Cosci

Dipartimento di Scienze della Salute- Università degli Studi di Firenze - Firenze



Abstract

Sigarette elettroniche vs cerotti NRT Funzionano poco, ma funzionano



Christopher Bullen, Colin Howe, Murray Laugesen, et al. *Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial*. *The Lancet, Early Online Publication*, 9 September 2013 doi:10.1016/S0140-6736(13)61842-5.

È la conclusione di uno studio neozelandese, pubblicato su *The Lancet*, il primo a mettere a confronto le sigarette elettroniche (e-cig) e i cerotti che rilasciano nicotina, valutando l'astensione dal fumo e gli effetti sulla salute in un ampio gruppo di soggetti, nella vita reale. La sigaretta elettronica è risultata inoltre chiaramente più efficace nel ridurre il consumo di sigarette di tabacco. Guidati da Chris Bullen, direttore del National Institute for Health Innovation dell'Università di Auckland, i ricercatori hanno selezionato 657 fumatori e fumatrici intenzionati a smettere, dividendoli in tre gruppi: 292 hanno ricevuto una fornitura di 13 settimane di e-sigarette con ricariche contenenti fino a 16 mg di nicotina per ml, altri 292 hanno ricevuto un'analoga fornitura di cerotti alla nicotina di un tipo di cui erano noti sicurezza ed efficacia, e i restanti 73 hanno ricevuto e-cig placebo, cioè prive di nicotina. I due gruppi dotati di sigarette elettroniche ignoravano la quantità e/o la presenza di nicotina nelle ricariche ricevute. Alla fine delle 13 settimane, e dopo tre mesi di follow up, i volontari sono stati sottoposti a test per stabilire se erano riusciti ad astenersi dal fumo. È così emerso che al termine dei sei me-

si complessivi dello studio solo il 5,7% di tutti i partecipanti allo studio aveva smesso completamente. La percentuale di successi è risultata più alta nel gruppo delle e-cig (7,3%), rispetto al 5,8% del gruppo dei cerotti alla nicotina e al 4,1% del gruppo delle e-cig placebo. La ricerca non ha trovato differenze nei tassi di eventi avversi ed effetti nocivi per la salute, il che suggerisce che l'e-cig sono paragonabili ai cerotti anche in termini di sicurezza. Da valutare ancora gli effetti avversi a lungo termine. Questi dati neozelandesi confermano i risultati dello studio (denominato ECLAT) di Polosa e coll. dell'Università di Catania, pubblicato sulla rivista americana *Public Library of Sciences (PloS ONE)*, sulla possibile efficacia delle sigarette elettroniche in smoking cessation. In questo studio, che ha investigato per 12 mesi la riduzione e la cessazione del consumo di sigarette di tabacco su 300 fumatori non intenzionati a spegnere le bionde, l'8,7% ha abbandonato il tabacco e tra questi, alla fine dei 12 mesi, tre quarti hanno potuto fare a meno anche della e-cig. mentre il 10,3% riduceva il consumo di sigarette tradizionali di almeno il 50%. A mio avviso ormai la partita si sposta sulla sicurezza. ■

(Vincenzo Zagà)

ASL di Bergamo: risultati di un anno di smoking cessation con i medici di assistenza primaria

ASL of Bergamo: results from a year program of smoking cessation with general practitioners

Roberto Moretti, Rosanna Risucci, Marco Cremaschini, Giovanni Brembilla, Donato Franchin, Vito Brancato, Pierangelo Spada, Marinella Valoti, Biagio Tinghino, Concetta Carruba, Giorgio Barbaglio

Riassunto

Introduzione. Nel territorio dell'ASL di Bergamo si stima che i fumatori adulti siano circa 220.000. Per offrire loro l'opportunità di cessazione si sta costruendo una rete di servizi per la Smoking Cessation (SC) mediante un approccio sistematico ed attivo su tutti i fumatori che vengono in contatto con il Sistema Sanitario al fine di aumentare il numero e la probabilità di successo dei tentativi di smettere. Questo articolo riguarda gli aspetti relativi alla medicina generale della Rete.

Materiali e metodi. 712 Medici di Assistenza Primaria (MAP) sono stati formati nell'ambito di incontri inseriti nel programma nazionale di formazione continua dei medici (ECM) alla tecnica del Minimal Advice e all'utilizzo degli specifici strumenti della rete messi a disposizione e aggiornati costantemente sul sito WEB della ASL di Bergamo (Flyer tests, numeri telefonici SMS). A tutti i medici formati è stata proposta, conformemente agli accordi aziendali per il 2012, l'adesione volontaria ad uno specifico progetto di "presa in carico" della persona fumatrice che prevede due step di intervento (di Base e Avanzato) e la rendicontazione periodica, mediante un'apposita scheda, delle attività svolte ambulatorialmente.

Risultati. 651 MAP (pari al 91,2%), hanno aderito al progetto. Hanno partecipato ad un incontro formativo sul tema nel primo semestre del 2012, hanno compilato ciascuno almeno n. 6 "schede indicatori" ed effettuato interventi di SC. Circa la metà degli aderenti hanno restituito le schede correttamente compilate. Con riferimento alle attività di SC, nel primo semestre sono stati effettuati complessivamente 12.505 minimal advices, somministrati 8.689 tests di WEST. 1.123 persone sono state inserite nel programma di messaggistica motivazionale SMSmetto e a 837 è stata prescritta la terapia farmacologica. Sulla base della letteratura riguardo all'efficacia degli interventi, nella nostra provincia si possono stimare circa 1.200 le persone che hanno smesso di fumare a distanza di un anno dall'implementazione del programma.

Conclusioni. L'approccio di Sanità Pubblica dell'ASL sul tabagismo, ha dimostrato di avere in un solo anno un impatto notevole sul numero di cessazioni. È fondamentale sviluppare programmi di Sanità Pubblica integrati tra tutti i servizi esistenti al fine di massimizzare i risultati della lotta al fumo.

Parole chiave: fumo, cessazione, rete di servizi, medici di assistenza primaria, approccio opportunistico.

Summary

Abstract. The estimated number of smokers in the province of Bergamo is 220,000.

The Local Healthcare Company is setting up a network to offer Smoking Cessation (SC) Services through a systematic and active approach to all smokers dealing with the health care system.

The aim is to increase the probability of success of SC attempts. This article deals with GPs activity in the network.

Methods. 712 General Practitioners (GPs) were trained in the technique of Minimal Advice using the specific tools available and constantly updated on the ASL Web site (flyers, West test, SMS and email systems, toll-free phone numbers etc.).

Results. 651 of the 712 GPs (91.2%) attended a training meeting in the first half of 2012. GPs had to write 6 monthly reports on their activities.

About 50% of the participating GPs returned correctly filled reports. Based on those reports, GPs carried out 12,505 minimal advices, 8,689 WEST tests (assessment of motivation and dependence), 1,123 patients were included in the mobile phone texting (SMS) support program and finally 837 patients underwent drug therapy in the period September-December 2012.

On the assumption of 10% efficacy, we estimated that almost 1200 subjects stopped smoking one year after the minimal advice intervention.

Conclusions. The public health approach to tobacco dependence has an important impact on the number of smokers who quit smoking.

It is important to develop integrated public health programs with existing SC services in order to maximize the results of the fight against tobacco

Keywords: tobacco, cessation, network services, primary care physicians, opportunistic approach.

Roberto Moretti (rmoretti@asl.bergamo.it), Rosanna Risucci, Marco Cremaschini, Giovanni Brembilla, Donato Franchin, Vito Brancato, Pierangelo Spada, Marinella Valoti, Biagio Tinghino, Concetta Carruba, Giorgio Barbaglio

Azienda Sanitaria Locale della provincia di Bergamo

Introduzione

Nel territorio dell'ASL di Bergamo si stima, dai dati dello studio PASSI [1], che il numero dei fumatori, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, sia di circa 220.000 e che ogni anno i decessi attribuibili a malattie conseguenti dal fumo siano circa 2.000.

L'ASL sta sviluppando e sostenendo una rete per l'offerta di attività di servizi per la Smoking Cessation coinvolgendo diversi livelli del sistema sanitario (MAP, Ospedali, Farmacie, Distretti Socio Sanitari e Dipartimento delle Dipendenze ASL)

Si stima che ogni anno circa il 25% dei fumatori cerchi di smettere di fumare ed è noto che di questi solo una piccola percentuale (3-4%) riesce a mantenersi astinente ad un anno [2]. Il più delle volte il fumatore agisce autonomamente, senza l'aiuto di persone competenti. Il pensiero comune è che per affrontare e risolvere una criticità come il tabagismo, sia necessario un livello di competenza e di formazione specifica molto elevato; tale affermazione, in termini assoluti, è veritiera, ma nel contesto reale gli operatori dedicati, rispetto alla dimensione del problema, sono assolutamente insufficienti ed i contatti con i fumatori sono numericamente poco rilevanti. L'ipotesi di lavoro di questo programma è quello di estendere i Servizi di Smoking Cessation di "base" a tutti gli operatori sanitari, che pur avendo un livello di efficacia inferiore a quello del personale specializzato, possano aumentare di molto il numero di cessazioni, anche in virtù del grande numero di contatti potenziali che possono realizzare nel corso della loro attività lavorativa quotidiana.

L'idea del programma è quello di offrire servizi di Smoking Cessation mediante un approccio sistematico ed attivo a tutti i fumatori che contattano il Sistema Sanitario al fine di aumentare la probabilità di successo dei tentativi di smettere. L'obiettivo è quello di coinvolgere tutti i fumatori, in modo da offrire a coloro che intraprendono il difficile cammino della disassuefazione, un percorso guidato e personalizzato sulle esigenze individuali attraverso l'uso di strumenti validati e di dimostrata efficacia. In 2 anni è prevista l'estensione della rete di offerta di servizi per la Smoking Cessation su tutto il territorio della provincia, coinvolgendo gradualmente sempre più operatori sanitari di tutte le strutture.

Una parte importante di questa rete di servizi è rappresentata dalla medicina generale.

In questo articolo si descrive l'attività svolta nel 2012 dai MAP nell'ambito di questo programma.

Metodi

I 712 Medici di Assistenza Primaria (MAP) che svolgono la loro attività sul territorio della ASL di Bergamo sono stati formati alla tecnica del Minimal Advice e all'utilizzo degli strumenti della rete, con il duplice intento sia di aiutare i fumatori pronti a smettere, che di stimolare la progressione di fase motivazionale (secondo Prochaska e Di Clemente) di quelli ancora indecisi. Gli strumenti specifici

messi a disposizione dei MAP, presenti e costantemente aggiornati sul sito WEB della ASL di Bergamo sono stati:

- Flyer informativo uniforme con benefici della cessazione e consigli per smettere di fumare e per rimanere astinenti, test per valutare dipendenza e motivazione e recapiti telefonici dei centri antifumo;
- Quiltline telefonico (numero verde nazionale);
- Programma di messaggistica al cellulare (SMSmetto!) e mail (Smokel@);
- Modalità di riferimento ai centri antifumo territoriali e ospedalieri;
- Modalità di invio ai trattamenti di gruppo organizzata nei distretti dell'ASL;
- Formazione sull'uso dei farmaci per la cessazione

L'adesione dei MAP è avvenuta secondo quanto stabilito dagli Accordi Aziendali per il 2012, mediante la sottoscrizione di due diversi progetti:

- **Progetto Base** - somministrazione al fumatore, durante una visita ambulatoriale, del Minimal Advice
- **Progetto Avanzato** - presa in carico del fumatore che ha deciso di smettere, che prevede l'inserimento nel sistema per l'invio di messaggi SMSmetto sul suo cellulare, l'eventuale terapia farmacologica, l'invio in gruppi di Smoking Cessation organizzati nei Distretti Sanitari di Base e l'invio ai Centri Antifumo.

L'interesse e l'adesione dei MAP al Progetto è stata alta. Su 712 medici, 651 (91,2%) hanno aderito al progetto base e di questi, 440 (61,7%) hanno aderito anche al progetto avanzato.

La formazione dei MAP alla quale hanno partecipato nel primo semestre 2012 la maggior parte dei medici aderenti, ha costituito la prima fase del progetto ed è stata essenziale per la riuscita del programma. Nel mese di Novembre 2012 è stato organizzato un corso di recupero per coloro che non avevano potuto partecipare alla prima edizione.

Durante la formazione ai MAP sono stati evidenziati gli obiettivi del progetto ed è stata fornita la possibilità di accedere agli strumenti messi a disposizione della rete sul portale ASL.

Gli obiettivi stabiliti dal citato Accordo Aziendale 2012 per i MAP sul progetto di disassuefazione dal fumo sono stati:

1. la partecipazione ad un incontro formativo sul tema nel primo semestre del 2012;
2. la compilazione di almeno n. 6 "schede indicatori" da inviare mensilmente alla ASL a partire dal secondo semestre 2012;
3. per il progetto Base, la rendicontazione all'ASL del numero di Minimal Advice effettuati e dei Test di West somministrati ai fumatori;
4. per il progetto Avanzato, oltre ai dati di cui sopra, anche la rendicontazione del numero dei soggetti inseriti nel programma SMSmetto e di quelli posti in terapia sostitutiva nicotinic o in terapia farmacologica specifica (vareniclina).

Tabella 1. Progetto di Governo Clinico: Medici Assistenza Primaria e servizi di cessazione al fumo offerti ai fumatori: periodo Luglio - Dicembre 2012.

| Attività svolte dai Medici di Assistenza Primaria | N. Progetto Base | N. Progetto Avanzato | Totale |
|---|------------------|----------------------|--------|
| Minimal advice effettuati | 5,292 | 7,213 | 12,505 |
| Questionari di West compilati | 2,016 | 4,673 | 8,689 |
| Pazienti inseriti nel programma SMSmetto | n.p. | 1,123 | 1,123 |
| Pazienti con prescrizione di terapia nicotinic | 213 | 212 | 425 |
| Pazienti con prescrizione di terapia farmacologia specifica | 205 | 207 | 412 |

Risultati

Circa la metà dei MAP che hanno aderito al progetto hanno restituito le schede correttamente compilate (per il progetto base $235/651 = 36\%$ e per il progetto avanzato $230/440 = 52\%$).

