

VERSO LA SIGARETTA SENZA TABACCO

L'Istituto Europeo di Oncologia riapre il dibattito sulla sigaretta senza tabacco, o sigaretta elettronica

Milano, 5 novembre – «Se tutti coloro che fumano sigarette tradizionali si mettessero a fumare sigarette senza tabacco (le sigarette elettroniche) salveremmo almeno 30.000 vite all'anno in Italia e 500 milioni nel mondo. Oggi stiamo dibattendo quindi del più grave problema sanitario del nostro secolo: lo stop al fumo. Per questo abbiamo il dovere morale di studiare scientificamente la sigaretta smoke free, e all'Istituto europeo abbiamo deciso di farlo».

Umberto Veronesi, Direttore Scientifico, presenta così oggi alla stampa i risultati dello studio pilota e le nuove ricerche in programma allo IEO sulla sigaretta senza tabacco.

«Il dibattito sulla sigaretta tobacco free - continua Veronesi - si è concentrato soprattutto sul mercato: chi le deve vendere, quali interessi nascondono e se lo Stato ci deve, o può, guadagnare; pochi si sono soffermati sul cuore della questione: la salute dei cittadini. Le centinaia di morti quotidiane dovute al tabacco vengono ignorate ed è ignorato il loro dolore. Addirittura il nostro Stato, attraverso il Monopolio sui pacchetti di sigarette, lucra su questa tragedia invece di combatterla con ogni mezzo che la ricerca scientifica mette a disposizione».

«Dopo anni di equivoci scientifici, oggi vi è consenso sul definire il fumo di sigaretta non un "vizio", bensì una malattia specifica, la dipendenza, che non può essere trattata come le altre - dichiara Carlo Cipolla, Direttore della Divisione di Cardiologia – E' certo che nessun intervento di disassuefazione, (sigaretta senza tabacco compresa) può funzionare da solo, come avviene ad esempio per l'antipertensivo giusto in un iperteso, ma deve necessariamente essere parte di un percorso, di un protocollo scientifico controllato e multidisciplinare, che duri nel tempo e che richieda l'intervento di più attori intorno al fumatore, il suo medico innanzitutto. In un contesto dove la lotta al fumo è negletta, e i risultati ottenuti molto scarsi, non possiamo rischiare di oscurare il potenziale della sigaretta senza tabacco che potrebbe al contrario rivelarsi di grande efficacia. Per questo abbiamo realizzato uno studio approvato sia da Emea che dall'ente americano per la sperimentazione».

Lo studio è stato promosso da IEO e ha coinvolto l'Ospedale San Raffaele di Milano e il Centro Cardiologico Monzino di Milano, con l'obiettivo di testare l'utilità dell'impiego della sigaretta senza tabacco e senza nicotina in pazienti affetti da tumore o da infarto miocardico recente, fumatori di almeno 10 sigarette al giorno da almeno 10 anni, come elemento aggiuntivo all'attività di counselling normalmente esercitata da personale medico dedicato. Il rationale per un utilizzo della sigaretta tobacco free è che è scientificamente dimostrato un effetto anti-craving (il craving è un desiderio compulsivo, una necessità profonda ed acuta) della sigaretta senza tabacco, evidenza che lascia ipotizzare una sua possibile efficacia nei protocolli di disassuefazione dal fumo.

«I risultati sui 65 pazienti arruolati – continua Cipolla- mostrano che dopo 6 mesi chi usa la sigaretta elettronica smette di fumare nel 60% dei casi, contro la metà (32%) di chi non la utilizza. Anche chi non riesce a smettere, riduce drasticamente il numero di sigarette fumate (meno 10) mentre chi non la usa riduce in maniera inferiore (circa 6). Il 60% dei pazienti dà un buon giudizio sulla sigaretta senza tabacco e l'80% la giudica un buon modo per ridurre il numero di sigarette fumate. Sulla base di questi dati riteniamo che sarebbe delittuoso non

continuare a studiare uno dei pochissimi mezzi che abbiamo trovato contro il più potente killer conosciuto».

«Far smettere di fumare un fumatore senza privarlo della sigaretta, è un'ipotesi affascinante per la ricerca scientifica – dichiara Gabriella Pravettoni, Direttore dell'Unità di Ricerca Applicata in Psicologia – Così affascinante, che merita di essere scandagliata nei minimi dettagli perché non rimanga solo un sogno. Dobbiamo quindi prendere atto che, malgrado il boom del consumo della sigaretta senza tabacco in molti Paesi occidentali, non c'è ancora evidenza scientifica circa la sua efficacia nella disassuefazione nel lungo termine. I dubbi in questo senso sono molto profondi. Quello più diffuso è legato al principio della psicologia che afferma che ciò che non viene elaborato, tende ad essere ripetuto. Nel caso del fumo, questo significherebbe che se non ci si libera dalla dipendenza psicologica (elaborazione) dalla sigaretta, prima o poi alla sigaretta si torna. Per verificare se questo è vero o no per la sigaretta senza tabacco – continua Pravettoni - bisogna capire esattamente cosa succede al fumatore quando passa alla sigaretta smoke free, analizzando tutti i parametri: comportamentali, clinici, psicologici. Per questo abbiamo messo a punto un nuovo ampio studio clinico controllato che contiamo possa finalmente dare risposte scientifiche più sicure».

