

Anno 20
Numero 1 - 2025

MM

Medicina Multidisciplinare

Documento di consenso sull'impiego di citisina nel trattamento del disturbo da uso di tabacco

*a cura di Fabio Beatrice, Augusto Consoli,
Francesco Fedele, Claudio Leonardi,
Fabio Lugoboni, Marco Riglietta,
Alessandro Rossi, Francesco Salamone,
Lorenzo Somaini, Lucia Spicuzza,
Umberto Tirelli, Vincenzo Verardi,*

Registrazione del Tribunale di Milano

n. 812 del 24/10/2005

Direzione, redazione e amministrazione

Viale Brianza, 22 - 20127 Milano

Progetto grafico

InfoDyn™ srl

Coordinamento editoriale

InfoDyn - Milano

Tel. +39 02 89693750

Fax +39 02 201176

info@medicinamultidisciplinare.it

Stampa

Grafismi

Sito Internet

www.medicinamultidisciplinare.it

Editore

InfoDyn™ srl. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Norme per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

Norme generali

Il contenuto del testo va redatto utilizzando un programma di videoscrittura e salvato con estensione .doc o .txt. Il testo, compresa la bibliografia, eventuali illustrazioni (tabelle, grafici, figure) nel numero che l'Autore ritiene necessario va inviato in un file ad alta risoluzione (con le illustrazioni salvate in formato pdf, jpg o eps). L'articolo deve essere composto in lingua italiana e strutturato come segue: 1. Titolo, 2. Nomi per esteso degli autori e istituto di appartenenza, indirizzo e recapito telefonico dell'Autore cui è destinata la corrispondenza 3. Bibliografia essenziale. Il materiale da pubblicare va indirizzato a: Medicina Multidisciplinare c/o InfoDyn Viale Brianza, 22 20127 Milano.

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Autori

Fabio Beatrice

*Primario emerito di Otorinolaringoiatria ASL Città di Torino.
Direttore Scientifico di MOHRE*

Augusto Consoli

Presidente SITD

Francesco Fedele

*Emerito di Cardiologia "La Sapienza"
Presidente INRC*

Claudio Leonardi

Presidente SIPaD

Fabio Lugoboni

*Direttore Medicina delle Dipendenze AOUI Verona.
Membro del Consiglio Direttivo SITD.
Vicepresidente ISSUP Italy*

Marco Riglietta

*Direttore Struttura Complessa Dipendenze di Bergamo.
Vicepresidente Vicario FeDerSerD*

Alessandro Rossi

Presidente SIMMG

Francesco Salamone

Membro SIMMG Area Fragilità

Lorenzo Somaini

*Direttore del Dipartimento Interaziendale Strutturale Transmurale di Patologia delle Dipendenze (ASL BI, ASL NO, ASL VC, ASL VCO).
Presidente del Comitato Scientifico SIPaD*

Lucia Spicuzza

*Prof. Associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Università degli Studi di Catania - CoEHAR*

Umberto Tirelli

*Direttore Scientifico e Sanitario Clinica TIRELLI MEDICAL
Professore ac Università degli Studi di Pavia.
Past Primario Oncologo Istituto Nazionale Tumori di Aviano (PN)*

Vincenzo Verardi

Responsabile UOS SerD carcere e del servizio antitabagico di Taranto

Documento di consenso sull'impiego di citisina nel trattamento del disturbo da uso di tabacco

Sommario

Autori	3
1. Introduzione	4
2. Contesto	4
3. Obiettivi del Documento di Consenso	4
4. Ruolo della Sanità Pubblica	5
5. Profilo Farmacologico	6
6. Il punto di vista degli specialisti	7
6.1 Cardiologia	7
6.2 Medicina delle Dipendenze	8
6.3 Medicina Generale	8
6.4 Oncologia	9
6.5 Otorinolaringoiatria	9
6.6 Pneumologia	9
6.7 Psichiatria	10
7. Posologia Raccomandata	12
8. Indicazioni Cliniche	12
9. Controindicazioni e Precauzioni	12
10. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari	12
11. Sovradosaggio	13
12. Misurazione dei Risultati della Terapia	13
13. Conclusioni del Panel di Esperti (PdE)	13
14. Prospettive future e ricerca	14
15. Conflitto di interessi	14
16. Bibliografia	15
17. Ulteriore Bibliografia	15
APPENDICI	16
<i>Appendice 1</i>	
Tabella Posologica della Citisina	16
<i>Appendice 2</i>	
Caratteristiche e modalità di impiego di citisina	16
<i>Appendice 3</i>	
Percorso Clinico Consigliato per l'Uso della Citisina	17
<i>Appendice 4</i>	
Test di Fagerström (FTND)	18
Lista degli Acronimi	18

1 Introduzione

Il tabagismo rappresenta ancora oggi la principale causa di morbilità e mortalità prevenibile in tutto il mondo, e impone un onere significativo sia sulla salute individuale che sui sistemi sanitari pubblici⁽¹⁾. La comprensione moderna del tabagismo non lo definisce più come una semplice abitudine, ma come “disturbo da uso di tabacco” (DUT)⁽²⁾, una patologia cronica e complessa che trova le sue radici in un'intricata rete di fattori biologici, psicologici e ambientali.

La natura cronica e la notevole difficoltà di interruzione del consumo di

tabacco sono evidenziate dal fatto che, se non adeguatamente trattato, il successo dei tentativi di disassuefazione effettuati si aggira intorno al 20%.

Secondo la definizione del DSM5, il disturbo da uso di tabacco (DUT) è un pattern problematico di consumo di prodotti a base di tabacco come sigarette, sigari, pipe, HTP (Heated Tobacco Products), sigaretta elettronica (e-cig) e sacchetti di nicotina (nicotine pouches), che provoca un disagio o una compromissione clinicamente significativa⁽²⁾.

Fumare tabacco ha effetti dannosi sulla

salute ed è un importante fattore di rischio per varie malattie, tra cui le neoplasie (polmonari, del cavo orale, esofagee, vescicali etc.), malattie cardiocircolatorie, respiratorie e metaboliche.

Pertanto, è importante porre in atto tutte le azioni utili a prevenire da un lato l'iniziazione al fumo di tabacco e/o ritardare l'età di inizio e dall'altro a favorire il prima possibile l'accesso dei fumatori al trattamento e, in particolare, ai centri specializzati per il trattamento del tabagismo (CTT) al fine di prevenire/ridurre i danni fumo-correlati.

2 Contesto

Il DUT è responsabile di oltre 90.000 morti ogni anno in Italia e i costi sanitari correlati al fumo, tra spesa pubblica e perdita di produttività, superano i 26 miliardi di euro l'anno. Il DUT,

inoltre, rappresenta una delle principali cause prevenibili di morte e disabilità a livello globale. Nonostante le strategie di prevenzione e i trattamenti ad oggi disponibili, la cessazione del fumo

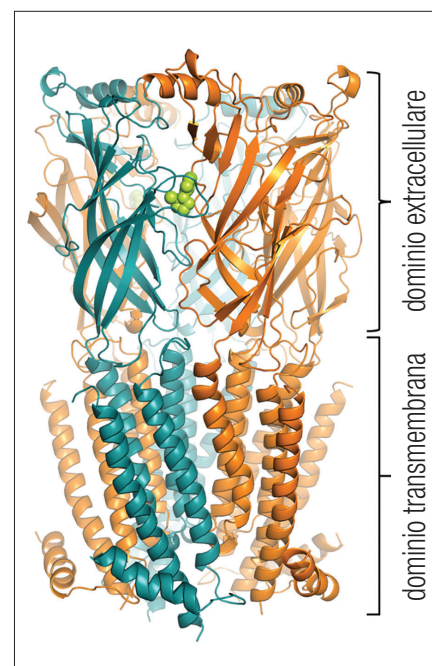
rimane una sfida clinica e di sanità pubblica. Aumentare l'accesso ai trattamenti efficaci per il DUT è una misura ad elevato impatto di costo-efficacia, oltre che preventiva e strategica.

3 Obiettivi del Documento di Consenso

La Consensus di esperti intende fornire una sintesi delle evidenze scientifiche attualmente disponibili sull'efficacia e la sicurezza della citisina, un alcaloide vegetale con attività agonista parziale sui recettori nicotinici $\alpha 4\beta 2$, nel trattamento del DUT e proporre delle raccomandazioni e delle indicazioni per il suo utilizzo clinico.