Solo 185 MAP hanno espletato correttamente tutte le attività amministrative dovute, quindi il dato riportato in **tabella 1** è sottostimato.

La tabella evidenzia che sono stati effettuati più di 12.000 minimal advice, compilati circa 8.700 questionari di West e che 1.123 fumatori sono stati inseriti nel programma SMS-Smetto. Sulla base di una inchiesta interna all'ASL, l'inserimento nel programma SMSmetto è stato giudicato utile da oltre l'80% dei MAP ed è stato ben accettato anche dai soggetti fumatori che avevano deciso di smettere. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, solo a 425 fumatori è stata prescritta la terapia sostitutiva nicotinic e a 412 la terapia farmacologica specifica. Una criticità importante rilevata è l'esiguo numero di fumatori inviati ai Centri Antifumo (peraltro il periodo ha coinciso con il boom della sigaretta elettronica).

L'efficacia ad un anno dei diversi strumenti di supporto alla cessazione nel nostro contesto è variabile da circa il 10% del Minimal Advice al 40% della Terapia di Gruppo [3]

Si può dunque stimare in modo conservativo, attribuendo un'efficacia media ai vari interventi al 10%, che circa 1.200 assistiti abbiano smesso di fumare grazie al progetto.

Nel corso degli incontri di formazione ai MAP è stato

anche somministrato ai partecipanti un questionario conoscitivo sul loro atteggiamento nei confronti dei propri assistiti in relazione al fumo di tabacco. Dalle risposte risulta che il 20% dei MAP intervistati fuma e che l'80,2% chiede regolarmente all'assistito se fuma. I medici che non indagano sull'abitudine al fumo, riferiscono di non avere tempo sufficiente per farlo o di voler evitare una reazione negativa da parte del proprio assistito. Tali giustificazioni sono riportate soprattutto dai medici fumatori. Ciò concorda con i risultati di diversi studi [4] che hanno evidenziato che il medico fumatore è meno convincente e meno propenso nel seguire attivamente i fumatori nel percorso di disassuefazione, mentre risulta più facile per lui prescrivere farmaci per smettere di fumare.

Conclusioni

L'approccio di Sanità Pubblica sul problema fumo, (che in questa fase ha coinvolto i soli MAP), ha stimato, di avere in un solo anno, un impatto notevole sul numero di cessazioni. Un approccio di soli specialisti, per un territorio analogo con le risorse esistenti, impiegherebbe anni per ottenere gli stessi risultati in termini numerici. A nostro parere è fondamentale sviluppare programmi di Sanità Pubblica integrati ai centri antifumo esistenti al fine di massimizzare i risultati su questo fattore di rischio prioritario e molto difficile da trattare. ■

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

BIBLIOGRAFIA

1. "L'abitudine al fumo di sigaretta" Stili di vita - Rapporto PASSI ASL di Bergamo 2011. http://www.asl.bergamo.it/upload/asl_bergamo/notizie/allegato%201%20rapporto%20passi_12755_5055.pdf
2. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD000165. doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4.
3. Sorio C, Antolini G. Valutazione dei programmi di terapia del tabagismo dei Centri Antifumo dell'AUSL di Ferrara (1999-2004). *Tabaccologia* 2006; 3:16-21.
4. "I medici di assistenza primaria e gli assistiti fumatori. Un'indagine dell'ASL di Bergamo sull'approccio al tabagismo". *Rivista società Italiana di Medicina Generale* - n. 6 Dicembre 2012. http://www.simg.it/documenti/rivista/2012/06_2012/6.pdf

Sitografia

- "Il fumo in Italia" Indagine DOXA 2012 per conto dell'ISS e in collaborazione con l'Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri. http://www.iss.it/binary/fumo/cont/Indagine_DOXA2012.pdf
- "Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo" - aggiornamento 2008 - ISS Osservatorio Fumo, Alcool e Droga. <http://www.iss.it/fumo/publ/cont.php?id=146&tipo=19&lang=1>
- "Attività per la prevenzione del tabagismo" - Rapporto anno 2011 - Ministero della Salute - Dipartimento della Salute Pubblica e dell'Innovazione. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1667_allegato.pdf
- "Quadro normativo fumo" Ministero della Salute - guadagnare salute - Stili di vita. <http://www.salute.gov.it/stiliVita/paginaInternaMenuStiliVita.jsp?id=466&menu=fumo>
- "I danni derivati dal consumo di sigarette"

Ministero della Salute. http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_paginearee_463_listafilere_itemname_0_file.pdf

- "Fumo e cicche di sigarette: effetti nocivi su salute e ambiente" L'Opinionista. <http://www.lopinionista.it/notizia.php?id=369>
- "Fumo: prevalenza in calo per tutti, ma resta il divario tra categorie socioeconomiche" *Epidemiologia e Prevenzione* 2012; 36 Periodo Novembre-Dicembre. <http://www.epiprev.it/rubrica/fumo-prevalenza-calo-tutti-ma-resta-il-divario-tra-categorie-socioeconomiche>
- "Giornata mondiale senza tabacco 2012, in calo i fumatori in Italia" Ministero della Salute. <http://www.salute.gov.it/dettaglio/dettaglioNews.jsp?id=2044&tipo=new>
- Piano regionale Veneto per la prevenzione delle malattie legate al fumo "La disassuefazione del Fumo". <http://www.epicentro.iss.it/temi/fumo/nardini%20disassuefazione.pdf>

L'importanza del criterio delle 100 sigarette. Una riflessione sui dati della letteratura

The importance of the 100 cigarettes criterion. A reflection on the literature's data

Giovanni Pistone, Vincenzo Zagà, Liborio M Cammarata

Riassunto

Il metodo di discriminazione tra un non fumatore ed un "mai" fumatore è un criterio molto importante per la composizione delle varie sottopopolazioni in uno studio di valenza epidemiologica. Da lavori di questo tipo, infatti, si comprende il trend longitudinale della condotta tabagica di una determinata popolazione in uno specifico periodo di tempo. La collocazione di un soggetto nella categoria "ex-fumatore" o "mai fumatore" ha una sua ricaduta sia nella ricerca del nesso di causalità tra fumo di tabacco e mortalità e/o patologie croniche, che nello stabilire il ruolo del basso o remoto numero di sigarette fumate nell'insorgenza della dipendenza da tabacco. Inoltre, è intuibile l'importanza dei risultati delle varie surveys sul tipo e sull'intensità delle politiche antitabagiche nazionali ed internazionali in chiave preventiva primaria e secondaria. Oggetto di questa review è il "criterio delle 100 sigarette", largamente ma non universalmente applicato e tutt'ora oggetto di controversie e differenti interpretazioni nei vari boards preposti alla progettazione di studi osservazionali sul tabagismo.

Parole chiave: *fumatore, mai fumatore, epidemiologia, tabagismo.*

Summary

The way to identify a past smoker or a "never" smoker is a very important criteria to choose in order to categorize the subjects included in a large epidemiological trial. By this kind of surveys one may understand the longitudinal trend of tobacco use of a specific cohort throughout a short/long period.

The definition of "past" or "never" smoker and the consequent allocation in different categories is fundamental in the research of causality between tobacco smoke and mortality (and/or tobacco-related chronic diseases), as well as in the finding of the role played by the number of smoked cigarettes as a trigger for tobacco addiction. Furthermore, the importance of the various surveys results is clear, because of their key role in the management of national and international policies against tobacco as primary or secondary prevention. In this review the authors analyze the "100 cigarette criterion", spreadly but not universally used and up to date object of different interpretations of the various Boards that project surveys on tobacco use worldwide.

Keywords: *smoker, never smoker, epidemiology, tobacco addiction.*

Introduzione

È difficile stabilire un criterio univoco ed universalmente accettato per la definizione di "fumatore", sia esso attuale che pregresso. Gli studi di sorveglianza condotti in diversi Paesi negli ultimi 60 anni si sono infatti scontrati con l'annosa questione del come fosse codificabile il rapporto di un individuo con prodotti del tabacco affinché lo si potesse definire un fumatore o no. È evidente che tale diatriba, esteriormente di facile risolvibilità ed apparentemente non così importante, riveste invece un ruolo fondamentale nei grandi studi epidemiologici, poiché l'adozione di un criterio piuttosto che di un altro determina l'inserimento o l'esclusione di un dato soggetto all'interno di gruppi definiti da monitorare in relazione all'insorgenza/aggravamento di malattie fumo-correlate così come ai tassi di mortalità

globali e malattia-correlati, con differenze statistiche che, nei grandi numeri (ad es. surveillances nazionali), possono essere molto significative. Da questo presupposto si evince quindi la fondamentale importanza dell'adozione di un criterio unico e condiviso che definisca un soggetto come fumatore (pregresso o attuale) oppure no.

I programmi di controllo dell'uso del tabacco, nazionali ed internazionali, devono essere supportati dalla qualità più elevata possibile di collezione dei dati [1-5]. Ci sono molte differenze tra le definizioni di "fumatore attuale", che includono anche i cosiddetti *intermittent smokers*. La definizione di consumo di tabacco nella vita varia enormemente entro una gamma che prevede dal singolo puff fino al consumo quotidiano di sigarette per dodici mesi consecutivi. In questo senso, il cosiddetto "criterio delle 100

Giovanni Pistone (pistone.giovanni@gmail.com)
Dirigente Medico D.P.D. - Referente del Centro
di Trattamento del Tabagismo dell'ASL NO - Novara

Vincenzo Zagà (vincenzo.zaga@ausl.bo.it)
Pneumologo e Coordinatore Centri Antifumo
AUSL di Bologna

Liborio M. Cammarata (liborio.cammarata@asl.novara.it)
Direttore del Dipartimento Patologia delle Dipendenze
(D.P.D.) dell'ASL NO - Novara

sigarette” è da molti anni fonte di dibattito in numerosi tavoli che pongono a confronto organismi di controllo del tabacco e della Sanità pubblica. I ricercatori e gli operatori dell’igiene pubblica hanno infatti la necessità di “omogeneizzare” le domande contenute nei questionari da sottoporre alla popolazione, affinché nei confronti statistici trasversali (ad es. metanalisi) i vari studi contengano gli stessi criteri di valutazione permettendo quindi un’estrazione compatta e statisticamente significativa dei dati riportati.

Un po’ di storia...

Per la prima volta, in tre studi di coorte sulla mortalità fece la sua comparsa nei questionari somministrati ai soggetti da indagare il “criterio delle 100 sigarette”, ovvero la codificazione di un individuo come “fumatore” se avesse fumato almeno 100 sigarette nella sua vita [6-8]. Ma sin da questi primi lavori, il tema era già stato affrontato in modi diversi. Lo United States Census Bureau’s Current Population Survey, nel 1956 [9], poneva la domanda sull’uso “da 5 a 10 pacchetti di sigarette (da 100 e 200 sigarette) nella vita”, ma soltanto a soggetti non fumatori al momento dell’intervista. Quindi il criterio era usato per discriminare i “mai fumatori” dai fumatori pregressi ma non definiva lo status di fumatore attuale. Secondo il questionario dell’American Veteran’s (1954) un soggetto era da considerarsi fumatore se avesse consumato “almeno da 5 a 10 pacchetti di sigarette (da 100 a 200 sigarette) o da 50 a 75 sigari o da 3 a 5 confezioni di tabacco per pipa.”

[8] Altre informazioni erano poi raccolte e riportate riguardo ai soggetti con consumi minori di quelli esposti o del tutto sconosciuti. Il Canadian Veterans Study poneva delle ulteriori differenze: “Una domanda generica sulla storia del consumo di tabacco ha identificato il soggetto come non fumatore o fumatore in qualunque periodo della sua vita. Il riferito consumo di un totale di almeno 100 sigarette o 10 sigari o 20 prese di tabacco per pipa qualificavano il soggetto come fumatore. Per tali soggetti, il retro del foglio col questionario richiedeva ulteriori precisazioni sulla storia del consumo di tabacco da parte del fumatore.” [6] Questo è forse il primo esempio in cui il criterio è stato usato per definire e registrare altri comportamenti tabagici e per definire il fumatore attuale. Sempre negli USA, in due surveillances [11-12], una sull’uso di tabacco negli adulti e l’altra sulla condotta tabagica negli Americani negli ultimi 10 anni, la domanda sulle 100 sigarette fece la sua comparsa come skip pattern: chi rispondeva affermativamente a questa doveva affrontarne altre sull’argomento, altrimenti passava ad un pattern successivo non più riguardante il fumo. Il criterio era cioè stato adottato per la prima volta come elemento dirimente tra lo status di fumatore (pregresso,

attuale o entrambi) e quello di non fumatore. Tutti gli studi di sorveglianza statunitensi hanno usato questo criterio consecutivamente dal 1984 al 2009. Gli studi condotti sulla popolazione canadese, invece, non hanno adottato il criterio. Esso non è stato mai usato nei reports di sorveglianza sulle abitudini tabagiche (dal 1966 al 1986) [13], nel documento di sorveglianza della salute canadese del 1978 e in nessun lavoro di argomento epidemiologico. Tutti questi studi riportavano solo una domanda che indagava lo status attuale del soggetto riguardo al tabacco (“Lei fuma quotidianamente, occasionalmente o mai?”). La questione, in quel Paese, fu affrontata in un workshop sulla salute nazionale svoltosi nel 1994. In quell’occasione furono valutati i pro e i contro dell’applicazione del criterio e si concluse che i soggetti definibili come fumatori attuali o pregressi avrebbero dovuto dichiarare un consumo di almeno 100 sigarette nella loro vita [4]. Tale risultato però non fu riconosciuto in modo universale, poiché gli indicatori sanitari federali (sempre in Canada) non menzionano il criterio nel definire i fumatori attuali. L’applicabilità o meno del criterio è più che mai opinabile nei

rilevamenti che riguardano i giovani, fascia di popolazione ove l’utilizzo del tabacco è quanto mai variabile e può esitare in una dismissione duratura, in un consumo intermittente od in una dipendenza ben costituita. In questi casi sono gli analisti, cioè i progettisti dello studio, a decidere in autonomia se applicare il criterio come skip pattern oppure no e tale discrezionalità è indicativa della scarsa convergenza che esiste