«Abbiamo pensato di reclutare i volontari per il nuovo studio fra i partecipanti al nostro programma di screening del tumore del polmone (COSMOS, Continuous Observation of SMOKing Subjects): in totale, ad oggi, 11.200 forti fumatori di più di cinquant'anni. – conclude Giulia Veronesi, Direttore dell'Unità Prevenzione e Diagnosi Precoce del Tumore del Polmone – Verranno arruolati 200 fumatori che saranno seguiti per 6 mesi, valutati dopo 1 anno e poi monitorati a lungo termine, fino a 5 anni, essendo legati alla durata di Cosmos. Questa possibilità di osservazione prolungata e costante rende unico il nostro studio a livello internazionale. Fino ad ora abbiamo osservato che il fatto di partecipare ad un programma di screening ha un impatto ancora lieve sulla disassuefazione: il tasso di sospensione del fumo è dell'8% in 5 anni. Studi precedenti sulla TFC hanno dato segnali incoraggianti ma dobbiamo confermare il dato con uno studio indipendente che abbia un gruppo di controllo che non utilizza TFC e due bracci, uno che utilizza TFC con nicotina e l'altro senza, per un monitoraggio attento delle dosi e dei potenziali effetti collaterali. Dobbiamo trovare uno strumento in più da utilizzare nel complesso rapporto medico-fumatore, da affiancare allo screening per rescindere definitivamente la dipendenza dal tabacco. La Tobacco Free Cigarette è una speranza che merita un approfondimento scientifico completo».

Per informazioni
Ufficio stampa Istituto Europeo di Oncologia
Donata Francese
02 89075019
335 6150331

Benefits of Tobacco Free Cigarette among heavy smokers undergoing a lung cancer screening program: a Randomized Control Study

Il network

Il progetto nasce dalla collaborazione fra il Centro Interdipartimentale di Ricerca e Intervento sui Processi Decisionali (IRIDe) dell'Università di Milano e il progetto COSMOS II per la prevenzione e la diagnosi precoce del tumore al polmone dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO).

IRIDe rappresenta una realtà molto dinamica e innovativa nell'ambito della psicologia della salute, in particolare nello studio di come le persone percepiscono i rischi e i benefici collegati alle proprie decisioni legate alla salute e al benessere psico-fisico. Il progetto COSMOS, giunto alla seconda edizione, ha arruolato negli ultimi 10 anni migliaia di grandi fumatori, persone ad alto rischio di tumore al polmone, e permesso loro di sottoporsi gratuitamente a uno screening annuale che grazie alla TAC spirale, e ora anche a test genetici, consente la diagnosi precoce di questo tumore e, dunque, interventi più efficaci.

Già da due anni IRIDe e COSMOS collaborano, anche con il sostegno di borse di studio messe a disposizione da Fondazione Umberto Veronesi, per approfondire le caratteristiche psicologiche dei fumatori e aumentare l'efficacia degli interventi di counselling al fine di ridurre l'impatto delle scelte rischiose che vengono adottate in relazione al fumo, alla dieta e allo stile di vita.

Il sodalizio fra IRIDe e COSMOS rappresenta così un'opportunità unica per studiare in modo rigorosamente scientifico e in una prospettiva psico-cognitiva, in grado di analizzare le istanze individuali nella loro complessità, il reale impatto dei dispositivi tobacco-free sull'epidemia tabagica, lo stile di vita e il benessere delle persone.

Cosa sono i dispositivi elettronici tobacco-free?

I dispositivi elettronici tobacco-free (TFC), ovvero privi di tabacco, consistono in un insieme di strumenti generalmente denominati "sigaretta elettronica". Il termine tobacco-free è per noi preferibile, sia perché sottolinea un distacco netto, concettuale, prima ancora che tecnico e tecnologico, con la sigaretta tradizionale e il comportamento tabagico. Inoltre, nella stessa categoria rientrano sia i dispositivi con nicotina, sia quelli che ne sono privi, che della sigaretta dunque hanno ben poco.

In generale, la sigaretta elettronica contenente nicotina nasce in Cina nel 2003 come metodo alternativo alla sigaretta tradizionale, vale a dire che avesse lo scopo di replicare la gestualità e la sensazione del fumo, senza la combustione del tabacco. Essa consiste in un dispositivo inalatore miniaturizzato che rilascia una miscela di glicole propilenico vaporizzato con o senza nicotina, glicerolo, aromi naturali, e a differenza delle sigarette tradizionali non genera fumo né altre sostanze legate alla combustione del tabacco. Il contenuto di nicotina è variabile e il

dosaggio può essere calibrato in base alle esigenze e al gusto personale.

In alcuni Paesi questi dispositivi sono attualmente vietati, in attesa di una valutazione definitiva. Nell'Unione Europea la situazione è complessa e vi è una sostanziale difformità tra i vari Paesi: mentre in alcuni è allo studio una possibile regolamentazione, in altri casi (ad esempio Belgio e Danimarca) i TFC sono considerati prodotti farmaceutici.

I dispositivi tobacco-free che utilizzano i liquidi senza nicotina contengono aromi simili a quelli con nicotina, come menta, vaniglia, cappuccino, miele, propoli, pesca, mango, ecc. Tuttavia, i consumatori di tali tipologie sono pochi ed oscillerebbero tra l'1% e il 3%. Esistono liquidi che contengono Lobelia (tabacco indiano), sostanza potenzialmente tossica.

