# Varenicline per smettere di fumare

**Data** 14 settembre 2006
**Categoria** scienze_varie

Varenicline, un bloccante dei recettori della nicotina e agonista parziale, sembra più efficace del placebo e del bupropione per la cessazione del fumo.

In un primo studio sono stati reclutati 1025 fumatori apparentemente sani (almeno 10 sigarette/die). I soggetti avevano un'età compresa tra 18 e 75 anni e nell'anno precedente avevano smesso di fumare per meno di 3 mesi. I pazienti sono stati randomizzati a varenicline titolata a 1 mgx2/die (n = 352), bupropione SR titolato a 150 mgx2/die (n = 329) oppure placebo (n = 344). La durata del trattamento è stata di 12 settimane, con un follow-up successivo di 40 settimane in cui non veniva assunto alcun farmaco. A tutti i pazienti veniva somministrato anche un breve counseling.
L'end-point primario era l'astensione dal fumo dalla 9° alla 12° settimana (confermata con la misurazione del monossido di carbonio esalato). End-point secondari erano l'astensione dalla 9° alla 24° settimana e dalla 9° alla 54° settimana.
L'end-point primario si verificò nel 44% del gruppo varenicline vs il 17,7% del gruppo placebo (OR 3,85; IC95% 2,70-5,50;
p < 0,001) e il 29,5% del bupropione (OR 1,93; IC95% 1,40-2,68). Anche il bupropione si dimostrò più efficace del placebo (OR 2,00; IC95% 1,38-2,89; p < 0,001).
L'astinenza dalla 9° alla 52° settimana fu del 21,9% nel gruppo varenicline, del 16,1% del gruppo bupropione (differenza non significativa) e dell'8,4% per il placebo (differenza significativa).
Varenicline si è dimostrata in generale ben tollerata con una percentuale di sospensione del trattamento simile al placebo. Gli effetti collaterali più comuni furono la nausea con varenicline (28,1%) e l'insonnia con il buproprione (21,9%).
Gli autori concludono che varenicline è più effice del placebo nel facilitare l'astensione dal fumo fino alla 54° settimana e più efficace del bupropione alla 12° e alla 24° settimana.
In un secondo studio , dal disegno analogo, sono stati reclutati 1027 fumatori, trattati sempre per 12 settimane con varenicline, bupropione o placebo e successivo follow-up fino alla 52° settimana; lo studio venne completato dal 65% dei partecipanti. L'end-point primario anche in questo caso era l'astinenza dal fumo nelle ultime 4 settimane di trattamento (dalla 9° alla 12°): 43,9% nel gruppo varenicline, 17,6% nel gruppo placebo ( p < 0,001) e 29,8% nel gruppo bupropione (p < 0,001). L'astensione dal fumo nel periodo 9°-52° settimana si ebbe nel 23% del gruppo varenicline, nel 10,3% del gruppo placebo (p < 0,001) e nel 14,6% del gruppo bupropione (p = 0,004). Il trattamento venne sospeso nel 10,5% del gruppo varenicline, nel 12,6% del gruppo bupropione e nel 7,3% del gruppo placebo. In questo caso varenicline si è dimostrata dunque più efficace del bupropione non solo nel breve ma anche nel lungo termine.
Infine in un terzo studio sono stati arruolati 1927 fumatori trattati per 12 settimane in aperto con varenicline. I partecipanti che avevano smesso di fumare e che non usarono terapia nicotinica nell'ultima settimana (n = 1210, pari al 62,8%) vennero randomizzati a placebo o varenicline per ulteriori 12 settimane. L'astensione dal fumo nel periodo 13°-24° settimana fu del 70,5% nel gruppo varenicline e del 49,6% nel gruppo placebo (p < 0,001) mentre nel periodo 13°-52° settimana fu del 43,6% nel gruppo varenicline e del 36,9% nel gruppo placebo (p = 0,02)

Fonte:
1. Gonzales D et al. the Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alfa4 beta2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. A Randomized Controlled Trial
JAMA. 2006 Jul 5; 296:47-55.
2. Jorenby DE et al. for the Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of Varenicline, an alfa4 beta2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation . A Randomized Controlled Trial
JAMA. 2006 Jul 5; 296:56-63.
3. Tonstad S et al. for the Varenicline Phase 3 Study Group.Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation
A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2006 Jul 5; 296:64-71.