OBIETTIVI SPECIFICI SONO:

- *fornire raccomandazioni sull'utilizzo della citisina nei programmi di cessazione del fumo;*
- *fornire indicazioni ai professionisti sanitari sull'impiego della citisina nel trattamento del DUT;*
- *migliorare l'integrazione dell'utilizzo della citisina nei protocolli terapeutici nazionali e regionali.*



4 Ruolo della Sanità Pubblica

L'introduzione sistematica della citisina all'interno dei protocolli dei percorsi di cessazione del fumo può:

- migliorare l'efficacia dei percorsi di trattamento del DUT;
- facilitare l'accessibilità e l'equità del trattamento del DUT;
- generare un risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale in termini di costo/efficacia.

La Sanità Pubblica riveste un ruolo centrale negli interventi finalizzati alla cessazione del fumo di tabacco. All'interno di tali interventi, hanno particolare rilievo la promozione e l'implementazione dell'utilizzo della citisina come strumento efficace per il trattamento del DUT, soprattutto nei contesti caratterizzati da un'alta prevalenza di consumo di tabacco.

Emergono, pertanto, alcuni aspetti generali che questo Documento di Consenso riconosce come premessa essenziale:

a) È importante sottolineare che nel 2024 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha inserito la citisina nelle prime linee guida per la disassuefazione da tabacco⁽³⁾.

A questo documento ne è seguito un altro nel 2025, nel quale la citisina viene inserita, nell'elenco dei farmaci essenziali. Questa inclusione dà legittimazione all'utilizzo del farmaco a livello globale sottolineando che la citisina rappresenta un'opzione ben validata dalle evidenze scientifiche per il trattamento del DUT e supporta gli enti regolatori a introdurla nei prontuari nazionali⁽³⁾.

b) La citisina, per la sua comprovata efficacia, profilo di sicurezza ed elevato rapporto costo/beneficio, rappresenta un farmaco particolarmente adatto ad essere integrato nei percorsi per il trattamento del DUT.

L'assenza di comprovate interazioni farmacologiche note la rende un farmaco particolarmente raccomandabile nei pazienti con patologie croniche e in terapia polifarmacologica, sia in setting ambulatoriali che durante i ricoveri ospedalieri. Per tali ragioni, i servizi pubblici specialistici di competenza, compresi i CTT, i medici di medicina generale (MMG) e i medici ospedalieri, dovrebbero essere attivamente coinvolti e formati sui percorsi di trattamento del DUT.

c) Grazie al suo costo contenuto, la citisina costituisce un'interessante opportunità strategica per favorire l'equità di accesso al trattamento del DUT, soprattutto in contesti socio-economici svantaggiati.

d) Al fine di ridurre i danni fumo-correlati, risulta fondamentale avere un'adeguata formazione dei professionisti sanitari sull'importanza della cessazione del fumo, sul corretto impiego della citisina all'interno dei percorsi di trattamento del DUT e sul supporto motivazionale da fornire ai pazienti affetti da DUT.

e) La promozione dell'impiego di citisina dovrebbe rientrare nelle campagne di comunicazione pubblica per la prevenzione dei danni fumo-correlati.

f) È auspicabile sostenere e attivare ricerche e raccolte dati, che includano gli indicatori di adesione al trattamento e i tassi di cessazione a breve e lungo termine. Questi dati sono fondamentali per guidare le decisioni di policy e le valutazioni economiche e cliniche a seguito dell'uso della citisina.

g) Il trattamento farmacologico e il supporto motivazionale e/o cognitivo-comportamentale hanno dimo-

strato di incrementare i tassi di cessazione del fumo. Precedentemente all'avvio del trattamento, o nel corso dello stesso, è utile affiancare interventi di tale carattere utilizzando lo schema delle 5 R (Relevance, Risk, Rewards, Roadblocks, Repetition)⁽⁴⁾

a. **Rilevanza (Relevance):** il paziente va incoraggiato a indicare, in maniera specifica, perché lo smettere di fumare per lui potrebbe essere importante. Le informazioni motivazionali hanno il massimo impatto se sono rilevanti per la salute fisica, per la famiglia e/o per la sua situazione sociale (ad es. avere dei bambini in casa); inoltre, si deve valutare la compresenza di preoccupazioni inerenti alla salute, all'età, al sesso o altre importanti caratteristiche del soggetto (es. precedenti esperienze di cessazione, barriere personali alla cessazione).

b. **Rischi (Risk):** Il medico chiede al paziente di identificare conseguenze personali negative dell'uso di tabacco e di mettere in evidenza quelle più importanti.

Esempi di rischi possono essere:

i. **Acuti:** respiro affannoso, esacerbazione dell'asma, danni durante la gravidanza, impotenza, infertilità e aumento dei livelli sierici di monossido di carbonio (e sue relative conseguenze).

ii. **A lungo termine:** infarto del miocardio, ictus, tumore ai polmoni, alla laringe, al cavo orale, alla faringe, all'esofago, al pancreas e alla vescica; patologie ostruttive croniche dei polmoni (bronchite cronica ed enfisema), disabilità a lungo termine.

iii. Ambientali: aumento del rischio di tumore al polmone e di cardiopatie nel partner; maggior possibilità di avere figli che fumano; asma, disturbi dell'orecchio medio e infezioni respiratorie ricorrenti durante l'infanzia nei figli di fumatori.

c. Gratificazioni (Rewards): Il medico chiede al paziente di identificare

i possibili benefici della cessazione dell'uso di tabacco. Ad esempio, miglioramento della salute, miglioramento delle sensazioni olfattive, miglioramento della performance sessuale, risparmio di denaro, riduzione delle rughe e dell'invecchiamento della pelle.

d. Ostacoli (Roadblocks): è importante evidenziare eventuali ostacoli o impedimenti a smettere come

ad es. la paura di ingrassare o di essere più nervosi, ansiosi, etc.

e. Ripetizione (Repetition): ripetere l'intervento motivazionale a ogni visita clinica. Questo rinforza il messaggio precedente e può aiutare a motivare i pazienti che in precedenza hanno fallito, dato che la maggior parte delle persone fa più tentativi prima di smettere con successo.

5 Profilo Farmacologico

La citisina è un alcaloide naturale che si trova in alcune piante appartenenti alla famiglia delle Leguminose, come il *Cytisus laburnum*, noto anche come "maggiociondolo". La citisina, come la nicotina, agisce sui recettori nicotinici del sistema nervoso centrale (SNC), ma con caratteristiche chimiche e farmacologiche che la rendono unica.

Meccanismo di azione

- La citisina è un agonista parziale dei recettori nicotinici $\alpha 4\beta 2$ del SNC. È in grado di attenuare i sintomi astinenziali della nicotina e di ridurre il rinforzo positivo indotto dalla nicotina dal momento che i recettori nicotinici sono coinvolti nella trasmissione dopaminergica.
- La citisina, in virtù della sua maggiore affinità recettoriale, è in grado, inoltre, di bloccare gli effetti della nicotina, riducendo il piacere associato al fumo e aumentando la probabilità di smettere di fumare.

Assorbimento, distribuzione e metabolismo

- La citisina viene somministrata per via orale, sotto forma di compresse ed è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. Ha una biodisponibilità di circa 42% della dose

somministrata. Una volta nel flusso sanguigno, la citisina si distribuisce ampiamente nel SNC con un valore di circa il 30% della concentrazione plasmatica.

- La citisina viene metabolizzata principalmente a livello epatico attraverso il sistema enzimatico del citocromo P450, ma la maggior parte (circa 64%) viene eliminata in forma immodificata dall'emuntorio renale.
- La sua emivita è di circa 4-6 ore e necessita, pertanto, di somministrazioni plurime e ravvicinate per raggiungere una stabile concentrazione plasmatica e quindi produrre gli effetti terapeutici.

Effetti farmacologici

- La citisina è risultata efficace nel trattamento del DUT con un'efficacia doppia rispetto al placebo.
- La citisina è in grado di ridurre i sintomi di astinenza e il desiderio di fumare, migliorando anche le oscillazioni del tono dell'umore tipiche del fumatore.
- La citisina, agendo sui recettori nicotinici che modulano il tono dopaminergico, è in grado di modulare il tono dell'umore e di ridurre tutti i sintomi che si presentano nelle fasi di astinenza da nicotina (irritabilità,

disforia, insonnia, ansia) e che rappresentano i principali driver di ricaduta.