Quasi paradossalmente, mentre in genere ci si riferisce ai TFC con nicotina con la locuzione "sigaretta elettronica", i TFC senza nicotina sono dispositivi tendenzialmente molto simili alle sigarette tradizionali, mentre le prime possono essere anche molto diverse nell'aspetto. Ciò potrebbe rappresentare un problema psicologicamente molto importante rispetto all'efficacia dello strumento, che richiederà particolare attenzione scientifica. Rispetto all'efficacia dei TFC come ausili per la disassuefazione, si può dire che, ad oggi, gli studi disponibili sui dispositivi contenenti nicotina non possono essere ritenuti conclusivi, seppure si possa ritenere che la loro efficacia sia uguale o anche superiore rispetto ai tradizionali prodotti di sostituzione nicotinic.

La Terapia di Sostituzione Nicotinic

La Terapia di Sostituzione Nicotinic o T.S.N. consiste nel fornire all'organismo una quantità controllata di nicotina quotidianamente, al fine di alleviare i sintomi dell'astinenza a cui può andare incontro chi smette di fumare.

La riduzione dei sintomi di ansia, di agitazione, dell'irritabilità e dei malesseri che accompagnano il tentativo di smettere di fumare è molto efficace grazie alla T.S.N. Con la successiva e graduale riduzione a scalare delle dosi, la dipendenza dal fumo può attenuarsi ed essere sconfitta, sempre che naturalmente il soggetto dia il suo contributo volontario all'azione del farmaco ed abbia la perseveranza di ridurre progressivamente la dose di nicotina assunta giornalmente.

Per essere sicuri di ricevere la dose quotidiana di nicotina necessaria e personalizzata, è fondamentale saper usare correttamente il prodotto scelto. In Italia purtroppo tali farmaci sono stati ammessi alla libera vendita come medicinali da banco, rendendo così molto meno efficace e determinante il counseling antifumo parallelo al loro utilizzo. La nicotina in Italia attualmente è in vendita sotto forma di: chewingum da 2 e 4 mg, cerotti transdermici con durata d'azione di 16 e più ore, compresse orali da 2 e 4 mg l'una, microspugne imbevute da inalare con l'utilizzo di un apposito inalatore orale.

La durata del T.S.N. non dovrebbe superare di norma i tre mesi. Questo perché il fine ultimo del trattamento stesso è costituito dalla graduale e progressiva riduzione della dipendenza nicotinic; l'uso prolungato della T.S.N. non deve essere pertanto consigliato. Tuttavia si può ipotizzare che per alcuni pazienti tale trattamento cronico possa essere un modo importante per non fumare o fumare di meno, anche se il rischio appare quello di cadere da una forma di dipendenza in un certo senso "in chiaro", come quella dalla sigaretta, ad una forma di dipendenza farmacologica con caratteristiche meno evidenti, ma altrettanto difficile da eliminare. Si calcola che circa un quarto delle persone che riescono a smettere di fumare

per una settimana ed utilizzano in seguito il T.S.N. per tre mesi, rimangono poi non fumatori per almeno un anno.

In conclusione, la percentuale di soggetti che rimangono non fumatori a distanza di un anno dopo la Terapia di Sostituzione Nicotinic non supera di norma il 10-15%. Uno dei punti deboli della T.S.N., per quanto riguarda il nostro Paese, è costituito paradossalmente dalla sua libera vendita, dal suo declassamento a prodotto da banco. Si tratta di terapie spesso inefficaci, in persone che perdono, su un capitolo importante per la salute come il fumo, il riferimento costituito dal loro medico di fiducia. Questi fumatori appaiono alla fine ancora più deboli ed anche disillusi davanti ad una dipendenza difficile da eliminare come quella da tabacco.

Perché sono necessari nuovi studi?

Nonostante numerosi studi abbiano già analizzato l'efficacia della terapia di sostituzione nicotinic (nelle sue diverse modalità) e alcuni studi negli ultimi anni abbiano posto l'attenzione sul potenziale dei dispositivi TFC mettendone in luce lati positivi e negativi, ancora molto deve essere compreso circa il futuro di questi nuovi dispositivi e il ruolo che dovranno svolgere sia nei contesti della prevenzione, sia in quelli più propriamente terapeutici. E' ancora poco chiaro quale sia il reale vantaggio di questi strumenti, quali siano le condizioni individuali e contestuali che favoriscono il successo di un intervento antitabagico basato su di essi, nonché come i TFC senza nicotina possano favorire una duratura astinenza.

E' inoltre chiaro che i TFC dovranno essere regolamentati al fine di garantire che i relativi vantaggi non siano sovrachiesti dai nuovi rischi per la salute individuale e sociale. A tal fine, urgono conoscenze scientifiche solide ed estese, non circoscritte ai meri dati epidemiologici e ai tassi di successo.

Perché è importante investire nella lotta al tabagismo?