ancora sull’argomento. Anche al di fuori del Nordamerica vi è una sostanziale incertezza sull’uso del criterio. L’OMS, nelle linee guida per il controllo ed il monitoraggio del consumo di tabacco [1], definisce il fumatore attuale ed occasionale senza richiedere un consumo di 100 sigarette nella vita. Sia i “mai fumatori” che i fumatori “ex occasionali” hanno consumato meno di 100 sigarette. L’attuale sistema di informazione statistica dell’OMS non menziona il criterio delle 100 sigarette per illustrare la prevalenza dei fumatori [14]. Nei Paesi Europei si tende ad usare un’auto-valutazione per codificare lo stato di condotta tabagica [15]. In Finlandia il criterio non è stato usato dal 1978 al 1995, mentre lo è stato (per definire il fumatore quotidiano) dal 1996 in poi [16]. In Australia esso è stato utilizzato a partire dal 2001, ma applicato solo a coloro che non dichiaravano di fumare quotidianamente [17]. Anche nelle iniziative di sorveglianza delle multinazionali del tabacco vi è un’applicazione discrezionale del criterio: l’International Tobacco Control Project lo applica di default ai fumatori attuali [18], mentre il Global Adult Tobacco Survey (GATS) non lo ha incluso nel questionario principale ma come item facoltativo [19]. L’esame delle pubblicazio-



ni riguardanti gli effetti del tabacco sulla salute tra gli anni '50 e '60 non ha fornito indicazioni che le 100 sigarette (5 pacchetti) rappresentassero un livello soglia al di sotto del quale i rischi di mortalità/malattie fossero minimi. Di contro, tale soglia definiva i "mai fumatori" e collocava tale categoria come popolazione di riferimento rispetto alla quale testare i soggetti con altri livelli di esposizione. La considerazione principale, da cui può dipendere l'inserimento di un soggetto in una categoria piuttosto che in un'altra, è l'affidabilità della definizione di "pregresso" o "mai" fumatore. Se in una intervista telefonica si chiede al soggetto "Lei ha mai fumato sigarette?" il soggetto potrebbe obiettare se la domanda si riferisce ad un consumo quotidiano di sigarette o, per esempio, ad una singola sigaretta fumata all'età di 12 anni [20]. Doll e Hill, già nel 1950 [21], avevano sollevato questo problema "...occorre definire che cosa si intende per fumatore. Il termine può includere, ad esempio, una donna che fuma una sigaretta all'anno dopo la cena di Natale o l'uomo che da adolescente ha fumato un paio di sigarette per provare a capire se gli piaceva il tabacco oppure no? Se fosse così, è molto difficile che qualcuno si dichiari un mai-fumatore." I due Autori stabilirono che il consumo quotidiano di tabacco per almeno un anno era una condizione "...abbastanza affidabile per indicare l'andamento generale e supportare differenze tra gruppi." [21] Negli studi longitudinali, coloro che hanno fumato in precedenza possono abbandonare, nel tempo, il consumo di tabacco ed inoltre nei giovani, ove l'uso delle sigarette è sperimentale e quindi destinato a variabili outcomes, il criterio delle 100 sigarette può ingenerare confusione negli analisti dei dati epidemiologici [20]. La ricerca fornisce dati limitati circa l'attribuzione di "livello-soglia" alle 100 sigarette in termini di induzione della dipendenza da nicotina. Quest'ultima, infatti, può instaurarsi con esposizioni molto meno intense al fumo di tabacco ed è intuibile dalle caratteristiche di un soggetto se questi può diventare tabagista dal contesto e dal modo in cui fuma la sua prima sigaretta. Parecchi studi hanno avuto come obiettivo la scoperta del livello minimo di esposizione al tabacco come fattore innescante la dipendenza, ed è stato evidenziato come il rischio sia notevole anche per un numero di sigarette molto inferiore a 100. Arrivare comunque rapidamente a questo "traguardo" a partire dalla prima sigaretta è sicuramente un elemento di predisposizione allo sviluppo di dipendenza, anche in base a precisi fattori cognitivi. Arbitrariamente, il criterio delle 100 sig. potrebbe fungere da fattore predittivo per giovani ad alto rischio di tabagismo [22-25]. Il Global Youth Tobacco Survey (GYTS), un gruppo di lavoro che indaga l'andamento del tabagismo nei giovani, non raccomanda tra le sue scale di valutazione il criterio delle 100 sigarette: ancora una volta vi sono differenze di valutazione di questo parametro tra i vari studi [26]. Un'interessante ed estesa survey condotta da O'Connor et al. nel 2005 su circa 70.000 soggetti, ha valutato il ruolo dell'utilizzo di prodotti di tabacco non fumato (SLT, chewing-gum o inalatori) nell'innescare di dipen-

denza da sigaretta. A questo proposito, la popolazione studiata è stata suddivisa in sei categorie di appartenenza: per definire i soggetti come "mai fumatori" è stato applicato il criterio delle 100 sigarette, mentre coloro che avevano consumato almeno una volta un prodotto a base di tabacco non fumato sono stati collocati come "SLT users". Al di là del risultato di questo studio (che ha evidenziato come gli SLT non sembrano essere un fattore significativo di innesco del tabagismo), è importante notare come ancora una volta gli Autori siano ricorsi alle "100 sigarette" come elemento dirimente [27].

Lo "stato dell'arte" del criterio delle 100 sigarette

Dai dati presenti in letteratura [28], in sintesi, si evince che:

1. l'indicatore è comunemente, ma non universalmente, usato. In studi epidemiologici anche importanti esso è stato incluso sia per valutare i fumatori attuali o pregressi, che per discriminare i fumatori pregressi dai mai-fumatori. Seguire una sorta di "tradizione" non è però un argomento convincente per stabilire quando usarlo e quando no.
2. Non si deve assumere questo cut-point come valido per tutti gli obiettivi di ricerca: gli indicatori devono sempre essere scelti sulla base degli obiettivi e del setting dello studio.
3. Questo indicatore è senza dubbio, al pari di altri usati per lo stesso obiettivo, abbastanza affidabile per indicare l'andamento generale e supportare differenze tra gruppi. Sicuramente è da preferire alla "non-definizione" in termini di valutazione dell'esposizione al tabacco nella vita.
4. Non è facile credere agli adulti che rispondono "no" alla domanda sulle 100 sig. Per i giovani, questo indicatore usato da solo è troppo grezzo per descrivere bene le complessità delle prime sperimentazioni con le sigarette. È comunque interessante documentare quali giovani fumatori rispondono a questo criterio tipicamente "da adulti", dato utile in lavori che abbiano come obiettivo la transizione dalla fase di sperimentazione al tabagismo consolidato.

È utile sottolineare che, nell'Agosto 2010 [29], il NIST (National Institute of Standards and Technology), all'interno delle sue Test Procedures, ha inserito quella (codice 170.302) che definisce lo status di fumatore. Questo viene distinto in:

- fumatore attuale quotidiano e fumatore attuale intermittente. Questo è identificato come un soggetto che ha fumato almeno 100 sig nella sua vita e che continua a fumare regolarmente ogni giorno o periodicamente, ma sempre in modo significativo;
- pregresso. Questo è un soggetto che ha fumato almeno 100 sig nella sua vita ma non fuma attualmente;

- mai fumatore. Questo è un soggetto che non ha mai fumato almeno 100 sig nella sua vita.
- stato attuale sconosciuto. Questo è un soggetto che ha fumato almeno 100 sig nella sua vita ma il cui attuale rapporto con le sigarette non è ben dichiarato.
- stato pregresso sconosciuto. Questo è un soggetto la cui condotta tabagica, evinta dalle sue dichiarazioni in merito (ad es. “non saprei” oppure “non ricordo bene”, etc.), è talmente ambigua da non essere codificabile e quindi costituirebbe elemento di bias in studi epidemiologici.

È importante considerare, infine, che le ultime Linee guida europee sulla cessazione dell'uso di tabacco, edite nell'Ottobre 2012 [30], alla voce “Smoking status” prevedono l'inclusione del criterio delle 100 sig., alla domanda n. 2., per definire il “non-fumatore” (ovvero colui che, avendo fumato meno di 100 sigarette nella sua vita non ha consumato almeno 80 grammi di tabacco attraverso tale veicolo o almeno 100 grammi di tabacco attraverso sigari o pipa).

Conclusioni

Appare indiscutibile che debba esserci un criterio epidemiologico “unico” che stabilisca chi è (o è stato) effettivamente un fumatore e chi no. Per la legge dei grandi numeri, veicolare decine di migliaia di persone verso un gruppo piuttosto che un altro può cambiare molto significativamente la stima di un dato (che, quindi, può essere erroneamente sovra o sottostimato), con la conseguenza di influire su tutti gli interventi di politiche sanitarie, ambientali e di prevenzione nell'igiene pubblica, in seguito ad un diverso impatto della definizione sullo studio di prevalenza ed incidenza di malattie croniche, mortali e non, legate al consumo di tabacco. Dall'importanza della posta in palio si intuisce come occorra mettersi d'accordo su una definizione univoca per tutti i gruppi di lavoro istituiti, che esiti in una visione politica armonica sia nel nostro Paese che nel resto del mondo, per dirimere questa affatto trascurabile questione ed affinché possa esserci una interscambiabilità dei dati tra vari studi omogenea e la cui analisi fornisca dati statisticamente attendibili. ■

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

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva, WHO 1998
2. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva, WHO 2008
3. Giovino GA, Biener L, Hartman AM et al. Monitoring the tobacco use epidemic I. Overview: Optimizing measurement to facilitate change. *Preventive Medicine* 2009; 48 (1 Suppl.): S4-10.
4. Mills C, Stephens T, Wilkins K. Summary report of the workshop on data for monitoring tobacco use. *Chronic diseases in Canada* 1994; 15 (3): 105-110.
5. International Union against Cancer. Globalink: Global Tobacco Control. Available on <http://www.globalink.org>
6. Best EWR, Josie GH, Walker CB. A Canadian study of mortality in relation to smoking habits: a preliminary report. *Canadian Journal of Public Health* 1961; 52: 99-106.
7. Best EWR, Walker CB, Baker PM et al. A Canadian study of mortality in relation to smoking habits: a preliminary report. *Canadian Medical Association Journal* 1967; 96: 1104-1108.
8. Dorn HF. Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. *Public Health Reports* 1959; 74 (7).
9. Haenszel W, Shimkin MB, Miller HP. Tobacco smoking patterns in the United States. *Public Health Monograph number 45*. PHS Pub. No. 463 Washington DC, 1956.
10. National Center For Health Statistics. Changes in cigarette smoking habits between 1955 and 1966. Series 10: U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, 1970.
11. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Use of tobacco; practices, attitudes, knowledge and beliefs, United States, fall 1964 and spring 1966. Washington DC: U.S. National Clearinghouse for Smoking and Health, 1969.
12. U.S. Department of Health and Human services, smoking data guide: Bibliographies and data sources No. 1 Hyattsville, Maryland: National Center for health statistics, 1991: 24. <http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/smo-ki01acc.pdf>
13. National Advisory Group On Monitoring And Evaluation. Indicators for monitoring tobacco control: a resource for decision-makers, evaluators and researchers. Toronto: CTCRI 2006.
14. World Health Organization Statistical Information System (whosis) <http://www.who.int/whosis/en>
15. World Health Organization Regional Office For Europe. The European Tobacco Control Report. Copenhagen, WHO 2007.
16. Helakorpi S, Martelin T, Torppa J et al. Did Finland's Tobacco Control Act of 1976 have an impact on ever smoking? An examination based on male and female cohort trends. *J of Epidemiology and Community Health* 2004; 58 (8): 649-654.
17. Scollo MM, Winstanley MH (Editors). Tobacco in Australia: facts & issues. Third ed. Melbourne: Cancer Council Victoria 2008.
18. Fong GT, Cummings KM, Borland R et al. The conceptual framework of the International Tobacco Control Policy Evaluation Project. *Tobacco Control* 2006; 15 (Suppl. 3): iii3-iii11.
19. RTI International. Global Tobacco Surveillance System (GTSS), Global Adult Tobacco Survey (GATS): Core questionnaire with optional questions. Baltimore 2008.
20. U.S. Department of Health and Human services. Trends in adolescent smoking. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. Washington DC. DHHS Publication no. (CDC) 89-8411, 1989: 302-313.
21. Doll R, Bradford Hill A. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Preliminary report*. *BMJ* 1950; 2: 739-748.
22. Pomerleau CS, Pomerleau OF, Snedecor SM et al. Defining a never-smoker: results from the nonsmokers survey. *Addictive Behaviours* 2004; 29 (6): 1149-1154.
23. Difranza JR, Savageau JA, Fletcher K et al. Symptoms of tobacco dependence after brief intermittent use: the development and assessment of nicotine dependence in Youth-2 study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2007; 161 (7): 704-710.
24. Choi WS, Gilpin EA, Farkas AJ. Determining the probability of future smoking among adolescents. *Addiction* 2001; 96 (2): 313-323.
25. Karp I, O'loughlin J, Paradis G et al. Smoking trajectories of adolescent novice smokers in a longitudinal study of tobacco use. *Annals of Epidemiology* 2005; 15 (6): 445-452.
26. Warren CW, Jones NR, Peruga A and Global Youth Tobacco Surveillance 2000-2007. Morbidity and mortality weekly report 2008; 57 (SS01): 1-21.
27. O' Connor RJ, Kozlowski LT, Flaherty BP et al. Most smokeless tobacco use does not cause cigarette smoking: results from the 2000 National Household Survey on Drug Abuse. *Add. Behav.* 2005; 30: 325-336.
28. Bondy SJ, Charles Victor J, Diemert LM. Origin and use of the 100 cigarette criterion in tobacco surveys. *Tobacco control online* June 1, 2009 - id. 10.1136/tc.2008.027276.
29. National Institute Of Standards And Technology (N.I.S.T.): test procedure for 170.302.g Smoking Status on August 13, 2010.
30. European Smoking Cessation Guidelines 1st Edition October 2012, pag 33.