Effetti collaterali

- La citisina è generalmente ben tollerata, ma può causare effetti collaterali generalmente lievi e temporanei. Alcuni degli effetti collaterali comuni includono: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, mal di stomaco, cefalea, insonnia o sonnolenza, secchezza della bocca, vertigini o sensazione di stordimento.
- Gli effetti collaterali gravi sono rari. Sono molto rari anche gli effetti documentati di allergia al prodotto.

Interazioni farmacologiche

- Le interazioni farmacologiche della citisina potrebbero riguardare:
- Farmaci attivi sul SNC e in particolare quelli ad azione dopaminergica e/o serotoninergica.
- Farmaci utilizzati per il DUT, come la terapia sostitutiva con nicotina, poiché quest'ultima potrebbe amplificare o ridurre gli effetti della citisina.
- Farmaci attivi sul sistema cardiocircolatorio.

Sicurezza e tollerabilità

- La citisina è generalmente ben tollerata, con un buon profilo di sicurezza

anche nell'impiego a lungo termine. La segnalazione di assunzioni incongrue accidentali, molto superiori alle

dosi massime consentite, indica che non si sono rilevati significativi effetti collaterali anche dopo l'assunzione

di incongrue quantità di citisina di molto superiori alle dosi massime consentite.⁽⁵⁾

6 Il punto di vista degli specialisti

Lo spostamento dell'attenzione dei diversi specialisti dalla gestione clinica esclusiva delle malattie di propria competenza verso la promozione della salute in generale, rappresenta un percorso che riguarda tutte le specialità mediche nelle quali il DUT costituisce un elemento di rischio trasversale.

6.1 Cardiologia

Il fumo di tabacco è in grado di produrre diverse alterazioni a carico dell'apparato cardiocircolatorio. Per meglio chiarire gli effetti dannosi del fumo sull'apparato cardiovascolare dobbiamo distinguere tra le azioni prodotte dalla nicotina e le azioni provocate dalla combustione del tabacco, in particolar modo gli effetti dell'ossido di carbonio. Per quanto riguarda l'azione della nicotina, il bersaglio principale è il recettore nicotinico presente sia nel sistema nervoso centrale sia in quello periferico e nei muscoli.

L'azione sul cuore è legata alla stimolazione dei gangli simpatici e della porzione midollare del surrene che aumenta la secrezione di adrenalina e noradrenalina. Pertanto, il sistema cardiovascolare risponde alla nicotina con un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. A ciò occorre aggiungere l'azione diretta della nicotina sulle cellule muscolari delle pareti dei vasi sanguigni che induce vasocostrizione.

La nicotina, in modo indiretto, è anche in grado di determinare un quadro di dislipidemia con aumento di LDL e riduzione delle HDL, che rappresenta un ulteriore fattore di rischio per eventi cardiovascolari.

Per quanto riguarda il monossido di

carbonio (CO), il danno cardiaco risulta essere una conseguenza dell'ipossia miocardica secondaria alla formazione di carbossiemoglobina.

Non bisogna dimenticare che l'azione diretta del CO sul cuore è mediata da una parziale, e reversibile, inibizione della respirazione mitocondriale sia da un meccanismo di stress ossidativo. Il danno provocato dallo stress ossidativo influisce in maniera negativa sulla funzione endoteliale vasale e induce uno stato protrombotico.

Per queste ragioni, il fumo di sigaretta è in grado di:

- Accelerare o creare le condizioni per l'insorgenza di aterosclerosi;
- Destabilizzare le placche coronariche;
- Provocare eventi cardio-cerebrovascolari acuti come infarti e ictus fino alla morte improvvisa.

L'ospedalizzazione per un evento cardiaco rappresenta un evento cruciale che può aumentare la sensibilizzazione per i fumatori sui rischi e le conseguenze del fumo, e costituisce un importante fattore di motivazione per l'adesione a un percorso di disassuefazione in ambiente ospedaliero.

Per quanto riguarda gli aspetti sulla sicurezza nell'uso di citisina, un recente studio condotto su un campione di pazienti ospedalizzati nel reparto di cardiologia dell'Università di Verona, ha valutato la sicurezza in pazienti ricoverati per malattie cardiovascolari⁽⁶⁾. Le conclusioni principali di tale studio riportano:

- Eventi avversi lievi-moderati nel 25% dei partecipanti: insonnia,

nausea, disturbi del sonno, cefalea, gastrite, diarrea.

- Assenza di aumento di eventi cardiovascolari nel gruppo di trattamento.

In linea con tali osservazioni sono i risultati di uno studio condotto su pazienti affetti da malattia coronarica che consumavano >10 sigarette/die che aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza clinica dell'impiego di citisina su tali pazienti. Le conclusioni dello studio hanno confermato l'efficacia clinica del trattamento con citisina nel DUT (69,7% di successo nel gruppo trattato vs il 36,9% del gruppo non trattato) e l'assenza di differenze significative nella comparsa di effetti avversi tra i pazienti trattati con citisina rispetto al gruppo di controllo⁽⁷⁾.

In definitiva, la citisina appare relativamente sicura in pazienti con malattia cardiovascolare controllata farmacologicamente. Gli studi più recenti non riportano un aumento significativo di eventi cardiovascolari nelle coorti studiate.

Tuttavia, dal momento che il farmaco agisce come agonista parziale dei recettori nicotinici, esistono effetti collaterali come tachicardia, possibile aumento della pressione e alterazioni della frequenza cardiaca che, nel paziente cardiopatico, possono avere maggior rilevanza. È pertanto importante valutare il trattamento con citisina caso per caso nei pazienti affetti da malattie cardiovascolari, con particolare attenzione al quadro di stabilità della malattia cardiocircolatoria, al tipo di aritmia eventualmente presente e al concomitante uso di altri farmaci e/o condizioni cliniche associate.

6.2 Medicina delle Dipendenze

La diagnosi di DUT si basa attualmente su modelli definiti, fondati su un rapporto articolato e complesso tra persona e fumo. Il grado di complessità si individua nelle molte variabili: la sostanza; l'individuo; il comportamento; l'ambiente sociale e il contesto culturale. Gli studi sulla neurobiologia e sul neuroadattamento tabacco-correlati hanno permesso di comprendere la fisiopatologia sul piano somatico e mentale, identificandola come patologia ad andamento cronico-recidivante. La nicotina è la principale molecola psicoattiva presente nel tabacco e il suo effetto si manifesta a livello del SNC entro pochi secondi dall'inalazione. Una volta assorbita, raggiunge il sistema nervoso centrale e si lega selettivamente ai recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChRs)⁽⁸⁾.

L'attivazione di tali recettori porta alla creazione di nuove connessioni sinaptiche e quindi alla formazione di nuovi circuiti neuronali, grazie ai quali viene provocato il rilascio di dopamina e altri neurotrasmettitori a livello di varie aree cerebrali. Queste stimolazioni producono piacere, eccitazione e modulazione dell'umore⁽⁹⁾.

L'interazione della nicotina con i nAChRs attiva il sistema dopaminergico mesolimbico, in particolare nelle aree cerebrali associate al piacere e alla ricompensa, come il nucleo accumbens e l'area tegmentale ventrale. Il conseguente rilascio di dopamina genera una sensazione di gratificazione, creando un potente rinforzo positivo che spinge all'uso continuativo e compulsivo.

La dipendenza è ulteriormente rafforzata dall'azione della nicotina di inibire gli enzimi monoamino ossidasi (MAO-A e MAO-B), che sono responsabili della degradazione della dopamina e di altri neurotrasmettitori. L'inibizione di questi enzimi mantiene elevate le concentrazioni dei neurotrasmettitori nello

spazio sinaptico, consolidando il ciclo della dipendenza⁽¹⁰⁾.

I meccanismi che sostengono il tabagismo vanno oltre il solo rinforzo positivo. La nicotina agisce anche come sostanza "nootropica", migliorando la performance cognitiva, la memoria e l'attenzione. Questa proprietà può fungere da rinforzo positivo secondario, in particolare in individui con deficit cognitivi preesistenti. Al contempo, il mantenimento della dipendenza è fortemente legato al rinforzo negativo, ovvero l'alleviamento dei fastidiosi sintomi dell'astinenza che si manifestano quando l'uso cessa. Questi sintomi includono irritabilità, ansia, umore depresso, difficoltà di concentrazione, disturbi del sonno e un aumento dell'appetito.