I dati a nostra disposizione circa la diffusione del tabagismo dipingono una situazione in continua evoluzione, in cui informazioni e comportamenti effettivi si modulano l'un l'altro, dando luogo a un equilibrio precario e dinamico. Infatti, se è vero che nel quinquennio 2008 - 2012 la prevalenza di fumatori si riduce del 2,5% (1,6% nel Nord, 2,9% al Centro e 2,4 % nel Sud Italia), è anche vero che negli ultimi tre anni si registra una riduzione delle persone che tentano di smettere di fumare, soprattutto al Centro e al Sud, dove la riduzione è pari a circa il 10%. Segno che qualcosa sta cambiando, o meglio che si sta raggiungendo un nuovo assetto, o equilibrio, dell'epidemiologia del tabagismo. Da una parte, possiamo considerare la crisi economica come principale sostegno al fumo, infatti il tabagismo risulta in aumento nelle classi economicamente più svantaggiate, anche perché il fumo rappresenta un comportamento di auto-medicamento, in grado di alleviare lo stress e l'ansia. Tuttavia, anche la diffusione delle sigarette elettroniche può considerarsi un fenomeno rilevante.

In generale, nel periodo 2009-12, quasi quattro fumatori su dieci (39,2%) hanno tentato di smettere di fumare, restando almeno un giorno liberi dal fumo. Tuttavia quasi il 90% di questi tentativi fallisce. Solo tre fumatori su cento hanno usato farmaci o cerotti e meno di 1 su cento si è rivolto ai servizi o ai corsi offerti dalle Asl. I fumatori italiani, in special modo fra i venti e i trent'anni, vogliono smettere di fumare, ma non sanno cosa fare, a chi rivolgersi e dove

trovare un reale supporto.

Di conseguenza, è necessario sostenere la motivazione dei fumatori a smettere di fumare, sia attraverso una diffusa ed efficace comunicazione mediatica, sia fornendo loro strumenti e servizi efficienti ed efficaci, che sappiano rispondere in modo dinamico alle loro esigenze, fornendo percorsi e soluzioni il più possibile aderenti a valori, preferenze e bisogni dei singoli individui, piuttosto che fornire percorsi standardizzati. Per arrivare a questo risultato è importante investire in nuove ricerche in grado di cogliere questi aspetti nella loro complessità.

Lo studio

Lo studio che proponiamo rappresenta il tentativo di rafforzare la letteratura attuale rispetto all'efficacia dei TFC come strumenti di disassuefazione, attraverso una metodologia e un setting che permettano di ampliare notevolmente le nostre conoscenze e il relativo potere applicativo. In particolare, ci si propone di analizzare gli effetti comportamentali (numero giornaliero di sigarette), clinici (sintomatologia fisiologica, con una particolare attenzione alla funzionalità del sistema respiratorio) e psicologici (qualità della vita, benessere, stato emotivo) prodotti dall'utilizzo dei TFC.

Il disegno dello studio prevede tre gruppi. A un primo gruppo verrà fornito un programma di disassuefazione basato sull'uso di un dispositivo TFC con nicotina; a un secondo gruppo verrà invece fornito un dispositivo senza nicotina; infine, a un terzo gruppo verranno date le stesse informazioni di counselling dei due precedenti gruppi, così come gli stessi strumenti di valutazione psicometrica, ma senza l'utilizzo di un dispositivo TFC.

Saranno arruolati 200 fumatori, che saranno assegnati casualmente a uno dei tre gruppi. Ogni partecipante, sarà monitorato per 6 mesi e valutato successivamente dopo un anno dall'inizio del trattamento. Sarà così possibile testare sia l'efficacia dei dispositivi TFC, sia il relativo impatto sulla salute, il benessere e lo stile di vita individuale.

Quali innovazioni introduce questo studio?

Lo studio parte dalla considerazione che i TFC di per sé non rappresentano strumenti efficaci di disassuefazione, al pari di altri metodi basati sulla somministrazione sostitutiva di nicotina. Infatti, come detto, tutti questi mezzi sono efficaci nel breve periodo ma non nel lungo periodo. Ciò fa sì che, al momento, l'uso di TFC sia da considerarsi prioritario solo in quei contesti in cui sia strettamente necessario ridurre o inibire il consumo di tabacco in breve tempo, come nei setting clinici in preparazione di un intervento chirurgico o nella pianificazione di una terapia medica.

Lo studio vuole, invece, analizzare in soggetti privi di malattia se in una condizione controllata e di supporto continuativo, ma scarsamente invasivo (e perciò a basso costo e facilmente applicabile in diversi contesti), sia possibile ottenere una buona efficacia dei TFC. Lo studio appare innovativo sotto almeno tre aspetti:

- 1) Lo studio parte da una posizione privilegiata rispetto a quelli condotti in precedenza, in quanto inserito (annidato) all'interno di un progetto di screening per la prevenzione e la

diagnosi precoce del tumore al polmone. Di conseguenza, ogni fumatore arruolato avrà già un contratto fiduciario con l'istituzione (lo IEO), con la quale preesiste un contatto continuativo, nel rispetto delle reciproche esigenze e dei rispettivi valori. Il fumatore che accetta di partecipare allo studio è dunque già parte di un setting condiviso e ciò permetterà lo sviluppo di un senso di appartenenza, che può diventare un vero progetto di vita, e non già un tentativo come un altro. Nella maggior parte degli studi, invece, il fumatore si sente osservato, analizzato e misurato, ma non partecipa di un percorso individuale e personale, prima ancora che personalizzato.