News & Views



Quando l'unione fa la forza

Pubblichiamo di seguito la lettera inviata dalle Società Scientifiche di Sanità Pubblica (AIE, SITI, AIPO, SIMER, SITAB) al Ministro Lorenzin per il ritiro dalla Legge di Stabilità dell'emendamento Galan (FI) che avrebbe abolito il divieto di fumare sigarette elettroniche in pubblico. Registriamo con soddisfazione che dopo l'invio di questo appello al Ministro e agli organi di stampa l'emendamento è stato ritirato.

Lettera aperta delle società scientifiche di Sanità Pubblica sulla sigaretta elettronica

3 Dicembre 2013



Al Ministro della Salute
On. Beatrice LORENZIN

Al Presidente della XII Commissione
(Affari sociali) della Camera dei Deputati
On. Pierpaolo VARGIU

Presidente della 12ª Commissione permanente (Igiene e sanità) del Senato della Repubblica
On. Emilia Grazia DE BIASI

Al Presidente del Consiglio Superiore di Sanità
Prof. Enrico GARACI

Al Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità
Dott. Fabrizio OLEARI

Abbiamo assistito in questi ultimi mesi ad una girandola di provvedimenti sulla sigaretta elettronica (e-cig): prima l'approvazione di una norma che la equiparava alla sigaretta tradizionale (t-cig) per quanto riguarda il divieto di uso nei luoghi pubblici (legge Sirchia, decreto Iva-Lavoro), seguita alcune settimane fa dalla sua abrogazione (decreto Istruzione).

Come Società Scientifiche di Sanità Pubblica esprimiamo la nostra viva preoccupazione. Il fumo di sigaretta costituisce uno dei più gravi problemi di salute pubblica in Italia che causa più del 10% delle morti e delle malattie precoci (Global Burden of Disease 2010); non sappiamo se la e-cig possa rappresentare uno strumento innovativo per contrastare l'abitudine al fumo e riteniamo che il suo utilizzo non debba essere normato da interessi economici.

La ricerca scientifica sugli effetti della e-cig è solo in fase iniziale, tuttavia sappiamo che:

- la e-cig caricata con nicotina, confrontata alla t-cig, è meno dannosa perché non contiene prodotti di combustione, portatori di tutta la carica cancerogena dei prodotti del tabacco;
- l'assorbimento di nicotina dalle e-cig comporta comunque un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, uno dei rischi rilevanti per la salute legati al tabacco, anche per inalazione passiva nei luoghi chiusi;
- anche se si può presumere che i rischi legati all'uso della e-cig non siano comparabili a quelli della combustione del tabacco, non sappiamo quale sia l'effetto dell'esposizione alle componenti non nicotiniche delle e-cig (in particolare anche se il consumo orale di glicole propilenico è considerato non dannoso, devono essere ancora valutati i possibili rischi associati alla sua inalazione prolungata).

(Continua)

Alcuni studi effettuati fino ad oggi hanno evidenziato che le e-cig possono sostituire la t-cig come metodo di riduzione del danno, ma il primo studio rigoroso recentemente pubblicato mette in dubbio che possa essere un presidio efficace per smettere di fumare.

Di contro c'è un forte sospetto che la e-cig, proprio perché meno rischiosa, diventi la prima tappa del percorso di iniziazione al tabagismo dei giovani, e che possa rappresentare l'escamotage adottato dai fumatori per continuare ad assumere nicotina nei luoghi vietati dalla legge Sirchia, di fatto contribuendo alla ri-normalizzazione del fumo.

- **Le società scientifiche firmatarie di questa lettera ritengono gravissima l'abrogazione della norma sul divieto di uso delle e-cig nei luoghi pubblici ed esprimono preoccupazione che le politiche di salute pubblica vengano influenzate da lobby economiche insensibili ai problemi sanitari. Ritengono inoltre che queste politiche non possano essere delegate a emendamenti inseriti in leggi che nulla hanno di sanitario, contribuendo ancora di più all'impressione che l'interesse del legislatore non sia la salute pubblica.**
- **Le società scientifiche firmatarie di questo appello ritengono che, sulla base delle conoscenze attuali, una normativa razionale sulla e-cig che promuova la salute, debba non disincentivare la sostituzione della sigaretta tradizionale con quella elettronica (ad esempio mantenendo per quest'ultima un prezzo più basso di quello della t-cig), contemporaneamente evitando che la sigaretta elettronica diventi la porta di ingresso dei giovani al tabagismo. L'abrogazione del divieto dell'uso nei luoghi chiusi può contribuire alla ri-normalizzazione del fumo di tabacco e rischia di annullare i progressi nella lotta al tabagismo fatti in Italia negli ultimi anni.**
- **La e-cig non deve essere usata, né pubblicizzata, come strumento di cessazione, fino a che le evidenze scientifiche non ne dimostrino in modo conclusivo la sua efficacia.**

Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE)

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIt)

Federazione Italiana della Pneumologia (FIP)

Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)



"Quanto fumi?"

App del Ministero della Salute

"Quanto fumi?" è la consueta domanda che i fumatori si sentono spesso rivolgere, ma questa volta è qualcosa di più. È infatti una applicazione, anzi una "app" per smartphone del ministero della salute realizzata in collaborazione con l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga (OSSFAD) dell'Istituto Superiore di Sanità per fornire al fumatore la percezione di quanto fuma e per sperimentare una riduzione del consumo giornaliero di sigarette. La lotta contro il fumo e le dipendenze sembra svolgersi, come già succede da anni in altri Paesi, non solo sul web, ma anche su quelle applicazioni più moderne che il web contiene. Il nostro Paese non è tra i primi al mondo per penetrazione della "rete" ma lo è per penetrazione di dispositivi mobili. Per questo il Ministero della Salute ha creato questa "app" di semplicissimo utilizzo, con un inizio che ricorda giustamente come il fumo sia vietato ai minori tramite la scritta che precede lo scaricamento della stessa "app". **Quanto fumi? Contiene materiale vietato a i minori. Tocca ok per confermare che hai più di 17 anni.**

Segue l'inserimento dei dati anagrafici, con pannello a scorrimento rapido. Abbiamo provato ad inserire una età minore di diciotto anni e subito l'applicazione ci ha ricordato nuovamente che la legge vieta la vendita di tabacco ai minori di 18 anni.

Questo comunque non ha impedito di continuare a fare il test: ottima caratteristica, vista la quantità di minori fumatori in Italia!

Subito dopo, si apre la doppia opzione alla base di tutta l'app stessa, cioè l'applicazione propone una scelta: "il conta sigarette" (per mettersi alla prova riducendo il consumo giornaliero di sigarette) e/o "il test di Fagerström" (per misurare la propria dipendenza nicotina). Il tutto è estremamente veloce, il che la rende fruibile anche su dispositivi di fascia medio-bassa.

IL CONTASIGARETTE visualizza un pacchetto virtuale che contiene le sigarette che normalmente vengono fumate in una giornata ridotte però automaticamente di un 20%. Tramite i tasti, al lato del pacchetto, si possono eliminare altre sigarette (nel caso si voglia effettuare una riduzione maggiore) o invece si possono ri-aggiungere (se si cambiasse idea e non si voglia procedere con la riduzione graduale).

IL TEST DI FAGERSTRÖM permette di misurare la propria dipendenza da tabacco e di seguire nel tempo l'evoluzione.

Importantissima poi l'icona, a forma di salvagente, "un aiuto vicino", che contiene l'elenco dei Centri Antifumo e soprattutto il telefono verde contro il fumo dell'ISS che risulta rapidamente chiamabile senza salvare il numero stesso e senza doverlo riprodurre sulla tastiera virtuale del dispositivo mobile.

Non è certamente l'aiuto risolutivo. Chi si occupa di dipendenza sa che l'aiuto risolutivo unico semplicemente non esiste. Ma è un altro passo in avanti e l'idea stessa di trasferire l'immaginario dall'oggetto fisico al pacchetto virtuale è un aspetto moderno e positivo. La semplicità di funzionamento di questa "app" poi è straordinaria e utilissima, infatti più è semplice e più si usa!

Insomma una valutazione più che buona di un aiuto che fa da compagno di strada ad una politica ed una consapevolezza antifumo necessaria oltre che auspicabile. Disponibile online la versione Android su Play Store, la versione iOS su App Store, la versione Windows Store e la versione Windows Phone.

Davide Renzi, Maria Sofia Cattaruzza



Iscrizione SITAB 2014 - Lettera del Presidente

Gentili colleghi,

Il 2014 si annuncia come un anno particolarmente importante per quanti si occupano di tabagismo e hanno a cuore le complesse dinamiche della promozione della salute. Negli ultimi due anni abbiamo assistito ad eventi importanti, nel nostro settore, tali da determinare un cambiamento del mercato del tabacco. Da una parte l'ingresso della sigaretta elettronica ha introdotto un prodotto di consumo (e forse anche di riduzione del danno) che ha modificato l'offerta commerciale ed ha attivato una accesa discussione che ancora non accenna a spegnersi. Dall'altra parte il mercato del tabacco cambierà in modo sensibile, grazie all'approvazione della Revisione delle Direttive Europee sul Tabacco.

Questo solo per sottolineare il fatto che le strategie di contrasto al tabagismo assumono sempre più una dimensione allargata, che esce da una stretta connotazione regionale, per attingere ad un livello internazionale. La Società Italiana di Tabaccologia è stata, nell'anno che è trascorso, un riferimento (talvolta l'unico a livello nazionale) rispetto a:

- La rappresentanza sui tavoli di lavoro europei per il contrasto al tabagismo (come rappresentante all'ENSP, *European Network for Tobacco and Smoking Prevention*)
- Le azioni coordinate di pressione (con la forza delle alleanze con altre società scientifiche) sugli organi politici italiani ed europei per favorire la revisione delle Direttive sul Tabacco, che quando andranno a regime imprimeranno una forte accelerazione al declino del tabagismo nei nostri paesi.
- I pareri tecnici, le linee guida e i diversi contributi autorevoli sul problema della sigaretta elettronica, tema sul quale si è riusciti ad ottenere dal Ministero una più adeguata normativa sull'uso nei locali pubblici.
- La formazione, che ha assicurato l'offerta di percorsi per conduttori di gruppo e altre iniziative, anche in un momento storico di declino di interesse degli sponsor.
- L'attività congressuale, che sempre di più si va connotando come momento peculiare nazionale di riferimento per la ricerca, l'aggiornamento, il confronto tra gli esperti del settore.
- La divulgazione attraverso la rivista *Tabaccologia* (www.tabaccologia.it), che ha ospitato firme autorevoli e articoli di prestigio, oltre che attraverso la newsletter *Tobacco Science*.
- Il sostegno ai centri e alle attività del territorio che passa dall'*Ufficio Progetti SITAB*.

Le azioni elencate costituiscono solo alcuni dei motivi che sottolineano l'importanza di sostenere la Società Italiana di Tabaccologia attraverso l'adesione come socio per il 2014. La SITAB è un punto di riferimento presente sullo scenario internazionale e un sostegno attivo agli operatori del nostro paese. Abbiamo fatto molto per tutti, ma insieme possiamo fare di più.

Un cordiale saluto

Il Presidente della Società Italiana di Tabaccologia

Biagio Tinghino

Verbale riunione soci SITAB - 25 ottobre 2013 Roma, Accademia di Storia dell'Arte Sanitaria, (Ospedale Santo Spirito)

ODG

- 1) Relazione bilanci economico e patrimoniale.
- 2) Modifica al regolamento dell'elezione del nuovo presidente: approvazione all'unanimità del nuovo regolamento per l'elezione del Presidente SITAB. L'assemblea discute la proposta del Presidente Dr. Tinghino di approvare un regolamento relativo alla durata massima dell'incarico di presidenza e alla rieleggibilità. Unanimemente la mozione passa con le seguenti conclusioni:
 - L'assemblea elettiva dei soci si tiene ogni 3 anni ed elegge il Consiglio Direttivo Nazionale che a sua volta nomina due presidenti, di cui uno assume la carica ("Presidente in carica") e l'altro viene indicato per il mandato successivo ("Presidente eletto").
 - Il presidente in carica svolge la sua attività per 3 anni e può ricoprire solo un mandato. Può ricandidarsi, eventualmente, solo dopo aver rispettato un turno di alternanza.
 - Il presidente in carica collabora con il presidente eletto, ossia colui che gli succederà alla fine del mandato. Il presidente in carica è, inoltre, coadiuvato dal presidente precedente ("Past-president")
- 3) Sede del prossimo Congresso nazionale e Presidente comitato organizzatore: approvazione all'unanimità della sede del X Congresso nazionale SITAB, per l'anno 2014: si approva di svolgere il prossimo Congresso Nazionale a Torino e si affida il mandato di presidente del comitato organizzatore al dott. Fabio Beatrice.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Flutiformo[®] 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.
Flutiformo[®] 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.
Flutiformo[®] 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose erogata (dalla valvola dosatrice) contiene:
50 microgrammi di fluticasone propionato e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 46 microgrammi di fluticasone propionato/4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.

125 microgrammi di fluticasone propionato e 5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 115 microgrammi di fluticasone propionato/4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
250 microgrammi di fluticasone propionato e 10 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Questo equivale ad una dose inalata (dall'erogatore) di circa 230 microgrammi di fluticasone propionato/9,0 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione pressurizzata per inalazione. La bomboletta contiene una sospensione liquida di colore bianco-biancastro. La bomboletta è contenuta in un erogatore di colore bianco con indicatore della dose integrato di colore grigio e un cappuccio di protezione del boccaglio di colore grigio chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Questa combinazione a dose fissa di fluticasone propionato e formoterolo fumarato (Flutiformo[®]) è indicata per il trattamento regolare dell'asma quando l'uso di un prodotto di associazione (corticosteroidi per via inalatoria e β₂-agonista a lunga durata d'azione) è appropriato, ovvero:

- in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e β₂-agonisti a breve durata d'azione "al bisogno" oppure
 - in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria che con β₂-agonisti a lunga durata d'azione.
- Flutiformo[®] 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione è indicato negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni.
Flutiformo[®] 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione è indicato negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni.
Flutiformo[®] 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione è indicato **solo negli adulti**.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per uso inalatorio.