Il "craving", l'intenso desiderio di fumare, è una risultante complessa di fattori emotivi, cognitivi e fisici che spingono l'individuo a riprendere l'uso per ritrovare sollievo e/o per ricercare il piacere. Nell'ambito della valutazione diagnostica del paziente fumatore, oltre alla visita medica comprensiva di un'accurata raccolta anamnestica e di un esame obiettivo completo, è considerata buona prassi l'impiego di strumenti psicodiagnostici e test standardizzati volti a quantificare la dipendenza da nicotina, il livello di craving e la motivazione al cambiamento comportamentale. Tra i principali strumenti di valutazione presso i servizi specialistici si annoverano:

- Test di Fagerström, che consente di stimare il grado di dipendenza fisica da nicotina, fornendo un'indicazione della severità del disturbo⁽¹¹⁾.
- VAS (Visual Analogic Scale), impiegata per la misurazione soggettiva dell'intensità del craving nei confronti della nicotina.
- Test di Mondor, utile per valutare la determinazione e la motivazione del paziente a intraprendere e mantene-

re un percorso terapeutico di disassuefazione dal fumo.

Particolarmente significativa è la misurazione della concentrazione di monossido di carbonio (CO) nell'aria espirata, parametro che permette di monitorare nel tempo i progressi terapeutici e di oggettivare la riduzione dell'esposizione al fumo di sigaretta. Il confronto dei valori ottenuti nelle visite di follow-up consente di rafforzare la consapevolezza del paziente circa i benefici derivanti dall'astensione dal fumo. Inoltre, potrebbe essere importante il monitoraggio della cotinina, il metabolita principale della nicotina, su campioni plasmatici o urinari in quei pazienti che assumono nicotina con dispositivi non a combustione (HTP, e-cig).

6.3 Medicina Generale

Il Medico di Medicina Generale (MMG) ha un ruolo chiave nell'impiego della citisina come supporto alla cessazione del fumo.

Infatti, il MMG è in genere il primo sanitario a registrare sistematicamente lo status tabagico del paziente nella sua cartella clinica, è il primo a porre domande routinarie sull'abitudine al fumo a ogni visita e, infine, è quello che più spesso ha la possibilità di informare i propri pazienti sui rischi legati al fumo e sui benefici della cessazione.

La valutazione del paziente fumatore consiste nel quantificare il consumo (sigarette/die, anni di fumo, etc.); valutare il grado di dipendenza, ad esempio, attraverso l'utilizzazione del test di Fagerström; indagare e misurare l'eventuale motivazione al cambiamento, ad esempio, attraverso l'uso della Scala di Prochaska e Di Clemente e, infine, diagnosticare e curare le eventuali comorbidità fumo-correlate.

Il MMG può, inoltre, attuare un immediato counseling motivazionale, ad esempio attraverso l'applicazione del modello delle 3 A:

- Ask: chiedere sistematicamente sul fumo.
- Assist: assistere con terapie farmacologiche e supporto.
- Arrange: programmare i follow-up.

Gli interventi terapeutici possono essere rappresentati dall'attuazione di una terapia sostitutiva nicotinic (cerotti, gomme, spray); dalla prescrizione di farmaci quali il bupropione ed ora della citisina secondo un preciso schema posologico, e/o dall'applicazione di un supporto comportamentale che implichi: l'identificazione di trigger, tecniche di coping e gestione dello stress e il coinvolgimento della famiglia.

È importante attivare anche i contatti con il più vicino centro antifumo, con gli psicologi di comunità, con la rete ospedaliera e i suoi specialisti per la cura delle eventuali comorbidità. In caso di ricovero ospedaliero, durante la compilazione della scheda anamnestica da parte del MMG è auspicabile che venga indicata l'eventuale condizione di DUT, così da avviare un percorso di cessazione del fumo.

In questo caso, la citisina può rappresentare il farmaco ideale in quanto la sua rapidità d'azione permette di applicare protocolli che non richiedono una titolazione, come invece avviene per la vareniclina o il bupropione⁽¹²⁾.

6.4 Oncologia

La combustione di tabacco è implicata nell'eziopatogenesi di numerose malattie oncologiche. L'organo bersaglio principale è il polmone, ma possono essere interessati altri organi come la vescica, il colon, la mammella etc.

La correlazione tra fumo di tabacco e insorgenza di forme neoplastiche è di tale rilevanza che la Commissione Europea considera prioritaria la lotta al tabagismo dal momento che si stima che il 40% dei tumori può essere prevenuto attraverso la disassuefazione dal fumo di tabacco. L'obiettivo della

Commissione Europea è mettere in atto strategie d'intervento volte a ridurre i consumi di tabacco a meno del 5% entro il 2040⁽¹³⁾. In ambito oncologico, la cessazione del fumo di tabacco riveste una particolare importanza in quanto è in grado non solo di migliorare la risposta ai diversi trattamenti chemioterapici, ma anche di migliorare la prognosi di per sé⁽¹⁴⁾.

Affinché il percorso di disassuefazione al fumo di tabacco sia efficace in tale popolazione, in modo ancora più robusto rispetto alla popolazione generale, è necessario attivare fin da subito adeguati percorsi di sostegno al trattamento che possono essere allestiti presso la rete dei centri antifumo o anche supportati da specialisti opportunamente preparati e formati. È noto che l'implementazione di questi percorsi, unitamente al trattamento farmacologico, riduce il craving e migliora gli outcome anche nei pazienti oncologici.

In ambito oncologico l'impiego di citisina riveste particolare importanza per i seguenti aspetti:

- La citisina, oltre a essere efficace nella disassuefazione da fumo di tabacco, è anche in grado di ridurre il rischio di ricaduta, aspetto particolarmente critico nei pazienti oncologici dal momento che la ripresa del consumo di tabacco, dopo una diagnosi oncologica, è associata a un peggioramento della prognosi, a un aumento del rischio di recidiva e/o di insorgenza di una seconda neoplasia, oltre che a una minore efficacia dei possibili interventi terapeutici.
- Recenti evidenze indicano che la citisina ha effetti anche sulla malattia oncologica stessa grazie al possibile effetto antiproliferativo caratterizzato dall'apoptosi delle cellule tumorali e dalla modulazione delle vie di segnalazione coinvolte nello sviluppo tumorale⁽¹⁵⁾.

6.5 Otorinolaringoiatria

La combustione del tabacco ha effetti diretti sull'apparato otorinolaringoiatrico sia per quanto riguarda le patologie oncologiche cervico-facciali, ma anche per le numerose patologie non oncologiche come le sinusiti, le otiti e gli stati infiammatori delle alte vie aerodigestive.

Non sempre lo specialista otorinolaringoiatra è direttamente coinvolto nella gestione di un centro antifumo, tuttavia gode di un osservatorio privilegiato che gli permette di intercettare i fumatori e le patologie fumo-correlate. Inoltre, ha certamente la possibilità di effettuare un colloquio breve strutturato, di effettuare il test di Fagerström, la valutazione motivazionale e di gestire una cessazione sostenuta farmacologicamente. Tale cambio di paradigma è auspicato anche dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e richiede un percorso di formazione specifico sul DUT.

6.6 Pneumologia

L'apparato respiratorio è, per ovvi motivi, la prima sede di danno anatomico correlato all'inalazione dei prodotti della combustione del tabacco. La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in particolare, nelle sue espressioni di bronchite cronica ed enfisema, è la principale patologia cronica respiratoria associata al tabagismo, e si stima sia la terza causa di morte nei paesi occidentali. La BPCO è associata a grave invalidità nella sua evoluzione verso l'insufficienza respiratoria cronica e rappresenta la patologia più comunemente associata a ossigenoterapia domiciliare e a frequenti ricoveri ospedalieri.

Le linee guida GOLD, le più utilizzate dai clinici per la gestione delle patologie respiratorie, sottolineano l'importanza di trattare il DUT. Gli effetti benefici, ormai indiscussi, della sospensione del

fumo di sigaretta nella BPCO sono la riduzione della mortalità, del declino funzionale e dei sintomi⁽¹⁶⁾.

Nonostante la messa a punto di programmi per la sospensione del fumo indirizzati a questi pazienti, occorre tenere conto che spesso sono soggetti anziani e forti fumatori con alta dipendenza da nicotina. Il 40% dei pazienti con BPCO, infatti, continua a fumare nonostante la diagnosi e la cessazione a lungo termine è stata riportata solo nel 14-27% dei casi⁽¹⁶⁾.

Per questi pazienti che continuano a fumare, il documento GOLD invita esplicitamente a prescrivere almeno un trattamento farmacologico tra quelli disponibili all'interno dei percorsi di disassuefazione.