Questo aspetto, che potrebbe essere visto come un bias della ricerca, in realtà ne rappresenta un punto qualificante, in quanto la ricerca ha già dimostrato abbondantemente quanto i metodi sostitutivi siano scarsamente efficaci se usati al di fuori di un intervento globale. La ricerca vuole sondare come un setting di screening sia in grado di aumentare l'efficacia dei TFC e in che modo. Questi dati saranno quindi estendibili ad altri setting simili, compreso quello del medico di medicina generale, sebbene con le dovute cautele metodologiche. Inoltre, svolgere questa ricerca all'interno di un progetto continuativo e di lunga durata, permetterà di valutare gli effetti del trattamento anche su un piano longitudinale molto esteso (10 anni), ben al di là della conclusione dello studio. Questo rappresenta una caratteristica quasi unica.

- 2) Un secondo aspetto innovativo riguarda l'uso di parametri psicologici e cognitivi. Nonostante molti progetti di ricerca inseriscano nei propri protocolli misure psicologiche (come dell'ansia e dell'umore in genere), lo studio proposto muove da una prospettiva più specifica, in cui le misure adottate partono da presupposti scientifici consolidati. In particolare, l'approccio cognitivo di base permetterà di valutare quali aspetti dell'individuo (psicologici, comportamentali e cognitivi) favoriscono o ostacolano il programma di disassuefazione. Infatti non è sufficiente stabilire, su un campione staticamente significativo di fumatori, quanto un certo metodo permette di ottenere un certo periodo di astinenza, ma è anche necessario valutare le motivazioni dei successi e dei fallimenti. Sebbene in alcuni casi tali motivazioni siano contestuali e sostanzialmente non controllabili, in molti altri, i fattori di origine cognitiva ed emotiva sono fondamentali.

Verranno dunque condotte una serie di analisi in grado di suggerire quali configurazioni psico-cognitive favoriscano o ostacolino il buon funzionamento dei TFC, in un'ottica dunque né descrittiva, né correlazionale, bensì predittiva. Per giungere a questo risultato non verranno utilizzate solo misure qualitative ma si utilizzerà un approccio complesso, in cui alle misure standardizzate, sotto forma di periodici questionari e diari, verranno affiancate misure quantitative in continuo, grazie all'utilizzo di dispositivi elettronici vestibili che verranno forniti gratuitamente ai partecipanti. Questi dispositivi consentiranno di misurare vari parametri comportamentali (sonno, attività fisica ecc), grazie ai quali sarà possibile effettuare analisi molto più complesse e attendibili.

- 3) Infine, il progetto si configura come un percorso di ricerca assolutamente indipendente, in quanto i dispositivi elettronici, con e senza nicotina, verranno acquistati e non forniti dalle case fornitrici. Ciò permetterà la raccolta e la diffusione di dati in modo completamente autonomo e libero da condizionamenti (più o meno consapevoli) di alcun genere.

RIASSUNTO PROGETTO DI RICERCA IEO S

N. EudraCT

I. INFORMAZIONI GENERALI

1. Titolo: Evaluation of early smoking reduction or cessation by means of electronic cigarette added to standard counselling.		
2. Sperimentatore Principale IEO: Dr. C. Cipolla	3. Co-sperimentatore/i: Dr.ssa E. Calvi, Dr. F. Ciceri	
4. Divisione/i: Unità di Cardiologia	5. Sponsor: Istituto Europeo di Oncologia	
6. <input type="checkbox"/> Unico Centro sperimentale IEO <input checked="" type="checkbox"/> Multicentrico Coordinato da IEO: numero 2 centri partecipanti italiani (Istituto Europeo di Oncologia -Milano- e Istituto Scientifico San Raffaele del Monte Tabor - Milano-). E' previsto un centro collaborante (Centro Cardiologico Monzino, Unità di Cure Intensive Coronariche -Milano-) <input type="checkbox"/> Multicentrico IEO Satellite: sede e responsabile del centro coordinatore:		
7. Durata: 16 mesi	8. Data prevista inizio: giugno 2011	9. Data prevista fine: ottobre 2012

II. CARATTERISTICHE PRINCIPALI

1. <input type="checkbox"/> <i>STUDIO CON MEDICINALI</i>	
1.1 Principio attivo e formula:	
1.2 Meccanismo d'azione:	
1.3 Indicazione proposta per lo studio:	
1.4 Indicazione approvata e nome commerciale (se il medicinale è già in commercio):	
1.5 Fase sperimentale:	
1.6 E' previsto l'uso di placebo: <input type="checkbox"/> No - <input type="checkbox"/> Si orale parenterale	
2. <input type="checkbox"/> <i>STUDIO CON DISPOSITIVI MEDICI</i>	3. <input type="checkbox"/> <i>STUDIO CON RADIAZIONI IONIZZANTI</i>
4. <input type="checkbox"/> <i>STUDIO OSSERVAZIONALE</i>	5. <input checked="" type="checkbox"/> ALTRO : Studio di intervento, non farmacologico, prospettico, multicentrico, randomizzato, aperto (fase III).