Occorre mostrare ai pazienti come utilizzare l'inalatore e che un medico valuti regolarmente la loro asma in modo che il dosaggio di Flutiformo[®] sia sempre ottimale e venga modificato solo dietro consiglio medico. La dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dell'asma con il dosaggio minimo di Flutiformo[®] somministrato due volte al giorno, occorre rivalutare il trattamento prendendo in considerazione l'eventualità di modificare la terapia passando ad un corticosteroide inalatorio da solo. Come regola generale, la dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. È estremamente importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia. Non sono disponibili dati sull'uso di Flutiformo[®] in pazienti con BPCO. Pertanto Flutiformo[®] non deve essere usato in questa tipologia di pazienti. Il dosaggio di Flutiformo[®] deve contenere la dose di fluticasone propionato adatta alla gravità della malattia. **Nota:** Flutiformo[®] 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione non è appropriato per adulti e adolescenti con asma grave. I medici prescrittori devono essere consapevoli che nei pazienti con asma, il fluticasone propionato è efficace quanto altri steroidi per via inalatoria, se ne viene somministrata circa metà della dose giornaliera totale (in microgrammi). Qualora un paziente necessiti di dosi al di fuori del regime posologico raccomandato, occorre prescrivere dosi adatte del β₂-agonista e del corticosteroide per via inalatoria in inalatori separati oppure dosi adatte del solo corticosteroide per via inalatoria. Flutiformo[®] viene erogato attraverso un inalatore pressurizzato pre-dosato (pMDI) con indicatore

della dose integrato. Ogni inalatore fornisce almeno 120 erogazioni (60 dosi).

Flutiformo[®] 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni

Flutiformo[®] 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: due inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera. Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllata, la dose giornaliera totale del corticosteroide inalatorio può essere aumentata somministrando questo prodotto di associazione a un dosaggio successivo più elevato, ovvero Flutiformo[®] 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno.

Solo per adulti

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllata, la dose giornaliera totale può essere ulteriormente aumentata somministrando questo prodotto di associazione al dosaggio massimo, ovvero Flutiformo[®] 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno. Il dosaggio massimo va usato solo negli adulti, non deve essere somministrato ad adolescenti al di sopra dei 12 anni.

Bambini al di sotto dei 12 anni

L'esperienza nei bambini al di sotto dei 12 anni è limitata (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). L'uso di Flutiformo[®] sospensione pressurizzata per inalazione a qualsiasi dosaggio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni.

In questo gruppo d'età Flutiformo[®] non deve essere usato.

Flutiformo[®] 125/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni

Flutiformo[®] 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: 2 inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera. In caso di asma adeguatamente controllata è possibile passare i pazienti al dosaggio minimo di questo prodotto di associazione, ovvero Flutiformo[®] 50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione. La dose per un paziente deve essere titolata alla dose minima che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Solo per adulti

Se il paziente continua a presentare asma scarsamente controllata, la dose giornaliera totale può essere aumentata somministrando questo prodotto di associazione al dosaggio massimo, ovvero Flutiformo[®] 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione, due inalazioni (puff) due volte al giorno. Il dosaggio massimo va usato solo negli adulti, non deve essere somministrato ad adolescenti al di sopra dei 12 anni.

Bambini al di sotto dei 12 anni

Non sono disponibili dati sull'impiego di Flutiformo[®] a questo dosaggio nei bambini. L'esperienza nei bambini al di sotto dei 12 anni è limitata (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3). L'uso di Flutiformo[®] sospensione pressurizzata per inalazione a qualsiasi dosaggio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni.

In questo gruppo d'età Flutiformo[®] non deve essere usato.

Flutiformo[®] 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione

Dose raccomandata per adulti

Flutiformo[®] 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione, sospensione pressurizzata per inalazione: 2 inalazioni (puff) due volte al giorno, assunte normalmente alla mattina e alla sera. In caso di asma adeguatamente controllata è possibile passare i pazienti a un dosaggio inferiore di questo prodotto di combinazione, ovvero Flutiformo[®] 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione o, eventualmente, Flutiformo[®] 50 microgrammi/5 microgrammi. La dose per un paziente deve essere titolata alla dose minima che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi.

Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni

Non sono disponibili dati sull'impiego di Flutiformo[®] a questo dosaggio nei bambini o negli adolescenti. L'esperienza nei bambini è limitata (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.3).

L'uso di Flutiformo[®] sospensione pressurizzata per inalazione a qualsiasi dosaggio non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 12 anni.

In questo gruppo d'età Flutiformo[®] non deve essere usato.

Flutiformo[®] 250 microgrammi/10 microgrammi per erogazione non deve essere usato negli adolescenti.

Tuttavia i dosaggi inferiori (50 microgrammi/5 microgrammi per erogazione o 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione) possono essere usati negli adolescenti.

Gruppi speciali di pazienti

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti an-

ziani. Non sono disponibili dati sull'uso di Flutiformo[®] in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2). Questi pazienti devono essere monitorati regolarmente da un medico per garantire una titolazione alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Poiché le frazioni di fluticasone e formoterolo che raggiungono la circolazione sistemica sono eliminate principalmente per via epatica, è possibile attendersi un aumento dell'esposizione nei pazienti con grave insufficienza epatica.

Informazioni generali

La monoterapia con corticosteroidi inalatori rappresenta il trattamento di prima linea per la maggior parte dei pazienti. Flutiformo[®] non è indicato per il trattamento iniziale dell'asma di grado lieve. Per i pazienti con asma grave la terapia con corticosteroidi per via inalatoria deve essere istituita prima di prescrivere un prodotto di combinazione a dose fissa. Occorre richiamare l'attenzione dei pazienti sul fatto che Flutiformo[®] deve essere utilizzato quotidianamente per trarne il massimo beneficio, anche in assenza di sintomi. Per nessun motivo i pazienti che usano Flutiformo[®] possono utilizzare altri β₂-agonisti a lunga durata d'azione. Qualora i sintomi dell'asma si manifestino nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato occorre assumere un β₂-agonista a breve durata d'azione per via inalatoria.

Per i pazienti attualmente trattati con corticosteroidi per via inalatoria a dosi moderate-alte, con gravità della malattia tale da giustificare chiaramente due terapie di mantenimento, la dose iniziale raccomandata corrisponde a due inalazioni due volte al giorno di Flutiformo[®] 125 microgrammi/5 microgrammi per erogazione. Per pazienti che hanno difficoltà a sincronizzare l'erogazione aerosol con l'inspirazione si raccomanda l'impiego di un distanziatore con Flutiformo[®]. L'unico distanziatore raccomandato per l'uso con Flutiformo[®] è AeroChamber Plus[®]. I pazienti devono essere istruiti all'uso corretto e alla manutenzione dell'inalatore e del distanziatore, verificando la loro tecnica inalatoria per assicurare la distribuzione ottimale del farmaco inalato ai polmoni. Con l'uso di un distanziatore occorre sempre ri-titolare il farmaco alla dose minima efficace.

Modo di somministrazione

Per garantire la corretta somministrazione del medicinale, un medico o altri professionisti sanitari devono mostrare al paziente come utilizzare l'inalatore. L'utilizzo corretto dell'inalatore pressurizzato pre-dosato (pMDI) è essenziale per il successo del trattamento. Si deve consigliare al paziente di leggere con attenzione il Foglio illustrativo e di seguire le istruzioni per l'uso e le figure ivi riportate. L'erogatore è dotato di un indicatore della dose integrato che conta il numero di erogazioni (puff) rimanenti. Quando il numero si avvicina a zero, occorre avvisare il paziente di contattare il medico prescrittore per richiedere un nuovo inalatore. L'inalatore non deve essere utilizzato se l'indicatore della dose mostra uno "0" (zero).

Attivazione dell'inalatore

Prima di usare l'inalatore per la prima volta o se l'inalatore non è stato usato per 3 giorni o più o è stato esposto a temperature fredde o vicine allo zero (vedere paragrafo 6.4), è necessario attivarlo.

- Togliere il cappuccio di protezione dal boccaglio e agitare bene l'inalatore.
- Erogare una dose (puff) tenendo l'inalatore lontano dal viso. Questo passaggio deve essere ripetuto 4 volte.
- L'inalatore deve sempre essere agitato immediatamente prima dell'uso.

Ogni qualvolta sia possibile, i pazienti devono essere in piedi o seduti in posizione eretta quando effettuano l'inalazione.

Passaggi da seguire quando si utilizza l'inalatore

1. Togliere il cappuccio di protezione dal boccaglio e controllare che il boccaglio sia pulito e privo di polvere e sporizia. Agitare l'inalatore immediatamente prima di ogni erogazione (puff).
 2. Espirare completamente e il più lentamente e profondamente possibile.
 3. Tenere la bomboletta in senso verticale, con il corpo dell'erogatore rivolto verso l'alto, e collocare il boccaglio tra le labbra. Tenere l'inalatore in posizione verticale con il/i pollice/i alla base del boccaglio e l'indice/gli indici sulla parte superiore dell'inalatore. Non mordere il boccaglio.
 4. Al tempo stesso inspirare lentamente e profondamente dalla bocca. Dopo aver iniziato a inspirare, premere la parte superiore dell'inalatore per erogare una dose (puff) e continuare a inspirare in modo costante e profondo.
 5. Continuare a trattenere il respiro il più a lungo possibile senza sforzarsi (idealmente per circa 10 secondi), quindi espirare lentamente. Non espirare nell'inalatore.
 6. Tenere l'inalatore in posizione verticale per circa mezzo minuto, agitarlo, quindi ripetere i passaggi da 2 a 5.
 7. Dopo l'uso riporre il cappuccio di protezione sul boccaglio.
- IMPORTANTE:** i passaggi da 2 a 5 non devono essere eseguiti troppo velocemente.

Si può consigliare ai pazienti di esercitarsi davanti a uno specchio. Se dopo l'inalazione si osserva una nebulina fuoriuscire dall'inalatore o dai lati della bocca, occorre ripetere la procedura dal passaggio 2. Per pazienti con una presa debole può essere

più facile tenere l'inalatore con entrambe le mani appoggiando gli indici sulla parte superiore della bomboletta ed entrambi i pollici alla base dell'inalatore. Dopo ogni inalazione i pazienti devono risciacquare la bocca, fare gargarismi con acqua o lavarsi i denti ed espellere eventuali residui per minimizzare il rischio di candidosi orale o disfonìa.

Pulizia

Per le istruzioni sulla pulizia dell'inalatore occorre avvisare i pazienti di leggere attentamente il Foglio illustrativo.

L'inalatore deve essere pulito una volta alla settimana.

- Togliere il cappuccio di protezione dal bocaglio.
- Non estrarre la bomboletta dall'alloggiamento in plastica.
- Pulire l'interno e l'esterno del bocaglio e l'alloggiamento in plastica con un panno o fazzoletto asciutto.
- Riporre il cappuccio di protezione sul bocaglio rispettando l'orientamento corretto.
- Non immergere la bomboletta metallica in acqua.

Occorre informare i pazienti che necessitano di un distanziatore AeroChamber Plus® di leggere le istruzioni del produttore per assicurarsi di conoscere le procedure corrette per l'uso, la pulizia e la manutenzione del dispositivo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La gestione dell'asma deve generalmente avvenire secondo un programma graduale, monitorando la risposta dei pazienti mediante esami clinici e test di funzionalità polmonare. Flutiformo® non deve essere usato nel trattamento dei sintomi acuti dell'asma che necessitano di un broncodilatatore a breve durata e rapida insorgenza d'azione. Occorre avvisare i pazienti di portare sempre con sé il farmaco di emergenza che utilizzano in caso di attacco asmatico acuto. L'uso profilattico di Flutiformo® in caso di asma da esercizio fisico non è stato studiato. Per tale uso è consigliabile ricorrere a un differente broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione. Occorre ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento come prescritto, anche in assenza di sintomi. I pazienti non devono iniziare il trattamento con Flutiformo® durante un'esacerbazione o in caso di peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con Flutiformo® possono manifestarsi esacerbazioni o eventi avversi seri correlati all'asma. È necessario chiedere ai pazienti di continuare il trattamento avvisandoli tuttavia di consultare un medico qualora non riescano a controllare i sintomi dell'asma o essi peggiorino dopo l'avvio della terapia con Flutiformo®. Flutiformo® non deve essere usato come trattamento di prima linea per l'asma. Qualora sia necessario un uso più intenso di broncodilatatori a breve durata d'azione per attenuare i sintomi dell'asma oppure qualora l'efficacia di tale terapia si riduca o i sintomi dell'asma persistano, i pazienti devono essere visitati da un medico quanto prima poiché tali segni possono essere indicativi di un deterioramento nel controllo dell'asma e può essere necessario modificare la terapia. Un deterioramento imprevisto e progressivo nel controllo dell'asma è potenzialmente fatale e il paziente deve essere visitato in urgenza, valutando l'opportunità di aumentare la terapia corticosteroidica. Il paziente deve essere visitato anche qualora il dosaggio corrente di Flutiformo® non permetta un controllo adeguato dell'asma, prendendo in considerazione l'introduzione di terapie corticosteroidiche aggiuntive. Una volta ottenuto il controllo dei sintomi dell'asma, occorre soppesare l'eventualità di ridurre gradualmente la dose di Flutiformo®. È importante controllare regolarmente i pazienti durante la riduzione della terapia. Flutiformo® deve essere utilizzato alla dose minima efficace (vedere paragrafo 4.2). Dato il rischio di esacerbazione, nei pazienti con asma il trattamento con Flutiformo® non deve essere interrotto bruscamente bensì sospeso gradualmente sotto la supervisione del medico prescrittore.

Un'esacerbazione dei sintomi clinici dell'asma può essere provocata da un'infezione batterica acuta del tratto respiratorio che necessita di una terapia antibiotica appropriata, con un aumento della dose dei corticosteroidi per via inalatoria e un breve ciclo di corticosteroidi orali. Come farmaco di emergenza va utilizzato un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione. Come tutti i medicinali contenenti corticosteroidi, Flutiformo® deve essere somministrato con cautela a pazienti con tubercolosi polmonare, tubercolosi quiescente o infezioni delle vie aeree di origine micotica, virale o di altro tipo. Tali infezioni devono sempre essere adeguatamente trattate se si utilizza Flutiformo®.