**Commento di Renato Rossi**

L'abitudine al fumo provoca numerosi e noti danni alla salute, quindi qualsiasi terapia che sia in grado di aiutare i pazienti a smettere è la benvenuta. La partecipazione a brevi corsi di counseling può essere di aiuto a chi abbia intenzione di abbandonare le sigarette ma spesso è necessario ricorrere a supporti di tipo farmacologico (nicotina, bupropione,nortriptilina).
Purtroppo è esperienza comune, confermata tra l'altro da vari studi, che si riesce ad ottenere una cessazione dal fumo in una discreta percentuale di pazienti nel breve periodo ma a lungo termine molti soggetti tendono a riprendere l'abitudine tabagica. Si calcola che solo il 10% dei pazienti che tenta di smettere mantenga a lungo l'astinenza.
La nicotina è disponibile in varie formulazioni (gomme da masticare, spray nasali, cerotti, pastiglie), si usa di solito per tre mesi e poi se ne consiglia la sospensione graduale; generalmente è ben tollerata mentre le controindicazioni sono

poche (malattie cardiache acute, gravidanza).
Il bupropione, un antidepressivo, ha un'efficacia simile alla nicotina ed è controindicato nei soggetti con storia di epilessia o convulsioni, in gravidanza e nella grave cirrosi epatica; non deve essere associato ad altri antidepressivi, ad antimalarici, antipsicotici, chinolonici o teofillinici (tutti farmaci che possono ridurre la soglia convulsiva). La dose inziale è di 150 mg/die per 6 giorni, poi si passa a 150mgx2/die. Il trattamento dura in genere per 8 settimane.
Non vi sono evidenze decisive che l'associazione bupropione/nicotina aumenti la percentuale di soggetti che smettono di fumare mentre può accentuarsi il rischio di ipertensione e insonnia, per cui la si può prevedere solo nei fumatori "pesanti".
La nortriptilina è un altro antidepressivo che sembra avere un'efficacia simile al bupropione ed alla nicotina.
Varenicline è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli agonisti parziali del recettore nicotinico alfa4 beta2. Il farmaco agisce bloccando i recettori della nicotina ma nello stesso tempo permette la liberazione di dosi sufficienti di noradrenalina da ridurre il craving.
Dagli studi in fase 3 recensiti in questa pillola risulta più effice del placebo sia a breve che a lungo termine nell'ottenere la cessazione dal fumo, mentre l'efficacia rispetto a buropione sembra assodata nel breve periodo  mentre a lungo termine sembra meno evidente.
Alcuni editorialisti, commentando questi dati, fanno notare che il nuovo farmaco appare promettente ma che comunque non è una "pallottola magica"  . In effeti bisogna notare che la percentuale di soggetti che risponde al trattamento non è ancora soddisfacente: a breve termine più della metà continua a fumare mentre nel lungo periodo molti di quelli che avevano smesso riprendono e solo un paziente su 5 trattati continua l'astensione. Insomma la strada contro il fumo è ancora in salita e per il momento è illusorio pensare che la via farmacologica sia l'unica risposta . Più importante allora appare l'opera di prevenzione, che non può prescindere da una puntuale educazione sanitaria nei giovani che sottolinei come certi modelli comportamentali siano estremamente dannosi per la salute.

Bibliografia
1. Klesges RC et al. Varenicline for Smoking Cessation: Definite Promise, But No Panacea
JAMA. 2006 Jul 5;296:94-95.