Nella pratica, i percorsi di sostegno psicologico consigliati sono spesso attuati solo nei Centri Antifumo e non sono facilmente disponibili o fruibili, mentre la prescrizione farmacologica, con relativo follow-up, può essere effettuata nelle strutture ambulatoriali o ospedaliere pneumologiche.

Questo è possibile specialmente nel caso di trattamento con citisina, che richiede un follow-up a breve termine. La selezione del trattamento farmacologico appropriato che, oltre ad essere efficace, produce meno effetti collaterali, è considerata fondamentale e la citisina è stata recentemente indicata come una valida opzione nella BPCO⁽¹⁷⁾.

È importante notare che, oltre alla BPCO, il trattamento del DUT è fondamentale anche nelle malattie respiratorie più comuni come l'asma bronchiale, la cui genesi è indipendente dal fumo di sigaretta, ma che da questo viene pesantemente condizionata.

Inoltre, la citisina non ha potenziali interazioni con i farmaci utilizzati per il trattamento delle patologie respiratorie croniche che sono prevalentemente per uso topico e agiscono in maniera selettiva sui recettori presenti nelle vie aeree. Ambiti ritenuti idonei per il tratta-

to con citisina in ambito pneumologico sono:

- Ambulatori di pneumologia generale, nella quale la maggior parte dei pazienti è rappresentata da BPCO ed asma;
- Ambulatori specialistici per il trattamento dei pazienti con asma grave (pazienti trattati con farmaci biologici);
- Ambulatori specialistici per il trattamento delle interstiziopatie;
- Ambulatori per l'apnea ostruttiva del sonno;
- Degenze pneumologiche, per il trattamento dei pazienti dopo la dimissione.

Il follow-up a breve termine dei pazienti in trattamento con citisina (25 giorni) può essere eseguito presso le stesse strutture.

6.7 Psichiatria

In base al suo profilo farmacodinamico, la nicotina agisce attraverso la stimolazione dei recettori colinergici nicotinici situati in tutto il sistema mesolimbico e ha anche effetti diretti e indiretti sui recettori noradrenergici, dopaminergici, serotoninergici e glutamatergici.

Questi meccanismi svolgono un'azione di potenziamento delle funzioni cognitive e un'attività di carattere antidepressivo, o di parziale attivazione, anche nel soggetto che non presenta problematiche sul piano cognitivo o timico. Questa attività farmacologica viene sperimentata e ricercata dai consumatori di nicotina sia consapevolmente, e in modo specifico, sia come un generico riconoscimento dell'effetto piacevole del fumo.

Tuttavia, orientandosi verso percorsi di cessazione del fumo, è necessario tenere conto di questi aspetti in quanto la privazione dell'autosomministrazione di nicotina può condurre a delle importanti alterazioni del livello di performance, di attivazione cognitiva e della

stabilità timica. Prima di iniziare un percorso di cessazione del fumo, è quindi necessario ricercare sistematicamente la presenza di un disturbo d'ansia o di un episodio depressivo pregresso.

Nei pazienti che presentano disturbi psichiatrici, si sono rilevate prevalenze di consumo di tabacco 2-3 volte superiori alla popolazione generale, con tassi di morbilità, e di decessi per le patologie associate al fumo di tabacco, superiori ai fumatori della popolazione generale.

Il fumo di tabacco è particolarmente presente nei pazienti con terapie prolungate con neurolettici, nei quali la riduzione dell'attività dopaminergica dovuta al farmaco elettivo determina spesso quadri di anedonia e sedazione che il paziente tende a contrastare con l'attività stimolante della nicotina. Anche nei disturbi depressivi, il paziente può tendere a ricercare un incremento dell'azione antidepressiva dei farmaci prescritti assumendo quantità variabili, spesso consistenti, di nicotina attraverso il fumo di tabacco.

È quindi importante sia offrire interventi di consultazione e di supporto, sia valutare l'effetto che farmaci specifici per la cessazione del fumo possono rivestire in termini di efficacia, di possibili effetti collaterali e di possibili interazioni con i farmaci impiegati per il trattamento del disturbo psichiatrico preesistente.

La sicurezza in ambito neuropsichiatrico è un fattore critico da considerare nella farmacoterapia del DUT. Molti studi non includono pazienti con disturbi psichiatrici severi o in fase acuta; quindi, le evidenze sugli eventuali effetti avversi della citisina in questi soggetti o sugli eventi avversi della citisina rispetto alla vareniclina tra i soggetti con disturbi mentali sono limitate. Sebbene i primi dati abbiano sollevato preoccupazioni circa la potenziale

associazione con instabilità dell'umore e ideazione suicidaria da parte degli agonisti parziali come la vareniclina, studi su larga scala, tra cui lo studio EAGLES, non hanno riscontrato un aumento significativo di eventi avversi psichiatrici gravi rispetto al placebo o rispetto ai trattamenti con sostituitivi della nicotina. In linea con queste evidenze, la metanalisi degli studi clinici dimostra come la vareniclina non aumenta i tassi di suicidio o tentato suicidio, le idee suicide, la depressione o la morte rispetto al placebo, indipendentemente dalla presenza o dall'assenza di malattie psichiatriche.

Un altro studio clinico ha riportato tassi di eventi avversi psichiatrici comparabili tra la citisina e la vareniclina, anche tra individui con condizioni di salute mentale preesistenti, evidenziando una buona tollerabilità della citisina in questa popolazione.⁽¹⁸⁾

Inoltre, i modelli preclinici suggeriscono un ruolo neuroprotettivo della citisina nei pazienti con diagnosi di schizofrenia o affetti da disturbo bipolare, grazie alla sua capacità di modulare la funzione glutammatergica, in particolare attraverso la down-regulation dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) contenenti GluN2B. Questa modulazione conferisce protezione contro il danno eccito-tossico, un meccanismo rilevante per la fisiopatologia della schizofrenia, in cui è implicata l'ipofunzione dei recettori NMDA.

Inoltre, l'interazione della citisina con i recettori nicotinici dell'acetilcolina $\alpha 7$ in modelli di epilessia dimostra che il farmaco può ridurre i livelli di glutammato nell'ippocampo e aumentare l'espressione del trasportatore GLT-1, potenzialmente contrastando la disregolazione del glutammato che si osserva nella schizofrenia e nel disturbo bipolare.

In sintesi, gli agonisti parziali dei recettori nicotinici offrono benefici signifi-

cativi nel sostenere la regolazione emotiva durante la cessazione del fumo. La loro azione sui recettori nicotinici $\alpha 4\beta 2$ aiuta a mitigare l'irritabilità, l'ansia e la labilità dell'umore, mantenendo il tono dopaminergico.

La citisina, sebbene meno studiata, sembra offrire un profilo di effetti collaterali più favorevole, in particolare per quanto riguarda i disturbi del sonno, e può quindi essere meglio tollerata da individui con problemi psichiatrici preesistenti.

In tale popolazione, tuttavia, si possono ipotizzare alcuni fattori che potrebbero aumentare il rischio di ricaduta durante il trattamento del DUT:

1. La presenza di un disturbo mentale in fase attiva

Se il disturbo mentale (es.: depressione, schizofrenia, disturbi d'ansia) è attivo o non ben controllato, può esserci maggiore difficoltà a mantenere l'astinenza dal fumo. I sintomi psichiatrici (crisi, stress, cambiamenti dell'umore) sono, infatti, fattori di rischio per la ricaduta.

2. Interazioni farmacocinetiche

Il fumo di tabacco ha un effetto di induzione enzimatica su alcuni citocromi P450 (ad es. CYP1A2). Quindi con l'astensione, si possono verificare incrementi dei livelli plasmatici di alcuni psicofarmaci (ad es. antipsicotici, stabilizzanti dell'umore, antidepressivi), che rendono necessaria la rivalutazione delle posologie di questi ultimi al fine di non incorrere in quadri di tossicità da iperdosaggio.

3. Effetti neuropsichiatrici indiretti della terapia antifumo

a. La citisina riduce gradualmente la stimolazione nicotinicca causando sintomi astinenziali come irritabilità, ansia, disturbi dell'umore, difficoltà di concentrazione. Questi possono contribuire a determinare

un'eventuale ricaduta.

b. Se il supporto comportamentale/psicoterapico non è adeguato, questi sintomi possono essere più difficili da gestire nei pazienti psichiatrici.