Occorre cautela nel somministrare Flutiformo® a pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipokaliemia non corretta o pazienti con predisposizione a bassi livelli sierici di potassio, a cardiomiopatia ostruttiva ipertrofica, stenosi aortica sottovalvolare idiopatica, ipertensione grave, aneurismi o altri gravi disturbi cardiovascolari come cardiopatia ischemica, aritmie cardiache o grave insufficienza cardiaca.

Dosi elevate di β 2-agonisti possono provocare un'ipokaliemia potenzialmente grave. La somministrazione concomitante di β 2-agonisti e farmaci in grado di indurre o potenziare un effetto

ipokaliemico, p.es. derivati della xantina, steroidi e diuretici, può potenziare un possibile effetto ipokaliemico del β 2-agonista. Si raccomanda particolare cautela con l'uso variabile di broncodilatatori di emergenza in quadri di asma instabile, di asma grave acuto (poiché l'ipossia può aumentare il rischio associato) e in altre condizioni accompagnate da una maggiore probabilità di insorgenza di effetti avversi a causa dell'ipokaliemia. In tali circostanze è opportuno monitorare i livelli sierici di potassio. Occorre cautela con i pazienti che presentano un prolungamento dell'intervallo QTc. Formoterolo può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. Come per tutti i β 2-agonisti, occorre valutare l'opportunità di sottoporre i pazienti diabetici a controlli aggiuntivi della glicemia. Occorre cautela quando si effettua il passaggio alla terapia con Flutiformo®, in particolare se vi sono motivi per credere che una precedente terapia steroidea sistemica abbia compromesso la funzionalità surrenalica. Come per altre terapie inalatorie, dopo l'assunzione può verificarsi broncospasmo paradossale a causa di un aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea. Il broncospasmo paradossale risponde a un broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione per via inalatoria e deve essere trattato immediatamente, interrompendo subito la terapia con Flutiformo®, visitando il paziente e istituendo, se necessario, una terapia alternativa. I corticosteroidi inalatori, in particolare se assunti a dosi elevate e per periodi protratti, possono provocare effetti sistemici, con probabilità comunque molto inferiori rispetto ai corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, in casi più rari, una serie di effetti psicologici e comportamentali inclusi ipertattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Pertanto è importante controllare regolarmente il paziente e ridurre la dose di corticosteroidi per via inalatoria alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma. Il trattamento prolungato con corticosteroidi inalatori a dosi elevate può provocare soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta. Sono particolarmente a rischio i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 16 anni trattati con dosi elevate di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). Casi molto rari di soppressione surrenalica e crisi surrenalica acuta sono stati descritti anche in pazienti trattati con fluticasone propionato a dosi comprese tra 500 e < 1.000 microgrammi. Gli eventi che potrebbero potenzialmente scatenare una crisi surrenalica acuta includono traumi, interventi chirurgici, infezioni o qualsiasi rapida riduzione del dosaggio. I sintomi di presentazione sono tipicamente vaghi e possono comprendere anoressia, dolore addominale, calo ponderale, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ipotensione, riduzione dello stato di coscienza, ipoglicemia e crisi convulsive. In periodi di stress o in caso di intervento chirurgico d'elezione occorre valutare l'opportunità di somministrare un trattamento aggiuntivo con corticosteroidi sistemici.

I benefici di fluticasone propionato per via inalatoria dovrebbero minimizzare la necessità di assumere steroidi orali, ma i pazienti che passano dagli steroidi orali a fluticasone propionato possono essere a rischio di compromissione della riserva surrenalica per lungo tempo. Anche i pazienti che in passato hanno già avuto bisogno di una terapia corticosteroidica di emergenza ad alte dosi possono essere a rischio. Questa possibile compromissione deve sempre essere tenuta presente in situazioni di urgenza ed elettive che possono provocare stress e occorre valutare l'opportunità di un trattamento corticosteroidico appropriato.

A seconda dell'entità della compromissione surrenalica può essere necessario un consulto specialistico prima di sottoporre il paziente a procedure elettive. Con una possibile compromissione della funzionalità surrenalica occorre monitorare regolarmente il funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA). La somministrazione combinata di fluticasone propionato con potenti inibitori del CYP3A4 comporta un maggior rischio di effetti indesiderati sistemici (vedere paragrafo 4.5). Occorre richiamare l'attenzione del paziente sul fatto che questo inalatore contenente un prodotto di combinazione a dose fissa è una terapia profilattica e come tale deve essere utilizzato regolarmente, anche in assenza di sintomi, per trarne un beneficio ottimale. L'uso di un distanziatore può comportare un possibile aumento nei depositi polmonari e un potenziale aumento dell'assorbimento sistemico e di eventi avversi sistemici. Poiché le frazioni di fluticasone e formoterolo che raggiungono la circolazione sistemica sono eliminate principalmente per via epatica, è possibile attendersi un aumento dell'esposizione nei pazienti con grave insufficienza epatica.

I pazienti devono essere avvisati che Flutiformo® contiene una piccola quantità di etanolo (circa 1,00 mg per erogazione) che tuttavia è irrilevante e non pone rischi per la loro salute.

Popolazione pediatrica

Si raccomanda di monitorare regolarmente la statura dei bambini che ricevono un trattamento con corticosteroidi per via inalatoria protratto nel tempo. In caso di rallentamento della crescita, è necessario rivedere la terapia allo scopo di ridurre la dose dei corticosteroidi inalatori, se possibile, alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dell'asma. Va inoltre valutata

l'eventualità di indirizzare il paziente a un pediatra specialista in disturbi respiratori.

Sono disponibili solo dati limitati sull'impiego di Flutiformo® in bambini al di sotto dei 12 anni.

Si raccomanda di NON utilizzare Flutiformo® in bambini al di sotto dei 12 anni fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione con Flutiformo®. Flutiformo® contiene sodio cromoglicato a livelli non farmacologicamente rilevanti. I pazienti non devono sospendere eventuali farmaci contenenti cromoglicato. Fluticasone propionato, uno dei principi attivi di Flutiformo®, è un substrato del CYP3A4. La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (p.es. ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, neflavinavir, saquinavir, ketoconazolo, telitromicina) e Flutiformo® per brevi periodi di tempo provoca effetti di rilevanza clinica secondaria, ma occorre cautela in caso di trattamento a lungo termine evitando, se possibile, la co-somministrazione con tali farmaci. Occorre in particolare evitare la somministrazione concomitante con ritonavir a meno che i benefici siano superiori al maggior rischio di effetti indesiderati sistemici associati ai glucocorticoidi. Non vi sono dati su questa interazione per il fluticasone propionato per via inalatoria, ma si prevede un marcato aumento dei livelli plasmatici di fluticasone propionato. Sono stati segnalati casi di sindrome di Cushing e di soppressione surrenalica. Le alterazioni del tracciato ECG e/o l'ipokaliemia che possono derivare dalla somministrazione di diuretici non risparmiatori di potassio (come i diuretici d'ansa o tiazidici) possono essere aggravate in misura acuta dai β -agonisti, in particolare se si supera la dose raccomandata di questi farmaci. Benché la rilevanza clinica di questi effetti sia sconosciuta, si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di β -agonisti e diuretici non risparmiatori di potassio. I derivati della xantina e i glucocorticosteroidi possono potenziare il possibile effetto ipokaliemico dei β -agonisti. Inoltre, L-dopa, L-tiroxina, ossitocina e alcol possono compromettere la tolleranza cardiaca ai β 2-simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamminossidasi, compresi agenti con proprietà simili come furazolidone e procarbazine, può provocare reazioni ipertensive. I pazienti sottoposti ad anestesia concomitante con idrocarburi alogenati sono esposti a un alto rischio di aritmie.

L'uso concomitante di altri farmaci β -adrenergici può avere un effetto potenzialmente additivo. L'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie in pazienti trattati con glicosidi digitali. Come altri β 2-agonisti, formoterolo fumarato deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti trattati con antidepressivi triciclici o inibitori delle monoamminossidasi, sia durante il periodo di trattamento che nelle due settimane successive alla sua sospensione, o con altri farmaci che prolungano l'intervallo QTc come antipsicotici (incluse le fenotiazine), chinidina, disopiramide, procainamide e antistaminici. I farmaci di cui è noto l'effetto di prolungamento dell'intervallo QTc possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari (vedere paragrafo 4.4). Qualora sia necessario somministrare per qualsiasi via farmaci adrenergici aggiuntivi, occorre procedere con cautela in quanto possono potenziare gli effetti farmacologicamente prevedibili di formoterolo a carico del sistema nervoso simpatico. La somministrazione concomitante di antagonisti dei recettori beta-adrenergici (β -bloccanti) e formoterolo fumarato può avere un effetto di inibizione reciproca sull'azione dei due farmaci. I beta-bloccanti possono inoltre provocare un quadro di grave broncospasmo in pazienti asmatici. Pertanto, in questa popolazione non devono essere usati. È importante notare che i β -bloccanti sono contenuti nei colliri per il trattamento del glaucoma. Tuttavia, in determinate circostanze, p.es. come profilassi in seguito a infarto del miocardio, è possibile che non vi siano altre alternative accettabili. In questo caso si potrebbe valutare un trattamento con β -bloccanti cardioselettivi, benché la loro somministrazione richieda cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di fluticasone propionato e formoterolo fumarato, somministrati sia singolarmente che in associazione ma in inalatori separati, o di questo prodotto di combinazione a dose fissa, Flutiformo®, in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). La somministrazione di Flutiformo® durante la gravidanza non è raccomandata e deve essere presa in considerazione solo se il beneficio previsto per la madre è superiore ai possibili rischi per il feto. In tal caso, si deve usare la dose minima efficace che permette di mantenere un adeguato controllo dell'asma. Visto il potenziale di interferenza dei β -agonisti con la contrattilità uterina, l'uso di Flutiformo® per la gestione dell'asma durante il travaglio da parto deve essere limitato alle pazienti per le quali il beneficio risulta superiore ai rischi.

Allattamento

Non è noto se fluticasone propionato o formoterolo fumarato vengano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può

essere escluso. Pertanto occorre decidere se interrompere l'allattamento o la somministrazione di Flutiformo®/astenersi dalla terapia con Flutiformo® tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello del trattamento per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati relativi agli effetti della somministrazione di Flutiformo® sulla fertilità. Negli studi sugli animali non sono emersi effetti sulla fertilità in seguito alla somministrazione individuale dei due principi attivi a dosi clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Flutiformo® non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati all'uso di Flutiformo® durante lo sviluppo clinico sono riportati nella tabella seguente, elencati per classe sistemico-organica e classificati in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); rara (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Come per altre terapie inalatorie, può insorgere broncospasmo

| Classe sistemico-organica | Evento avverso | Frequenza |
|--|---|------------|
| Infezioni e infestazioni | Candidosi orale Sinusite acuta | Rara |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Iperglicemia | Non comune |
| Disturbi psichiatrici | Sogni anomali Agitazione Insonnia | Rara |
| | Iperattività psicomotoria, ansia, depressione, aggressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini) | Non nota |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea Tremore Capogiri Disgeusia | Non comune |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Vertigini | Rara |
| Patologie cardiache | Palpitazioni Extrasistolia ventricolare | Non comune |
| | Angina pectoris Tachicardia | Rara |
| Patologie vascolari | Iperensione | Rara |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Esacerbazione dell'asma Disfonia Irritazione della gola | Non comune |
| | Dispnea Tosse | Rara |
| Patologie gastrointestinali | Secchezza delle fauci | Non comune |
| | Diarrea Dispepsia | Rara |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Rash | Rara |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Spasmi muscolari | Rara |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Edema periferico | Non comune |
| | Astenia | Rara |

paradosso con un aumento immediato del respiro sibilante e della dispnea dopo la somministrazione. Il broncospasmo paradosso, che risponde a un broncodilatatore per via inalatoria a rapida insorgenza d'azione, deve essere trattato immediatamente, la terapia con Flutiformo® deve essere sospesa e il paziente deve essere visitato istituendo, se necessario, una terapia alternativa. Poiché Flutiformo® contiene sia fluticasone propionato che formoterolo fumarato, si può verificare lo stesso quadro di effetti indesiderati osservato in relazione ai due principi attivi. Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono associati a fluticasone propionato e formoterolo fumarato, ma non sono stati riscontrati durante lo sviluppo clinico di Flutiformo®. Fluticasone propionato: reazioni di ipersensibilità tra cui orticaria, prurito, angioedema (soprattutto facciale e orofaringeo), reazioni anafilattiche. Possono manifestarsi effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria, in particolare se somministrati a dosi elevate e per periodi di tempo prolungati, che includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma, disturbi del sonno, contusioni, atrofia cutanea e predisposizione alle infezioni. La capacità di adattamento allo stress può risultare compromessa. Tuttavia, questi effetti sistemici si verificano con probabilità molto inferiori in seguito a terapia con corticosteroidi inalatori rispetto a corticosteroidi orali. Il trattamento protratto nel tempo con dosi elevate di corticosteroidi inalatori può portare a una soppressione surrenalica clinicamente significativa con crisi surrenalica acuta. Durante periodi di stress (traumi, interventi chirurgici, infezioni) può essere necessaria una copertura aggiuntiva con corticosteroidi

sistemici. Formoterolo fumarato: reazioni di ipersensibilità (tra cui ipotensione, orticaria, edema angioneurotico, prurito, orticaria), prolungamento dell'intervallo QTc, ipokaliemia, nausea, mialgia, aumento dei livelli ematici di lattato. Il trattamento con β2-agonisti come formoterolo può provocare un aumento dei livelli ematici di insulina, di acidi grassi liberi, di glicerolo e di corpi chetonici. Reazioni di ipersensibilità sono state osservate in pazienti che utilizzano farmaci con sodio cromoglicato per via inalatoria come principio attivo. Benché il sodio cromoglicato sia un eccipiente di Flutiformo® e sia presente solo in bassa concentrazione, non è noto se le reazioni di ipersensibilità siano dipendenti dalla dose. Nell'eventualità poco probabile che Flutiformo® provochi una reazione da ipersensibilità, il trattamento deve basarsi sulle raccomandazioni standard per le reazioni da ipersensibilità, con l'uso di antistaminici e altre terapie al bisogno. È possibile che Flutiformo® debba essere sospeso immediatamente instaurando, se necessario, una terapia alternativa per l'asma. Disfonia e candidosi orale possono essere attenuati con gargarismi o risciacqui della bocca con acqua o lavandosi i denti dopo aver usato il prodotto. La candidosi sintomatica può essere trattata con una terapia antimicotica topica continuando il trattamento con Flutiformo®.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul sovradosaggio di Flutiformo®. Tuttavia, di seguito vengono riportati i dati sul sovradosaggio dei singoli principi attivi.

