

CITISINA: Un cambio di paradigma nel trattamento della dipendenza da nicotina?

Linda Daffini*

Introduzione

Il tabagismo è una delle principali cause di morbidità e mortalità evitabile a livello globale, è riconosciuto come una patologia, classificata nel DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*), come Disturbo da uso di tabacco (DUT).

L'impatto del fumo sulla salute a livello mondiale ha portato negli ultimi anni ad una crescente ricerca di cure farmacologiche, con lo scopo di coadiuvare la cessazione del fumo agendo sia sui sintomi di astinenza, che cercando di ridurre il craving connesso alla dipendenza.

Si è assistito ad una notevole espansione del mercato dei sistemi a rilascio di nicotina senza combustione.

Accanto ad essi, nel panorama terapeutico attuale, la **citisina** (recentemente ridenominata *citiniclina* nei contesti regolatori internazionali) sta vivendo una rinascita scientifica.

La citisina è un alcaloide vegetale utilizzato nell'Europa dell'Est dagli anni '60; solo recentemente tuttavia studi clinici condotti secondo rigorosi standard GCP (*Good Clinical Practice*), ne hanno sancito l'efficacia e la sicurezza, ponendola come potenziale gold standard per il trattamento del DUT.

Studi di particolare interesse e rigore scientifico degli ultimi anni che hanno valutato efficacia clinica, tassi di astinenza, rapidità d'azione e controllo del craving tramite terapia con citisina, sono lo studio ORCA-3 (Rigotti *et al.*, 2024/2025) e la revisione sistematica pubblicata su *Addiction* da Puljević *et al.* (2024/2025).

Abbiamo tratto da essi una breve revisione della farmacodinamica della citisina.

Meccanismo d'azione

La citisina esercita la sua azione farmacologica interagendo ad alta affinità con i recettori nicotinici dell'acetilcolina $\alpha 4 \beta 2$ ($\alpha 4 \beta 2$ nAChRs), i principali mediatori della dipendenza da nicotina ampiamente distribuiti nel sistema mesolimbico.

Il potere terapeutico della molecola risiede nella sua duplice azione.

Da un lato ha un'azione di agonista parziale, stimolando il rilascio di dopamina in misura moderata, ma sufficiente a mitigare i sintomi della sindrome da astinenza.

Esercita tuttavia anche azione da antagonista recettoriale: occupando stabilmente il recettore $\alpha 4 \beta 2$ nAChRs impedisce infatti alla nicotina eventualmente assunta con la sigaretta di legarsi ad esso, prevenendo così il picco dopaminergico che rinforza il comportamento tabagico (regolatore negativo del meccanismo di *reward*).

Efficacia clinica e tassi di astinenza

Lo studio ORCA-3 rappresenta uno dei pilastri della letteratura recente in materia.

* *Medico Ser.D., ASST PG 23, Bergamo.*
FeDerSerD Informa, n. 39 B, 2026.

Si tratta di un trial multicentrico randomizzato di Fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su una vasta coorte di fumatori adulti.

Sono stati arruolati in totale 792 partecipanti, in 20 centri specializzati, dal gennaio 2022 al marzo 2023.

I partecipanti sono stati randomizzati, assegnandoli a 3 gruppi (1:1:1), rappresentati da: uso di citisina 3 mg per 3 somministrazioni/die per 12 settimane; 3 mg per 3 somministrazioni/die per 6 settimane e a seguire placebo 3 volte/die per 6 settimane; placebo 3 volte/die per 12 settimane.

Il periodo di follow up totale è stato di 24 settimane e i partecipanti di tutti i gruppi hanno ricevuto anche un supporto comportamentale.

Lo studio ORCA 3 utilizza un protocollo di cura con dose fissa giornaliera del farmaco.

I risultati evidenziati da *Rigotti e colleghi* sono dirimenti nel dimostrare l'efficacia terapeutica della citisina, misurata in termini di tassi di astinenza continua dal fumo di tabacco riportata dal paziente e validata biochimicamente, tramite controllo del monossido di carbonio espirato e dosaggio dei livelli plasmatici del metabolita della nicotina *cotina*, a tempo zero e a seguire ogni 2 settimane nel corso di tutto lo studio.

L'outcome primario dello studio è l'astinenza completa continuativa durante le ultime 4 settimane (di 6 o di 12 totali di trattamento); l'outcome secondario è l'astinenza completa dal termine del trattamento fino a 24 settimane totali di osservazione.