4. Incremento di effetti collaterali

Anche se la citisina è generalmente ben tollerata, alcuni effetti collaterali quali nausea, disturbi gastrointestinali, insonnia e cefalea possono essere più problematici o meno tollerati in tale popolazione anche per la sovrapposizione con altri effetti collaterali degli psicofarmaci. La somma di questi disturbi può contribuire all'abbandono del trattamento con conseguente ricaduta⁽¹⁹⁾.

La cessazione del fumo di tabacco, indipendentemente dal tipo di trattamento, può destabilizzare alcuni pazienti affetti da disturbi psichiatrici che quindi necessitano di un adeguato monitoraggio clinico e farmacologico.

Al fine di aumentare le probabilità di successo e minimizzare i tassi di ricaduta in questa categoria di pazienti si raccomanda:

- un monitoraggio stretto dei sintomi psichiatrici durante il percorso di disassuefazione e, laddove necessario, prevedere una stretta collaborazione con lo specialista della salute mentale.
- un costante supporto psicologico e/o comportamentale (counseling, terapia cognitivo-comportamentale, gruppi, etc.).
- la verifica costante delle interazioni farmacologiche, soprattutto con farmaci metabolizzati da CYP1A2 (antipsicotici, etc.) e considerare aggiustamenti del dosaggio se necessario, una volta raggiunta l'astensione dal fumo.
- iniziare gradualmente la riduzione del consumo di tabacco durante l'avvicinamento al "quit-day".

7 Posologia Raccomandata

La citisina viene somministrata per via orale secondo un protocollo standard di 25 giorni, che prevede una riduzione progressiva della posologia. Tale schema posologico è stato validato in numerosi studi clinici e rappresenta la modalità di impiego più consolidata ed efficace di citisina nel trattamento del DUT.

Lo schema a posologia decrescente è stato sviluppato con lo scopo di attenuare i sintomi da astinenza da nicotina e facilitare la cessazione del fumo.

Il regime terapeutico più comunemente utilizzato è il seguente

Giorni 1-3	1 compressa ogni 2 ore (fino a 6 compresse al giorno)
Giorni 4-12	1 compressa ogni 2,5 ore (fino a 5 compresse al giorno)
Giorni 13-16	1 compressa ogni 3 ore (fino a 4 compresse al giorno)
Giorni 17-20	1 compressa ogni 5 ore (fino a 3 compresse al giorno)
Giorni 21-25	1-2 compresse

La cessazione completa del consumo di tabacco dovrebbe avvenire entro il 5° giorno dall'inizio del trattamento. In assenza di successo, si raccomanda di interrompere il trattamento e di valutare un'eventuale ripresa dopo un ulteriore approfondimento dell'assessment.

8 Indicazioni Cliniche

- Pazienti adulti affetti da DUT e motivati a intraprendere un percorso di disassuefazione.
- Fallimento o intolleranza ad altre terapie per il trattamento del DUT.

9 Controindicazioni e Precauzioni

Gravidanza e allattamento	Ipersensibilità nota alla citisina	Insufficienza renale grave	Disturbi psichiatrici non adeguatamente stabilizzati	Uso nei minori non raccomandato
---------------------------	------------------------------------	----------------------------	--	---------------------------------

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

La citisina **NON ALTERA** la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

11 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio di citisina, potrebbero verificarsi sintomi simili all'intossicazione da nicotina.

Tali sintomi comprendono: nausea, malessere generale, aumento della frequenza cardiaca, oscillazioni pressorie,

disturbi respiratori, convulsioni cloniche.

12 Misurazione dei Risultati della Terapia

MISURA	DEFINIZIONE / METODO	TEMPISTICA TIPICA
CAR (astinenza continua)	CO espirato ≤ 10 ppm or cotinina; nessun fumo (≤ 5)	6 mesi (e 12 mesi)
PAR 7-giorni	Self-report fumo zero ultimi 7 giorni	1, 3, 6 mesi
Follow-up esteso	Astinenza continua al follow-up più lungo	Fino a 12 mesi o oltre
Tempo fino alla ricaduta	Mediana giorni fino alla ripresa del fumo	Durante i primi 6 mesi
AE: tipo & gravità	Registro eventi, confronti significativi	Ogni visita / follow-up
Compliance	% che assumono $\geq 80\%$ del dosaggio; questionari self-report	1-2 mesi
HRQOL	Questionari validati	Basale e follow-up
Riduzione del consumo	% riduzione $\geq 25\%$	1-2, 6 mesi

13 Conclusioni del Panel di Esperti (PdE)

La citisina rappresenta una soluzione concreta, efficace e sostenibile per rafforzare le politiche di contrasto al fumo di tabacco in Italia.

La citisina è un trattamento efficace e sicuro per la cessazione del fumo, agisce sui recettori nicotinici come agonista parziale, riducendo la dipendenza dalla nicotina.

La citisina deve essere considerata un'opzione terapeutica di prima linea anche alla luce della recente introduzione tra i farmaci rimborsabili dal SSN.

Considerando la trasversalità dei danni da fumo, il PdE ritiene che il suo impiego debba avvenire attraverso la primaria prescrizione dei MMG, pneumologi, oncologi e cardiologi territoriali, dei professionisti dei SerD e da parte di tutti gli altri specialisti impegnati nella cura di patologie che possono essere influenzate dalla presenza e persistenza del DUT. Il PdE ritiene fondamentale l'avvio di campagne informative rivolte sia ai sanitari sul corretto utilizzo della

citisina che alla popolazione fumatrice sull'efficacia del trattamento.

È fortemente raccomandato l'abbinamento del trattamento con citisina con interventi motivazionali brevi, supporto psicologico e psicoterapeutico, monitoraggio telefonico con follow-up settimanale nelle prime 4 settimane di trattamento.

Sebbene la citisina sia ben tollerata nella maggior parte dei casi, è importante monitorare i pazienti per la comparsa di eventuali effetti collaterali.

La citisina rappresenta un'opportunità concreta per migliorare l'efficacia degli strumenti di cura del DUT. La sua inclusione sistematica nei programmi di sanità pubblica, in linea con gli obiettivi di salute globale dell'OMS e delle strategie nazionali di prevenzione, può contribuire significativamente a ridurre la prevalenza del DUT e dell'insorgenza e/o dell'aggravamento delle patologie croniche ad esso correlate e conseguentemente i costi sanitari asso-

ciati. Le evidenze scientifiche esistenti supportano fortemente l'impiego di citisina nei percorsi di disassuefazione da fumo di tabacco. Future ricerche potranno contribuire a personalizzare sempre meglio l'impiego, a migliorarne l'accessibilità e ad ampliare le sue potenzialità terapeutiche. In tal senso, investimenti in studi clinici indipendenti, trial clinici e nella ricerca traslazionale risultano essenziali per guidare le politiche sanitarie basate sull'evidenza e promuoverne un uso più efficace. Il PdE ritiene che si potranno raggiungere i seguenti obiettivi:

- **aumento dell'offerta terapeutica** con farmaci efficaci ai pazienti affetti da DUT;
- **riduzione** della prevalenza di fumatori, obiettivo del Piano Nazionale Prevenzione;
- **risparmio economico** per il SSN con minori costi diretti e indiretti da patologie fumo-correlate;
- **equità** di accesso alle cure.

14 Prospettive future e ricerca

Nonostante l'efficacia consolidata della citisina nei percorsi di disassuefazione da fumo, restano aperti alcuni ambiti di ricerca e di sviluppo:

- a) Ottimizzazione dei regimi posologici considerando che l'attuale regime terapeutico classico di 25 giorni è generalmente efficace, ma studi futuri potrebbero valutare:
 - Schemi di trattamento alternativi (es. cicli ripetuti, trattamenti di mantenimento);
 - Posologie adattate al profilo del fumatore (es. dipendenza moderata vs severa).
- b) Confronto con altri trattamenti:
 - Possono essere utili evidenze comparative di efficacia tra citisina e gli altri farmaci di prima

linea, specialmente in popolazioni diverse per età, comorbidità e contesto socioeconomico.