III. ASPETTI METODOLOGICI

<p>1. Razionale:</p> <p>Il tabagismo rappresenta uno dei maggiori problemi di salute del mondo moderno, il cui impatto su morbilità e mortalità sono devastanti sia dal punto di vista cardio-cerebrovascolare che oncologico. Le conseguenze del fumo di sigaretta, in termini di possibilità di sviluppare tumori, sono drammaticamente evidenti; più di un quarto di tutte le neoplasie nel mondo occidentale vedono come causa il fumo di sigaretta. Non solo tumori polmonari (dei quali il 90% è legato al fumo), ma anche il cancro di esofago, laringe, bocca, vescica, pancreas, rene, stomaco e tumori ematologici (leucemia mieloide); recentissimamente è stata anche confermata la relazione tra fumo di sigaretta tumore mammario e colon-retto. Il rischio relativo di contrarre broncopneumopatie e malattie respiratorie nei fumatori è quasi 10 volte quello dei non fumatori. Spesso dimenticato, soprattutto per l'inadeguatezza dei cardiologi (che questo studio vuole sensibilizzare fortemente) è l'incremento del rischio relativo legato al fumo concernente le più rilevanti e severe patologie cardiovascolari.</p> <p>Nel tabagismo coesistono due tipi di dipendenza: un primo tipo "farmacologica" ed una seconda "psicologico-gestuale" che si esplica fisiologicamente e chimicamente attraverso una complessa interrelazione di neurotrasmettitori cerebrali coinvolti nei sistemi cosiddetti "di ricompensa". Ad oggi sussistono notevoli controversie sui metodi per smettere di fumare efficaci e scientificamente convalidati e non esistono dati sull'efficacia delle sigarette elettroniche all'interno di protocolli antifumo strutturati.</p> <p>Lo studio si prefigge quindi di testare l'utilità dell'impiego della sigaretta elettronica in pazienti affetti da tumore o da infarto miocardico recente, fumatori di almeno 10 sigarette al giorno da almeno 10 anni, come elemento aggiuntivo all'attività di counselling normalmente esercitata da personale medico dedicato.</p> <p>La sigaretta elettronica usata in questo studio ("T-FumoTM") è uno strumento elettronico che assomiglia ad una vera sigaretta e</p>
--

permette al fumatore di soddisfare la propria esigenza (gestualità, oralità, profumo, percezione visiva) senza danni alla salute. Si fuma come una normale sigaretta, ma non contiene tabacco, né altre sostanze cancerogene. Il fumatore quindi ha la sensazione di fumare, ma non aspira le sostanze cancerogene delle sigarette tradizionali e non aspira nicotina. Non danneggia la salute di chi la utilizza, né l'ambiente circostante, né la salute di chi sta vicino al fumatore.

2. Obiettivo principale: valutazione dell'efficacia a due mesi dell'uso della sigaretta elettronica nella cessazione dal fumo di sigaretta, impiegata in aggiunta ad attività standard di counselling antifumo eseguito da personale medico specializzato.

3. Disegno: Studio di intervento, non farmacologico, prospettico, multicentrico, randomizzato, aperto (fase III). Si prevede di inserire in questo studio un totale di 126 pazienti attraverso un arruolamento di tipo competitivo. E' prevista una randomizzazione in aperto, a due bracci (1:1). La durata di arruolamento è di 16 mesi.

I fattori di stratificazione su cui si basa la randomizzazione saranno i seguenti:

- tipologia di pazienti (chirurgici, se provenienti dall'Istituto Europeo di Oncologia o dall'Istituto Scientifico San Raffaele del Monte Tabor, o medici, se provenienti dal Centro Cardiologico Monzino);
- sesso;
- età (cut off points: 45 e 70).

Braccio A: sono previsti due mesi di solo counselling specialistico e un follow-up a 6 mesi.
Braccio B: sono previsti due mesi di counselling specialistico con il supporto dell'utilizzo della sigaretta elettronica e un follow-up a 6 mesi.

4. Studio di: Superiorità Equivalenza Non inferiorità Non applicabile

5. Trattamento/i (sperimentale e di controllo): NA

IV. DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

1. Caratteristiche dei soggetti/pazienti: pazienti affetti da tumore o da infarto miocardico recente, fumatori di almeno 10 sigarette al giorno da almeno 10 anni.

2. N. totale soggetti/pazienti: 126	3. N. soggetti/pazienti per centro: arruolamento competitivo
--	---

4. Giustificazione della dimensione del campione:

Ipotizzando che la consulenza 'intensiva' porti ad un tasso di cessazione dal fumo dall'inizio dello studio del 40%, a due mesi, vogliamo valutare un aumento al 65% grazie all'aggiunta della sigaretta elettronica. Una dimensione campionaria di 126 pazienti (con un'aspettativa al massimo di 5% di drop-out) potrà permetterci di raggiungere l'80% di potenza statistica, con un livello target di significatività del 0.05 usando un 'two-sided Z test with pooled variance'.

5. Criteri di inclusione:

Sono arruolabili in questo studio pazienti rispondenti ai seguenti criteri:

- pazienti con diagnosi di tumore individuati tra i nuovi ingressi per chirurgia toracica, chirurgia generale e cervicofacciale dell'Istituto Europeo di Oncologia;
- pazienti con diagnosi di tumore ematologico afferenti presso l'U.O. di Ematologia e TMO della Fondazione San Raffaele del Monte Tabor;
- pazienti con recente evenienza di infarto miocardico acuto provenienti dal Centro Cardiologico Monzino* ;
- età maggiore di 18 anni;
- pazienti fumatori stabili di almeno 10 sigarette al giorno da almeno 10 anni.