Formoterolo fumarato

Un sovradosaggio di formoterolo provocherebbe probabilmente un'esagerazione degli effetti tipici dei β2-agonisti. In tal caso potrebbero verificarsi le seguenti reazioni avverse: angina, ipertensione o ipotensione, palpitazioni, tachicardia, aritmia, prolungamento dell'intervallo QTc, cefalea, tremore, nervosismo, crampi muscolari, secchezza delle fauci, insonnia, spossatezza, senso di malessere, convulsioni, acidosi metabolica, ipokaliemia, iperglicemia, nausea e vomito. Il trattamento di un sovradosaggio di formoterolo prevede la sospensione del farmaco e l'istituzione di un'adeguata terapia sintomatica e/o di supporto.

Può essere preso in considerazione un uso prudente di β-bloccanti cardioselettivi, tenendo presente il rischio di broncospasmo associato a tali farmaci. Non vi sono evidenze sufficienti per stabilire se la dialisi possa avere effetti positivi in caso di sovradosaggio di formoterolo. Si raccomanda di sottoporre il paziente a monitoraggio cardiaco.

Qualora sia necessario sospendere la terapia con Flutiformo® a causa di un sovradosaggio del β-agonista contenuto nel medicinale, si deve prendere in considerazione un'adeguata terapia steroidea sostitutiva. Occorre monitorare i livelli sierici di potassio in quanto può insorgere ipokaliemia e valutare eventualmente una terapia sostitutiva con potassio.

Fluticasone propionato

Un sovradosaggio acuto di fluticasone propionato non costituisce in genere un problema clinico. L'unico effetto dannoso provocato dall'inalazione di una dose elevata di farmaco in un breve periodo di tempo è la soppressione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che generalmente si normalizza nell'arco di alcuni giorni, come documentato dalle misurazioni dei livelli di cortisolo plasmatico. Il trattamento con il corticosteroide inalatorio deve proseguire alla dose raccomandata per garantire il controllo dell'asma.

Sono stati riferiti rari casi di crisi surrenalica acuta. Sono particolarmente a rischio i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 16 anni trattati con dosi elevate di fluticasone propionato (tipicamente ≥ 1.000 microgrammi/die). I sintomi di presentazione possono essere vaghi (anoressia, dolore addominale, calo ponderale, stanchezza, cefalea, nausea, vomito e ipotensione). I sintomi tipici di una crisi surrenalica comprendono una riduzione dello stato di coscienza, ipoglicemia e/o crisi convulsive. L'uso cronico di dosi molto elevate può provocare atrofia della corteccia surrenale con soppressione dell'asse HPA. Può essere necessario monitorare la riserva surrenalica. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, segni Cushingoidi, soppressione surrenalica, ritardo di crescita in bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma (vedere paragrafo 4.4).

Nell'ambito della gestione di un sovradosaggio cronico, in situazioni di stress può essere necessario somministrare corticosteroidi per via orale o sistemica. Tutti i pazienti considerati in sovradosaggio cronico devono essere trattati come se fossero dipendenti dagli steroidi somministrando loro una dose di mantenimento adeguata di un corticosteroide sistemico. Una volta stabilizzati, occorre continuare la terapia con un corticosteroide inalatorio alla dose raccomandata per ottenere il controllo dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Formoterolo e altri medicinali per le malattie ostruttive delle vie respiratorie.

Codice ATC: R03AK07

Meccanismo di azione ed effetti farmacodinamici

Flutiformo® contiene sia fluticasone propionato che formoterolo

fumarato i cui meccanismi d'azione sono descritti separatamente di seguito. Questi farmaci appartengono a due classi differenti (uno è un corticosteroide sintetico, l'altro un agonista selettivo del recettore β2-adrenergico a lunga durata d'azione) e, come per altre combinazioni di corticosteroidi inalatori e agonisti β2-adrenergici a lunga durata d'azione, si osservano effetti additivi in termini di riduzione delle esacerbazioni asmatiche.

Fluticasone propionato - Fluticasone propionato è un glucocorticoide sintetico trifluorurato che, per via inalatoria, esercita una potente azione antinfiammatoria sui polmoni. Fluticasone propionato riduce i sintomi e le esacerbazioni dell'asma ed è associato a un numero inferiore di effetti avversi rispetto ai corticosteroidi sistemici.

Formoterolo fumarato - Formoterolo fumarato è un agonista selettivo del recettore β2-adrenergico a lunga durata d'azione. Se inalato, svolge localmente nei polmoni un'azione broncodilatatoria. L'effetto broncodilatatorio insorge rapidamente, nell'arco di 1-3 minuti e dura almeno 12 ore dopo una dose singola.

Flutiformo® - In studi clinici della durata di 12 settimane condotti su adulti e adolescenti l'aggiunta di formoterolo a fluticasone propionato ha migliorato i sintomi asmatici e la funzionalità polmonare, riducendo le esacerbazioni. L'effetto terapeutico di Flutiformo® è risultato superiore a quello del solo fluticasone propionato. Non esistono dati comparativi a lungo termine su Flutiformo® vs. fluticasone propionato. In uno studio clinico di 8 settimane su Flutiformo® l'effetto del medicinale sulla funzionalità polmonare è stato quantomeno pari a quello della combinazione di fluticasone propionato e formoterolo fumarato somministrati in due differenti inalatori. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine su Flutiformo® vs. fluticasone propionato e formoterolo fumarato. Gli studi clinici con durata fino a 12 mesi, condotti su pazienti adulti e adolescenti, non hanno evidenziato segni di attenuazione degli effetti terapeutici di Flutiformo®. Sono emersi trend dose-risposta per Flutiformo® per gli endpoint basati sui sintomi, con benefici incrementali per le dosi elevate rispetto alle basse più probabili nei pazienti con asma più grave.

Popolazione pediatrica

In uno studio della durata di 12 settimane su pazienti pediatriche, con una fase di estensione di 6 mesi tesa a valutare la sicurezza a lungo termine, 210 bambini nella fascia d'età 4-12 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di Flutiformo® (2 inalazioni di 50/5 microgrammi due volte al giorno) o con un comparatore a combinazione fissa. Durante le 12 settimane dello studio la funzionalità polmonare dei bambini trattati con Flutiformo® è risultata quantomeno identica a quella dei bambini trattati con il comparatore. Dopo lo studio principale era possibile partecipare a una fase di estensione di 6 mesi, completata da 205 pazienti trattati con Flutiformo®, durante la quale il farmaco è risultato sicuro e ben tollerato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fluticasone propionato

Absorbimento - L'assorbimento sistemico di fluticasone propionato assunto per via inalatoria avviene principalmente attraverso i polmoni e mostra una correlazione lineare con la dose nell'intervallo di 500-2.000 microgrammi. L'assorbimento è inizialmente rapido, poi prolungato. Gli studi pubblicati sul dosaggio orale del farmaco approvato vs. non approvato hanno dimostrato che la biodisponibilità assoluta sistemica orale di fluticasone propionato è trascurabile (<1%) per la combinazione di due fattori: un assorbimento incompleto dal tratto gastrointestinale e un esteso metabolismo di primo passaggio.

Distribuzione - Fluticasone propionato assunto per via endovenosa è ampiamente distribuito nell'organismo. La fase iniziale di eliminazione è rapida e coerente con la sua elevata solubilità lipidica e la capacità di legame tissutale. Il volume di distribuzione corrisponde mediamente a 4,2 l/kg.

La percentuale di fluticasone propionato legato alle proteine plasmatiche umane è in media del 91%. Fluticasone propionato presenta un legame debole e reversibile con gli eritrociti e non è legato in misura significativa alla transcortina umana.

Metabolismo - Fluticasone propionato presenta un'elevata clearance totale (media: 1.093 ml/min), di cui la clearance renale rappresenta meno dello 0,02%. Questo tasso molto elevato indica un'ampia clearance epatica. L'unico metabolita circolante rilevato nell'uomo è il derivato acido 17β-carbossilico di fluticasone propionato, formato mediante la via della sottofamiglia dell'isoforma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Rispetto al composto parentale questo metabolita presenta *in vitro* un'affinità inferiore (ca. 1/2.000) per il recettore glucocorticoide del citosol polmonare nell'uomo. Altri metaboliti rilevati *in vitro* da colture cellulari di epatoma umano non sono stati riscontrati nell'uomo.

Eliminazione - L'87-100% di una dose orale viene escreto nelle feci, fino al 75% come composto parentale. È inoltre presente un metabolita maggiore non attivo. Fluticasone propionato somministrato per via endovenosa mostra una cinetica con andamento poliesponenziale e ha un'emivita terminale di circa 7,8 ore. Una percentuale inferiore al 5% di una dose radiomarcata è escreta nelle urine sotto forma di metaboliti, il resto viene

escreto nelle feci come composto parentale e metaboliti.

Formoterolo fumarato

I dati sulla farmacocinetica plasmatica di formoterolo sono stati raccolti su volontari sani in seguito all'inalazione di dosi superiori all'intervallo raccomandato e su pazienti con BPCO in seguito all'inalazione di dosi terapeutiche.

Assorbimento - In volontari sani che hanno inalato una singola dose da 120 microgrammi, formoterolo fumarato è stato assorbito rapidamente nel plasma e ha raggiunto la concentrazione massima di 91,6 pg/ml entro 5 minuti dall'inalazione. In pazienti con BPCO trattati per 12 settimane con formoterolo fumarato alla dose di 12 o 24 mg due volte al giorno sono state osservate concentrazioni plasmatiche in intervalli compresi tra 4,0 e 8,9 pg/ml e 8,0 e 17,3 pg/ml rispettivamente a 10 minuti e a 2 e 6 ore post-inalazione. Studi sull'escrezione urinaria cumulativa di formoterolo e/o dei suoi enantiomeri RR e SS hanno evidenziato un aumento lineare dell'assorbimento correlato alla dose in seguito a inalazione di polvere secca (12-96 microgrammi) o erogazione di formulazioni aerosol (12-96 microgrammi).

Dopo 12 settimane di somministrazione di formoterolo in polvere alla dose di 12 o 24 microgrammi due volte al giorno, l'escrezione urinaria di formoterolo immutato è aumentata del 63-73% in pazienti adulti con asma, del 19-38% in pazienti adulti con BPCO e del 18-84% in pazienti pediatrici.

Questo dato è indicativo di un accumulo modesto e autolimitante di formoterolo nel plasma in seguito a somministrazione ripetuta.

Distribuzione - Formoterolo ha una capacità di legame con le proteine plasmatiche del 61-64% (del 34% prevalentemente con l'albumina). Non si osserva saturazione dei siti di legame nell'intervallo di concentrazione raggiunto con le dosi terapeutiche. Le concentrazioni di formoterolo utilizzate per valutare la capacità di legame con le proteine plasmatiche sono risultate superiori a quelle osservate nel plasma in seguito all'inalazione di una dose singola da 120 microgrammi.

Metabolismo - L'eliminazione di formoterolo avviene principalmente attraverso il metabolismo. La glucuronidazione diretta è la principale via di biotrasformazione, un'altra via è la O-demetilazione seguita da un'ulteriore glucuronidazione. Le vie minori di eliminazione includono la solfoconiugazione e la deformilazione seguita da solfoconiugazione. Isoenzimi multipli catalizzano la glucuronidazione (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 e 2B15) e la O-demetilazione (CYP 2D6, 2C19, 2C9 e 2A6) di formoterolo, pertanto formoterolo presenta un basso potenziale di interazione metabolica con altri farmaci. A concentrazioni terapeutiche rilevanti il farmaco non ha inibito gli isoenzimi del citocromo P450.

Formoterolo presenta un profilo cinetico simile dopo somministrazione singola e ripetuta, il che indica l'assenza di autoinduzione o di inibizione del metabolismo.

Eliminazione - In pazienti asmatici e pazienti con BPCO trattati per 12 settimane con formoterolo fumarato alla dose di 12 o 24 microgrammi due volte al giorno, rispettivamente il 10% e il 7% circa della dose sono stati recuperati nelle urine come formoterolo immutato. Questa percentuale è risultata pari al 6% circa della dose in pazienti pediatrici asmatici che hanno ricevuto più dosi da 12 o 24 microgrammi. Gli enantiomeri RR e SS rappresentano rispettivamente il 40% e il 60% del recupero urinario di formoterolo immutato in seguito alla somministrazione di dosi singole (12-120 microgrammi) a volontari sani e di dosi singole e ripetute a pazienti asmatici. Dopo una singola dose orale di ³H-formoterolo, il 59-62% della dose è stato recuperato nelle urine e il 32-34% nelle feci.

La clearance renale di formoterolo è pari a 150 ml/min. In seguito a inalazione, i dati sul profilo cinetico plasmatico e sulla velocità di escrezione urinaria di formoterolo in volontari sani indicano un'eliminazione bifasica, con emivite terminali pari rispettivamente a 13,9 e 12,3 ore per gli enantiomeri RR e SS. Il picco di escrezione viene raggiunto rapidamente, entro 1,5 ore. Il 6,4 8% circa della dose è stato recuperato nelle urine sotto forma di formoterolo immutato, con gli enantiomeri RR e SS responsabili rispettivamente del 40% e del 60%.

Flutiformo® (combinazione di fluticasone propionato/formoterolo fumarato)

Una serie di studi ha indagato le caratteristiche farmacocinetiche di fluticasone propionato e formoterolo fumarato valutati individualmente rispetto alla loro associazione in Flutiformo®, somministrati sia separatamente che in combinazione.

Questi studi presentano tuttavia un'elevata variabilità inter- e intra-studio. In generale emerge una tendenza che indica che l'esposizione sistemica a fluticasone e formoterolo in combinazione fissa è inferiore a quella dei due componenti individuali somministrati in combinazione.