- Studi di real-world evidence per delineare il posizionamento clinico ottimale della citisina.
- c) Utilizzo della citisina in:
 - Sottogruppi di popolazione: generi, adolescenti, giovani adulti, anziani;
 - Persone che fanno uso combinato di tabacco e altri prodotti contenenti nicotina;
 - Pazienti affetti da patologie psichiatriche;
 - Policonsumatori di tabacco e altre sostanze e/o disturbi comportamentali;
 - Detenuti;
 - Pazienti ospedalizzati.

d) Combinazione con altri approcci terapeutici:

- Terapie comportamentali digitali;
- Stimolazione Magnetica Transcranica e a Corrente Continua.

e) Ampliamento delle indicazioni cliniche:

- Alcuni studi preliminari stanno valutando l'utilizzo di citisina anche in altre forme di disturbo da uso di sostanze quali ad es. il disturbo da uso di alcol e altri. Sebbene tali utilizzi non siano ancora approvati dalle diverse Agenzie Regolatorie, sembrano essere promettenti alla luce delle caratteristiche farmacodinamiche della citisina.

15 Conflitto di interessi

Il presente Documento di Consenso è stato supportato da un grant non condizionante da parte della Laboratorio CT.

Il PdE dichiara di non aver alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

- Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL (2013) Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid: Growing evidence for its use as an affordable treatment globally. *BMJ (Online)* 347(7923):f5198
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-5)* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- World Health Organization. *WHO clinical treatment guideline for tobacco cessation in adults*. 255 Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2024. 1 p.
- World Health Organization (WHO). *Toolkit for delivering the 5A's and 5R's brief tobacco interventions in primary care*. Geneva: WHO; 2014.
- Campagnari S, Casari R, Zamboni L, Fusina F, Lugoboni F. Cytisine induced urticaria : a case report during a smoking cessation treatment. *Acta Biomed*. 2022 Jun 22;93(S1):e2022073. doi: 10.23750/abm.v93iS1.12450.
- Tedesco E. et al. Cytisine for smoking cessation in hospitalised smokers with cardiovascular diseases: an observational study. *Internal and Emergency Medicine* (2025) 20:817–828. <https://doi.org/10.1007/s11739-025-03888-5>
- Bogumil Ramotowski, Andrzej Budaj. Is cytisine contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention? *Kardiol Pol* 2021; 79, 7–8: 813–81
- Sansone L et al. Nicotine: From Discovery to Biological Effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Sep. 26, 24 (19): 14570. Doi: 10.3390/ijms241914570.
- Yin et al. In: *Handbook of implicit cognition and addiction* 2006; pp167-184
- Raj Kumar Tiwari 1, Vikas Sharma 1, Ravindra Kumar Pandey 2, Shiv Shankar Shukla 2. Nicotine Addiction: Neurobiology and Mechanism. *J Pharmacopuncture*. 2020 Mar 31;23(1):1-7. doi: 10.3831/KPI.2020.23.001.
- Consoli A., La dipendenza da nicotina e la sua misurazione, su Beatrice F. *L'Otorinolaringoiatra ed il fumo di tabacco: dal consiglio di smettere a come smettere* "Quaderno monografico di Aggiornamento A.O.O.I. Torgraf Editore, 2006.
- Rubaiya Talukder S et al. Mental health related adverse events of cytisine and varenicline in smokers with and without mental health disorders: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Addict Behav*. 2024 Dec;159:108148. doi: 10.1016/j.addbeh.2024.108148. Epub 2024 Aug 29. PMID: 39213816.
- Un piano di lotta contro il cancro per l'Europa. Disponibile su: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-of-life/european-health-union/cancer-plan-europe_it (Ultimo accesso in data 27/10/2025)
- Srikumar Chellappan. Smoking cessation after cancer diagnosis and enhanced therapy response: mechanisms and significance. *Curr Oncol*. 2022 Dec 17;29(12):9956-9969. doi: 10.3390/curoncol29120782
- Wang X, Yang J, Huang P, Wang D, Zhang Z, Zhou Z, Liang L, Yao R, Yang L. Cytisine: State of the art in pharmacological activities and pharmacokinetics. *Biomed Pharmacother*. 2024 Feb;171:116210
- Global Initiative for Lung Disease. 2025. Disponibile su: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (Ultimo accesso in data 27/10/2025).
- Thawanaphong S, Nair P. Contemporary Concise Review 2024: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology*. 2025 Jul;30(7):574-586. doi: 10.1111/resp.70062. Epub 2025 May 28. PMID: 40437348; PMCID: PMC12231764).
- Rubaiya Talukder S, Lappin J, Clare Boland V, Weaver N, McRobbie H, James Courtney R. Mental health related adverse events of cytisine and varenicline in smokers with and without mental health disorders: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Addict Behav*. 2024 Dec; 159:108148. doi: 10.1016/j.addbeh.2024.108148. Epub 2024 Aug 29.
- Pozzi P, Boffi R, Veronese C, et al. Cytisine as a smoking cessation aid: Preliminary observations with a modified therapeutic scheme in real life. *Tumori Journal* 2023 Dec 27;110(2):124–131. doi: 10.1177/03008916231216906.
- Fagerstrom KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*. 1989;12(2):159–182.

Ulteriore Bibliografia

- Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2353–62.
- Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5(5):CD006103.
- West R, Zatonski W, Gedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1193–200.
- Tremblay G, Barone-Adesi F, Prapavessis H, Zawertailo L. Cytisine for smoking cessation: a review of the literature. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2019;3(1):12–8.
- Leaviss J, Sullivan W, Ren S, Everson-Hock E, Stevenson M, Stevens JW. Cytisine for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18(33):1–120.
- Shahab L, Brose LS, West R, McEwen A. Cytisine treatment for smoking cessation: a guide for clinicians. *Br J Gen Pract*. 2021;71(707):160–1.
- Kralikova E, Kmetova A, Malá K, Vlachova M, Zvolška K, Stepankova L. Cytisine—a useful tool to combat the smoking epidemic? *Cent Eur J Public Health*. 2013;21(3):94–7.
- Fagerström K, Stead LF. Cytisine and the future of smoking cessation treatment. *Addiction*. 2015;110(7):1068–9.
- WHO Framework Convention on Tobacco Control (FCTC). *Guidelines for implementation of Article 14 (cessation support)*. Geneva: WHO; 2010.
- Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL (2019) Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction* (Abingdon, England) 114(11):1951–1969. <https://doi.org/10.1111/ADD.14721>
- Phusahat P et al (2022) Efficacy and safety of cytisine in combination with a community pharmacists' counselling for smoking cessation in thailand: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Int J Environ Res Public Health* 19(20):13358
- Walker N et al (2014) Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 371(25):2353–2362. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1407764>
- Tutka P, Zatorński W (2006) Cytisine for the treatment of nicotine addiction: from a molecule to therapeutic efficacy. *Pharmacol Rep*58(6):777–798
- Hajek P, McRobbie H, Myers K (2013) Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 68(11):1037–1042. <https://doi.org/10.1136/THORA.XJNL-2012-203035>
- Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL (2019) Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction* 114(11):1951–1969. <https://doi.org/10.1111/ADD.14721>
- Gotti C, Clementi F (2021) Cytisine and cytisine derivatives. More than smoking cessation aids. *Pharmacol Res* 170:105700. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105700>
- Ramotowski B, Budaj A (2021) Is cytisine

contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention? *Kardiol Pol* 79(8):813–819. <https://doi.org/10.33963/KP.A2021.0025>