* Per questi pazienti la presentazione del disegno dello studio e la loro adesione al protocollo, attraverso la firma del modulo di

Consenso Informato, avverrà direttamente al Centro Cardiologico Monzino. Successivamente i pazienti saranno indirizzati e seguiti interamente in IEO.

6. Criteri di esclusione:

Non sono arruolabili in questo studio pazienti rispondenti ai seguenti criteri:

- pazienti con aspettativa di vita inferiore a 6 mesi;
- pazienti che abbiano intrapreso tentativi strutturati per smettere di fumare negli ultimi 3 mesi.

7. Criteri generali di valutazione dell'efficacia:

L'obiettivo primario di questo studio è la valutazione dell'efficacia a due mesi dell'uso della sigaretta elettronica nella cessazione dal fumo di sigaretta, impiegata in aggiunta ad attività standard di counselling antifumo eseguito da personale medico specializzato.

L'efficacia verrà valutata attraverso il tasso di astinenza dal fumo di sigaretta a due mesi.

L'evento di interesse è la cessazione dal fumo di sigaretta dall'inizio della randomizzazione alla fine dello studio (secondo mese) e si verifica quando il soggetto dichiara di avere smesso completamente di fumare (numero di sigarette fumate dall'inizio dello studio è pari a zero) e la misurazione del CO è pari o inferiore a 4 ppm.

8. Criteri generali di valutazione della tollerabilità: NA**9. Metodologia statistica:**

Tutte le informazioni raccolte verranno presentate in forma descrittiva, con tabelle di frequenza, assoluta e percentuale, per le variabili categoriche e con tabelle contenenti la media, mediana, deviazione standard, range interquartile, minimo e massimo della distribuzione per le variabili quantitative.

Sulla base dei dati raccolti sarà fornita una stima del tasso di astinenza da fumo e il tasso di riduzione, confrontando i due bracci in termini di percentuali, 'odd ratio', con relativi intervalli di confidenza.

Per valutare la 'compliance' e il gradimento, si provvederà a costruire tabelle descrittive di frequenze divise per braccio, saranno calcolati test del chi-quadrato o test esatto di Fisher per valutare eventuali differenze tra le due braccia.

Si valuteranno anche analisi per sottogruppi e analisi multivariate tenendo conto delle diverse patologie e dell'influenza di fattori psico-sociali come l'età, il sesso e lo stato depressivo.

Si valuteranno anche le variazioni dei tassi nel tempo, durante il follow-up, tenendo conto dei problemi legati all'incremento del type II error dovuto al multiple testing.

V. VALUTAZIONE DEL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO**1. Possibili vantaggi:**

La nostra speranza è che l'associazione dell'uso della sigaretta elettronica aggiuntivo all'attività di counselling, normalmente esercitata da personale medico dedicato, possa aiutare il soggetto nella cessazione/riduzione dal fumo di sigaretta.

2. Possibili svantaggi e rischi: Non esiste nessun rischio e/o svantaggio all'utilizzo delle sigarette elettroniche "T-Fumo™".**3. Alternative diagnostico-terapeutiche: NA****4. Procedure dello studio:**

Durante la visita T0 lo studio verrà presentato e discusso con i pazienti potenzialmente eleggibili. Qualora il paziente decida di partecipare, gli sarà chiesto di firmare il modulo di Consenso Informato. Una volta valutata l'eleggibilità del paziente sarà effettuata la randomizzazione via web e verrà programmata la visita T1, che deve avvenire al massimo entro una settimana dall'evento (evento chirurgico, infarto miocardico acuto, ricovero). Eventualmente, qualora possibile, la visita T0 e la visita T1 possono coincidere.

A seconda del braccio di randomizzazione del paziente seguiranno una serie di visite e successivi contatti telefonici, come spiegato in dettaglio nelle seguenti flow-charts. I pazienti saranno supportati in questo iter da personale medico altamente specializzato.

FLOW-CHART BRACCIO A

Timin g	Counselling					
	Giorno	0	1	10	20	30
	Step	T0 (visita di screening)	T1 (visita basale)	T2	T3	T4 (visita intermedia)
ATTIVITA'		Presentazione del protocollo al paziente	Misurazione CO	Counselling telefonico specialistico	Counselling telefonico specialistico	Misurazione CO
		Firma del CI	Valutazione rischi			Valutazione riduzione del fumo
ATTIVITA'		Randomizzazione	Questionario Depressione			Questionario Depressione
		Programmazione Visita T1	Valutazione dipendenza dal fumo			Questionario compliance e gradimento
ATTIVITA'			Definizione del programma di riduzione dell'uso di sigarette e istruzioni per proseguire il programma. Consegna diario.			Seduta di counselling
			Seduta di counselling			
		Raccolta anamnesi				
Timin g	Giorno	40	50	60	180	
Step	Step	T5	T6	T7 (visita finale)	T8 (visita di follow-up)	
ATTIVITA'		Counselling telefonico specialistico	Counselling telefonico specialistico	Misurazione CO	Misurazione CO	
				Valutazione riduzione del fumo	Valutazione riduzione del fumo	
ATTIVITA'				Questionario Depressione	Questionario Depressione	
				Questionario compliance e gradimento	Questionario compliance e gradimento	
ATTIVITA'				Seduta di counselling		