Non è stata dimostrata l'equivalenza farmacocinetica tra Flutiformo® e i suoi componenti individuali. Non sono disponibili dati comparativi a lungo termine su Flutiformo® vs. fluticasone propionato e formoterolo fumarato (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento

Flutiformo® – fluticasone propionato

In seguito all'inalazione di una singola dose da 250 microgrammi di fluticasone propionato ottenuta da 2 erogazioni di Flutiformo® 125 microgrammi/5 microgrammi in volontari sani è stato osser-

vato un rapido assorbimento plasmatico, con una concentrazione massima media di 32,8 pg/ml entro 45 minuti dall'inalazione. In pazienti asmatici trattati con dosi singole di fluticasone propionato ottenuto dall'inalazione di Flutiformo®, le concentrazioni plasmatiche massime medie di 15,4 pg/ml e di 27,4 pg/L sono state raggiunte rispettivamente entro 20 minuti e 30 minuti dalla somministrazione di 100 microgrammi/10 microgrammi (2 erogazioni di Flutiformo® 50 microgrammi/5 microgrammi) e di 250 microgrammi/10 microgrammi (2 erogazioni di Flutiformo® 125 microgrammi/5 microgrammi).

In studi che hanno valutato la somministrazione di dosi multiple a volontari sani, con dosi di Flutiformo® pari a 100 microgrammi/10 microgrammi, 250 microgrammi/10 microgrammi e 500 microgrammi/20 microgrammi sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche massime medie di fluticasone pari rispettivamente a 21,4, 25,9-34,2 e 178 pg/ml. I dati relativi alle dosi da 100 microgrammi/10 microgrammi e 250 microgrammi/10 microgrammi sono stati generati utilizzando un nebulizzatore privo di distanziatore, quelli relativi alla dose da 500 microgrammi/20 microgrammi sono stati generati utilizzando un nebulizzatore dotato di distanziatore. In volontari sani l'uso di un distanziatore AeroChamber Plus® aumenta la biodisponibilità sistemica media di fluticasone (equivalente all'assorbimento polmonare) del 35% rispetto alla somministrazione di Flutiformo® mediante un dispositivo pMDI privo di distanziatore. In volontari sani l'uso di un distanziatore AeroChamber Plus® diminuisce la biodisponibilità sistemica media di formoterolo del 25% rispetto alla somministrazione di Flutiformo® mediante un dispositivo pMDI privo di distanziatore. Ciò è probabilmente dovuto a una riduzione dell'assorbimento gastrointestinale con l'utilizzo del distanziatore, che compensa il previsto aumento corrispondente nell'assorbimento polmonare.

Flutiformo® – formoterolo fumarato

In seguito alla somministrazione di una dose singola di Flutiformo® a volontari sani, una dose da 20 microgrammi di formoterolo fumarato ottenuta con 2 erogazioni di Flutiformo® 250 microgrammi/10 microgrammi ha prodotto una concentrazione plasmatica massima media di 9,92 pg/ml entro 6 minuti dall'inalazione. Con dosi multiple di 20 microgrammi di formoterolo fumarato ottenuti con 2 erogazioni di Flutiformo® 250 microgrammi/10 microgrammi è stata raggiunta una concentrazione plasmatica massima media di 34,4 pg/ml.

Distribuzione - Non esistono attualmente dati sulla capacità di legame con le proteine plasmatiche specifici per fluticasone propionato o formoterolo fumarato contenuti in Flutiformo®.

Metabolismo - Non esistono attualmente dati sul metabolismo di fluticasone propionato o formoterolo fumarato rispetto all'inalazione di Flutiformo®.

Eliminazione

Fluticasone propionato

Fluticasone propionato assunto con l'inalazione di 2 erogazioni di Flutiformo® 250 microgrammi/10 microgrammi ha un'emivita terminale di circa 14,2 ore.

Formoterolo fumarato

Formoterolo fumarato assunto con l'inalazione di 2 erogazioni di Flutiformo® 250 microgrammi/10 microgrammi ha un'emivita terminale di circa 6,5 ore. Una percentuale inferiore al 2% di una singola dose di formoterolo fumarato inalato con Flutiformo® viene escreta nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità osservata negli studi sugli animali con formoterolo fumarato e fluticasone propionato, somministrati separatamente o in combinazione, consiste principalmente in effetti associati a un'attività farmacologica esagerata. Gli effetti sul sistema cardiovascolare sono correlati alla somministrazione di formoterolo e comprendono iperemia, tachicardia, aritmie e danno miocardico. La co-somministrazione dei due principi attivi non ha provocato né un aumento della tossicità né l'insorgenza di reperti inattesi.

Gli studi sulla riproduzione condotti con Flutiformo® su ratti e conigli hanno confermato i noti effetti embrio-fetali dei due componenti individuali, tra cui ritardo di crescita fetale, ossificazione incompleta, letalità embrionale, palatoschisi, edema e alterazioni scheletriche. Tali effetti sono stati osservati a esposizioni inferiori a quelle attese usando la dose massima clinica raccomandata. Un'esposizione sistemica molto alta a formoterolo ha provocato un certo calo della fertilità in ratti maschi. Test standard in vitro e in vivo condotti individualmente sui due componenti non hanno evidenziato genotossicità.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità della combinazione. Non è emerso un potenziale cancerogeno per fluticasone propionato. In seguito alla somministrazione di formoterolo è stato osservato un lieve aumento nell'incidenza di tumori benigni del tratto riproduttivo nelle femmine di topo e ratto. Tale riscontro è considerato un effetto di classe nei roditori esposti, per periodi protratti, a dosi elevate di β_2 -agonisti e non è indicativo di un rischio potenziale di cancerogenicità nell'uomo. Studi preclinici su HFA 227 non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cromoglicato
Etanolo anidro
Eptalfluoropropano HFA 227

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Validità della confezione aperta: 3 mesi dall'apertura della bustina di alluminio.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Se l'inalatore viene esposto a temperature vicino allo zero, occorre avvisare il paziente che deve lasciarlo a temperatura ambiente per 30 minuti e riattivarlo prima dell'uso (vedere paragrafo 4.2). La bomboletta contiene un liquido pressurizzato. Non esporre a temperature superiori a 50°C. Non forare, rompere o bruciare, anche se apparentemente vuota.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

120 erogazioni per inalatore.

L'erogatore è di colore bianco con un indicatore della dose integrato di colore grigio e un cappuccio di protezione del bocchaglio di colore grigio chiaro.

La sospensione è contenuta in una bomboletta pressurizzata di alluminio sigillata con una valvola dosatrice standard. La bomboletta è inserita in un erogatore pre-dosato dotato di copribocchaglio (entrambi in polipropilene) e un indicatore della dose integrato che segnala il numero di erogazioni (puff) rimanenti. Ogni contenitore eroga 120 dosi.

L'inalatore assemblato è avvolto in un foglio laminato di alluminio all'interno di una scatola in cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare. Per istruzioni dettagliate sull'uso del medicinale vedere paragrafo 4.2 (Posologia e modo di somministrazione).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mundipharma Pharmaceuticals Srl
Via G. Serbelloni, 4 - 20122 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042294013/M

Flutiformo® 50 microgrammi/5 microgrammi

1 inalatore da 120 erogazioni

AIC n. 042294025/M

Flutiformo® 125 microgrammi/5 microgrammi

1 inalatore da 120 erogazioni

AIC n. 042294037/M

Flutiformo® 250 microgrammi/10 microgrammi

1 inalatore da 120 erogazioni

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07/06/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2013

CLASSE A

Dosaggi e prezzo al pubblico

al netto degli sconti obbligatori di legge

Flutiformo® 50 µg / 5 µg 31,35 €

Indicato negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni

Flutiformo® 125 µg / 5 µg 47,66 €

Indicato negli adulti e negli adolescenti al di sopra dei 12 anni

Flutiformo® 250 µg / 10 µg 70,28 €

Indicato SOLO negli adulti, al di sopra dei 18 anni





Direttivo Nazionale SITAB 2011-2014

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

Dott. Fabio Beatrice

Direttore S.C. Otorinolaringoiatria, Osp. S. Giovanni Bosco, Torino. Direttore del Centro per la Cura e la Prevenzione del Tabagismo, ASLTO2.

f.beatrice@tabaccologia.it

TESORIERE, REDATTORE CAPO "TABACCOLOGIA"

Dott. Vincenzo Zagà

Dirigente Presidio di Pneumotisiologia, Coordinatore Centri Antifumo Azienda USL Bologna.

caporedattore@tabaccologia.it

SEGRETARIA

Dott.ssa Francesca Zucchetta

Psicologa, Segreteria SITAB.

segreteria@tabaccologia.it

DIRETTORE RIVISTA "TABACCOLOGIA"

Prof. Giacomo Mangiaracina

Professore a contratto, facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma

direttore@tabaccologia.it

CONSIGLIERI

Prof. Massimo Baraldo

SOS di Tossicologia, Ambulatorio Tabagismo Azienda Ospedaliero-Universitaria.

m.baraldo@tabaccologia.it

Dott.ssa Maria Sofia Cattaruzza

Università degli Studi di Roma Sapienza.

mariasofia.cattaruzza@uniroma1.it

Dott. Fabio Lugoboni

Servizio di Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera di Verona, Scuola di Specialità di Medicina Interna e Psichiatria, Università di Verona.

fabio.lugoboni@ospedaleuniverona.it

Dott.ssa Nolita Pulerà

Responsabile Centro per la Prevenzione e il Trattamento dei Danni indotti dal Fumo, U.O. Pneumologia, Ospedale di Livorno.

n.pulera@tabaccologia.it

SITAB, Società Italiana di Tabaccologia, via G. Scalia 39, 00136 Roma. Tel.: 06-39722649, Fax: 06-233297645, 178-2215662 - CF: 96403700584

E-mail: presidenza@tabaccologia.it - segreteria@tabaccologia.it - ufficioprogetti.sitab@gmail.com

Web site: www.tabaccologia.it

Tabaccologia

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

ORGANO UFFICIALE SITAB SOCIETÀ ITALIANA DI TABACCOLOGIA

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

Direttore Scientifico: Gaetano Maria Fara - Roma
(gaetanomaria.fara@uniroma1.it)

CapoRedattore: Vincenzo Zagà - Bologna
(caporedattore@tabaccologia.it)

Comitato Scientifico-Redazionale: M. Sofia Cattaruzza (Roma), Christian Chiamulera (Verona), Fiammetta Cosci (Firenze), Charilaos Lygidakis (Bologna), Giovanni Pistone (Novara), Biagio Tinghino (Monza).

Comitato scientifico italiano: Massimo Baraldo (Farmacologia, UniUD), Fabio Beatrice (ORL-Torino), Roberto Boffi (Pneumo-oncologia, INT-Milano), Lucio Casali (Pneumologia-Università di Perugia), Mario Del Donno (Benevento), Mario De Palma (Federazione TBC - Italia), Domenico Enea (Ginecologia, Umberto I - Roma), Vincenzo Fogliani (Presidente UIP, Messina), Alessio Gamba (Psicologia Psicoterapia, Neuropsichiatria Infantile, Osp. S. Gerardo, Monza), Paola Gremigni (Psicologia, UniBO), Giovanni Invernizzi (SIMG, Task Force Tabagismo, Milano), Stefania La Grutta (Pediatria, Palermo), Maurizio Laezza (Regione Emilia Romagna, BO), Paola Martucci (Broncologia, Osp. Cardarelli, Napoli), Margherita Neri (Pneumologia, Osp. di Tradate, Varese), Luca Pietrantoni (Scienze dell'Educazione, UniBO), Nolita Pulerà (Livorno), Franco Salvati (Oncologia, FONICAP, Roma), Francesco Schittulli (Lega Italiana per la Lotta contro Tumori, Roma - Italia), Girolamo Sirchia (Università di Milano), Elisabeth Tamang (Dir. Centro di Rif. Prevenzione, Reg. Veneto, VE), Maria Teresa Tenconi (Igienista, UniPV), Riccardo Tominz (Epidemiologia, Trieste), Pasquale Valente (Medico del Lavoro, Reg. Lazio, Roma), Giovanni Viegi (Direttore CNR, Palermo), Pier Giorgio Zuccaro (Direttore OSSFAD, Roma).

Comitato scientifico internazionale: Michael Fiore (University of Wisconsin, Madison-USA), Mariella Debiasi (Riceratrice, Houston, Texas-USA), Kamal Chaouachi (Antropologia e Tabaccologia, Parigi - Francia), Ivana Croghan (Mayo Clinic-Rochester USA), Richard Hurt (Mayo Clinic-Rochester USA), Maria Paz Corvalan (Globalink, Santiago del Cile), Carlo DiClemente (USA), Pascal Diethelm (Oxygene, Svizzera), Jean Francois Etter (Univ. Ginevra Svizzera), Karl Fagerström (Smokers Clinic and Fagerström Consulting - Svezia), M. Rosaria Galanti (Karolinska University Hospital, Stoccolma Svezia), Martin Jarvis (University College, Londra - UK), Jacques Le Houezec (SRNT, Société de Tabacologie, Rennes - Francia), Robert Molimard (Société Française de Tabacologie, Parigi - Francia), Brianna Rego (Antropologia Stanford University, USA) - Stephen Rennard, (Nebraska University, Omaha - USA), Antigona Trofor (Pneumologia e Tabaccologia, Univ. di Iasi-Romania).

Con il Patrocinio:

- Federazione Italiana contro le Malattie Polmonari, Sociali e la Tuberculosis
- Lega Italiana per la lotta contro i Tumori
- FederAsma
- Associazione Pazienti BPCO
- Fondazione ANT Italia
- ALIBERF (Associazione Liberi dal Fumo)

Segreteria di redazione/marketing: tabaccologia@gmail.com

Realizzazione editoriale: Graph-x Studio
www.graph-x.it

Ricerca iconografica: Zagor & Kano

Stampa: Ideostampa - Via del Progresso s.n. 61030 Calcinelli di Saltara (PU)

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. ISSN 1970-1187 (Tabaccologia stampa)
Cod. ISSN 1970-1195 (Tabaccologia Online)

Finito di stampare nel mese di febbraio 2014.