- Torazzi A et al (2024) Safety and efficacy of CyTisine for smoking cessation in a hOSPital context (CITOSP): study protocol for a prospective observational study. *Front Public Health* 12:1350176
- Courtney RJ et al (2021) Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: a Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Association* 326(1):56–64. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.7621>
- Etter JF (2006) Cytisine for smoking cessation a literature: Review and a meta-analysis. *Arch Intern Med* 166(15):1553–1559. <https://doi.org/10.1001/ARCHI.NTE.166.15.1553>
- Walker N et al (2021) Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction* 116(10):2847–2858. <https://doi.org/10.1111/ADD.15489>
- Pajai DD, Paul P, Reche A. *Pharmacotherapy in tobacco cessation: a narrative review* (2023) 15:e35086. doi: 10.7759/cureus.35086
- De Santi O, Orellana M, Di Niro CA, Greco V (2024) Evaluation of the effectiveness of cytisine for the treatment of smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 119(4):649–663. <https://doi.org/10.1111/ADD.16399>
- Istituto Superiore della Sanità. *Linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina*. (2023) https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicaz_3324_allegato.pdf
- Tinghino B et al (2024) Cytisine for smoking cessation: A 40-day treatment with an induction period. *Tob Prev Cessat* 10:1–7
- Rungruanghiranya S et al (2024) Efficacy and safety of cytisine versus nortriptyline for smoking cessation: A multicentre, randomized, double-blinded and placebo-controlled trial. *Respirology* 29:880–887
- Campagnari S, Zamboni L, Barbon I, Fusina F, Lugoboni F. An example of cytisine overdose with no consequent side-effects: a case report. *J Med Case Rep*. 2024 Nov 29;18(1):578. doi: 10.1186/s13256-024-04938-w.
- Beatrice F. *L'Otorinolaringoiatra ed il fumo di tabacco: dal consiglio di smettere a come smettere* "Quaderno monografico di Aggiornamento A.O.O.I. Torgraf Editore, 2006. <https://www.aooi.it/contents/attachment/c4/futa500.pdf>
- Robert West, Ph.D., Witold Zatonski, M.D., Magdalena Cedzynska, M.A., Dorota Lewandowska, Ph.D.,M.D., Joanna Pazik, Ph.D.,M.D., Paul Aveyard, Ph.D.,M.D., and John Stapleton, M.Sc. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2011;365:1193-1200. DOI: 10.1056/NEJMoa1102035. VOL. 365 NO. 13.
- Maria Tavakoli Ardakani, Zeinab Gholamzadeh Sani, Narges Beyraghi, Shadi Najarimoghadam, Ali Kheradmand. Comparison between cytisine and Nicotine Replacement Therapy in smoking cessation among inpatient psychiatric patients. *J Addict Dis*. 2024 Oct-Dec;42(4):352-359. doi: 10.1080/10550887.2023.2237395. Epub 2023 Aug 11.
- Saki Rubaiya Talukder 1, Julia Lappin 2, Veronica Clare Boland 3, Natasha Weaver 4, Hayden McRobbie 3, Ryan James Courtney 3 Mental health related adverse events of cytisine and varenicline in smokers with and without mental health disorders: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Addict Behav*. 2024 Dec:159:108148. doi:10.1016/j.addbeh.2024.108148. Epub 2024 Aug 29.

Appendici

Appendice 1: Tabella Posologica della Citisina

GIORNI	DOSE GIORNALIERA MASSIMA	FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE
1–3	6 compresse	1 compressa ogni 2 ore
4–12	5 compresse	1 compressa ogni 2.5–3 ore
13–16	4 compresse	1 compressa ogni 4–5 ore
17–20	3 compresse	1 compressa ogni 6 ore
21–25	1–2 compresse	Mantenimento

Appendice 2: Caratteristiche e modalità di impiego di citisina

Meccanismo di azione	Agonismo parziale sui recettori nicotinici $\alpha 4\beta 2$
Farmacocinetica	Tmax circa 1 ora; T1/2 circa 4,8 ore; Eliminazione renale immodificata (64%); Metabolismo epatico (36%).
Schema posologico	25 giorni di trattamento con posologia a scalare da 6 a 2 compresse/die

Caratteristiche e modalità di impiego di citisina

Controindicazioni assolute	Ipersensibilità al principio attivo o eccipienti Gravidanza e allattamento Malattia cardiovascolare acuta (es. infarto recente, angina instabile, aritmie clinicamente significative) Storia di ictus recente Ulcera peptica attiva
Precauzioni d'impiego	Ipertensione arteriosa non controllata Insufficienza renale o epatica Anziani (≥ 65 anni) Epilessia Uso concomitante con altri farmaci per il trattamento del DUT Uso contemporaneo di farmaci ad azione dopaminergica e serotoninergica
Effetti avversi comuni	Secchezza delle fauci Nausea, disturbi gastrointestinali Insonnia, ansia, irritabilità Cefalea Palpitazioni
Monitoraggio consigliato	Valutazione clinica iniziale Monitoraggio nei primi 7–10 giorni Sorvegliare sintomi cardiovascolari e neuropsichiatrici

Appendice 3: Percorso Clinico Consigliato per l'Uso della Citisina

1	Valutare la motivazione del paziente a smettere di fumare.
2	Verificare la presenza di controindicazioni come da scheda tecnica.
3	Valutare il grado di dipendenza (es. Test di Fagerström).
4	Discutere con il paziente le opzioni terapeutiche disponibili, inclusa la citisina.
5	Se il paziente accetta la citisina, pianificare il 'quit day' (preferibilmente entro il giorno 5 di trattamento).
6	Impostare lo schema posologico come da scheda tecnica.
7	Offrire supporto cognitivo-comportamentale o counselling, individuale o di gruppo.
8	Monitorare tollerabilità, adesione e presenza di eventi avversi.
9	Valutare l'astinenza al termine del trattamento (giorno 25) e eseguire follow-up a 4, 8 e 12 settimane.
10	In caso di ricaduta, riconsiderare la motivazione e proporre un nuovo ciclo o un approccio alternativo.

Appendice 4: Test di Fagerström (FTND)

Il Test di Fagerström ⁽²⁰⁾ è una scala a 6 item elaborata per avere una misura ordinale della dipendenza da nicotina da fumo di sigaretta. Il test valuta in particolare tre dimensioni: il numero di sigarette consumate, la compulsività dell'uso e la dipendenza.

Anche se non è definito un cut-off e non esistono dei punteggi normativi, la scala può essere utile per la pianificazione del trattamento e per una valutazione prognostica.

È utile considerare che i punteggi medi osservati in gruppi di fumatori si collocano nell'intervallo tra 4. e 4.5, mentre nei gruppi di fumatori che hanno fatto richiesta di trattamento i punteggi medi si collocano tra 5.2 e 6.3.

La somministrazione ripetuta della scala nel corso del trattamento può essere di ausilio per il monitoraggio dell'andamento delle tre dimensioni rilevate.

Esempio di Test di Fagerström (FTND)

PUNTEGGIO	DIPENDENZA
da 0 a 2 punti	SCARSA
da 3 a 5 punti	MEDIA
da 6 a 8 punti	FORTE
da 9 a 10 punti	MOLTO FORTE

*Attenzione: questo strumento non valuta gli aspetti psicologici della dipendenza e molte altre variabili comunemente coinvolte nell'uso di tabacco.

MISURA QUANTO SEI DIPENDENTE DALLA NICOTINA *

Il questionario di Fagerstrom è lo strumento più usato per misurare la **dipendenza fisica** da nicotina. È sufficiente rispondere a tutte le domande (una sola risposta per domanda) e sommare alla fine i punteggi ottenuti.

QUESTIONARIO DI FAGERSTRÖM		Punti
Quanto tempo dopo il risveglio accende la prima sigaretta?	<input type="checkbox"/> entro 5 minuti	3
	<input type="checkbox"/> 6 - 30 minuti	2
	<input type="checkbox"/> 31 - 60 minuti	1
	<input type="checkbox"/> dopo 60 minuti	0
Trova difficile astenersi dal fumare in luoghi in cui è vietato?	<input type="checkbox"/> sì	1
	<input type="checkbox"/> no	0
Quale, tra tutte le sigarette che fuma in un giorno trova più gratificante?	<input type="checkbox"/> la prima del mattino	1
	<input type="checkbox"/> qualsiasi	0
Quante sigarette fuma in una giornata?	<input type="checkbox"/> 0 - 10	0
	<input type="checkbox"/> 11 - 20	1
	<input type="checkbox"/> 21 - 30	2
	<input type="checkbox"/> più di 30	3
Fuma con maggiore frequenza nelle prime ore dopo il risveglio che nel resto della giornata?	<input type="checkbox"/> sì	1
	<input type="checkbox"/> no	0
Fuma anche se è tanto malato da doversi mettere a letto tutto il giorno?	<input type="checkbox"/> sì	1
	<input type="checkbox"/> no	0
Totale		

Lista degli Acronimi

BPCO = Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

CoEHAR = Centro di Ricerca Internazionale per la Riduzione del Danno da Fumo

CTT = Centri per il Trattamento del Tabagismo

CO = Monossido di carbonio

DSM5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

DUT = disturbo da uso di tabacco

FeDerSerD = Federazione Italiana degli Operatori dei Dipartimenti e dei Servizi delle Dipendenze

FTND = Test di Fagerström

GOLD = Global Initiative for Lung Disease

HTP = Heated Tobacco Products

INRC = Istituto Nazionale Ricerche Cardiovascolari

ISSUP = International Society Substance Use Professional FeDerSerD

MAO = Monoamino Ossidasi

MOHRE = Osservatorio Medico per la Riduzione del Rischio

MMG = Medico di Medicina Generale

OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità

PdE = Panel di Esperti

SIMMG = Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie

SITD = Società Italiana Tossicodipendenze

SIPaD = Società Italiana Patologie da Dipendenza

SNC = Sistema Nervoso Centrale