FLOW-CHART BRACCIO B

		Counselling + sigaretta elettronica				
Timing	Giorno	0	1	10	20	30
	Step	T0 (visita di screening)	T1 (visita basale)	T2	T3	T4 (visita intermedia)
ATTIVITA'		Presentazione del protocollo al paziente Firma del CI Randomizzazione Programmazione Visita T1	Misurazione CO Valutazione rischi Questionario Depressione Valutazione dipendenza dal fumo Consegna kit sigarette, istruzioni e diario Seduta di counselling Raccolta anamnesi	Counselling telefonico specialistico	Counselling telefonico specialistico	Misurazione CO Valutazione riduzione del fumo Questionario Depressione Questionario compliance e gradimento Seduta di counselling
Timing	Giorno	40	50	60	180	
	Step	T5	T6	T7 (visita finale)	T8 (visita di follow-up)	
ATTIVITA'		Counselling telefonico specialistico	Counselling telefonico specialistico	Misurazione CO Valutazione riduzione del fumo Questionario Depressione Questionario compliance e gradimento Seduta di counselling	Misurazione CO Valutazione riduzione del fumo Questionario Depressione Questionario compliance e gradimento	

Il programma in cui vengono inseriti i partecipanti al protocollo dura 2 mesi e consiste in 3 visite (basale e 2 controlli: uno intermedio e uno al termine dello studio) e in 4 contatti telefonici (uno ogni 10 giorni). E' prevista inoltre una quarta visita di follow-up a 6 mesi.

VISITA BASALE (T1)

La visita basale prevede:

- valutazione clinica (breve anamnesi, presenza di patologie e di terapie concomitanti, presenza di altri fattori di rischio cardio-onco-respiratori, presenza di sintomi);
- valutazione del profilo 'tabaccologico' del fumatore (misurazione del monossido di carbonio espirato: indicatore di presenza di fumo, in base al tipo di sigarette e alle modalita' di aspirazione delle stesse. Si riduce o scompare quasi del tutto in relazione alla riduzione/cessazione del fumo);
- valutazione del profilo psicologico del fumatore (grado di consapevolezza sul problema, motivazione a smettere, eventuale presenza di sintomi depressivi - valutata con questionario ad hoc);
- inizio dell'affiancamento/supporto con sigaretta elettronica o counselling in base al braccio randomizzato, consegna del diario.

VISITA DI CONTROLLO INTERMEDIA (T4)

Consiste nella valutazione della situazione tabaccologica e psicologica del fumatore. Rileva la comparsa di sintomi o eventi non

presenti al basale. Viene commentato il diario e il questionario di compliance/gradimento. Viene effettuata la seduta di counselling.

VISITA DI CONTROLLO FINALE (T7)

Consiste nella:

- breve valutazione clinica e tabaccologica (con misurazione del monossido di carbonio);
- breve valutazione psicologica con nuova somministrazione di questionario per sintomatologia depressiva;
- viene commentato il diario e il questionario di gradimento/compliance;
- seduta di counselling.

VISITA DI FOLLOW-UP (T8)

Consiste nella:

- breve valutazione clinica e tabaccologica (con misurazione del monossido di carbonio);
- breve valutazione psicologica con nuova somministrazione di questionario per sintomatologia depressiva.

Il protocollo prevede la possibile uscita anticipata del paziente dallo studio nei seguenti casi:

- ritiro del consenso alla partecipazione allo studio da parte del paziente;
- assunzione successiva alla visita T0 di farmaci attivi sulla sfera psico-emotiva (non sono presi in considerazione farmaci attivi sulla sfera psico-emotiva già assunti al momento della visita T0);
- uso di cerotti transdermici;
- comportamenti compulsivi abnormi;
- aggravamento della malattia di base;
- uso di sigarette elettroniche per pazienti randomizzati nell'arm A;
- decesso del paziente.

5. Misure precauzionali a salvaguardia dei soggetti/pazienti: Data la natura dello studio proposto, non sono attesi eventi avversi. Di conseguenza non sono previste misure precauzionali a salvaguardia dei pazienti.

6. Valutazione complessiva del rapporto rischio beneficio: Data la natura dello studio proposto, non sono attesi eventi avversi.

VI. INFORMAZIONI AMMINISTRATIVE

Sperimentazione PROFIT:

- ▶ Copertura dei costi: TOTALE - PARZIALE (specificare costi non coperti) – RICAVI: SI - NO
- ▶ Compensi e/o emolumenti a favore degli Sperimentatori: NO - SI (specificare entità e provenienza (Promotore/IEO));

Sperimentazione NO PROFIT (DM 17/12/04):

▶ TIPOLOGIA DEI COSTI PREVISTI:	MODALITA' DI COPERTURA (es: Fondi ad hoc, SSN, Contributo Farma, etc.)
Farmaco/i:	
Assicurazione:	
Indagini diagnostiche (specificare):	
.....	

- ▶ Compensi e/o emolumenti a favore degli Sperimentatori: NO - SI (specificare entità e provenienza (Promotore/IEO));

VII. OSSERVAZIONI

L'azienda T-Text srl contribuirà a supportare questo studio, sia economicamente, sia attraverso la fornitura del materiale di consumo (sigarette e filtri) necessario.