I risultati osservati sono stati i seguenti:

- Trattamento di 6 settimane: il tasso di astinenza tra le settimane 3 e 6 (outcome primario) è risultato significativamente superiore al placebo, con un Odds Ratio (OR) moderato (OR 2.9), a conferma dell'efficacia della molecola. L'astinenza continuativa per le 24 settimane (outcome secondario) è stato del 6.8% vs 1.1% del placebo.
- Trattamento a 12 settimane: Lo studio ha dimostrato che un ciclo prolungato di 12 settimane (3 mg, tre volte al giorno) porta a tassi di astinenza continua (settimane 9-12) prossimi al 30% (OR 4.4; moderato-forte), contro il 9.4% del gruppo placebo. L'astinenza continuativa per le 24 settimane è stato del 20.5% vs 4.2% del placebo.

Puljević *et al.* hanno invece svolto una rigorosa revisione sistematica tramite meta-analisi (*random effect meta analysis*) con lo scopo di determinare l'efficacia della citisina sulla cessazione del fumo di tabacco, in comparazione a placebo/nessun intervento o altri trattamenti attivi, utilizzando i principali trials clinici pubblicati in letteratura nel 2023 (ed accuratamente selezionati).

Lo studio si prefiggeva anche di stabilire se una dose o una durata specifica influenzasse l'esito del trattamento e se altri trattamenti associati (esempio psico-comportamentale) fossero validi ausili sinergici o il loro impatto sia indifferente.

Le conclusioni più significative sono le seguenti:

- da una meta-analisi svolta su 6 trial clinici (e un totale di 5194 partecipanti) è stato evidenziato che i pazienti che assumevano citisina avevano maggiori probabilità di smettere di fumare al termine dello studio rispetto ai pazienti nei rispettivi gruppi di controllo (placebo/nessun intervento) (RR = 2.65, p < 0.0001);

- una meta-analisi svolta su 2 trial clinici (e un totale di 1511 pazienti arruolati) ha mostrato che i pazienti che assumevano citisina avevano maggiori probabilità di smettere di fumare al termine dello studio rispetto ai pazienti in terapia con sostituti della nicotina (NRT) (RR = 1.36, $p < 0.0152$);
- una meta-analisi svolta su 3 trial clinici (e un totale di 2508 pazienti arruolati) ha mostrato che la differenza nello smettere di fumare non è statisticamente differente tra i pazienti che hanno ricevuto citisina e quelli che hanno ricevuto vareniclina (RR = 0.96; $p < 0.8464$).

Per quanto riguarda l'impatto della dose e della durata del trattamento i risultati di rilievo emersi sono i seguenti:

- una meta-analisi svolta su 2 trial clinici (e un totale di 1009 pazienti arruolati) ha mostrato che un regime di cura con citisina prolungato (84 giorni) aveva una probabilità superiore, statisticamente significativa, di determinare cessazione del fumo rispetto a pazienti in regimi di cura *standard* (40-42 giorni) (RR = 1.29, $p < 0.0319$).

Tale studio ha analizzato anche l'impatto di un trattamento educativo-comportamentale associato alla terapia farmacologica, questi i risultati:

- è stata effettuata una revisione su tre studi clinici nei quali il trattamento farmacologico o il placebo venivano associati a un intervento educativo-comportamentale. I dati dimostrano come tale intervento, sia nel gruppo in terapia farmacologica che nel gruppo placebo, determina tassi significativamente superiori di astensione continuativa dal fumo nei 12 mesi di follow up successivi al trattamento (32.1% *vs* 7.3%), con un tasso di ricaduta significativamente inferiore.

Questi dati complessivamente sottolineano e validano scientificamente l'efficacia della citisina nella remissione del DUT; suggeriscono anche che la durata del trattamento gioca un ruolo chiave nella stabilizzazione del paziente, permettendo un consolidamento del cambiamento comportamentale.

Rapidità d'azione e impatto sul craving

È noto come uno dei fattori critici nel fallimento dei tentativi di cessazione dal fumo di tabacco sia la gestione dell'intensità del craving sia nelle prime 72 ore, che nel medio termine nelle prime due settimane dal *quit day*.

Lo studio di Rigotti *et al.* ha misurato il craving per tabacco al momento del reclutamento e ad intervalli regolari di 6 settimane nel corso dello studio, tramite il *Brief Questionnaire of Smoking Urges* (QSU-brief).

Il trattamento con citisina ha prodotto una significativa riduzione del craving, se comparato con il placebo, attraverso le 6 settimane di trattamento.

Lo studio sottolinea come il craving sia rimasto significativamente ridotto anche nei partecipanti che hanno continuato a fumare nonostante l'assunzione della citisina, indicando come essa mitigasse il craving nonostante il ricorso continuativo al fumo di tabacco.

Inoltre, i livelli misurati di cotinina permanevano significativamente ridotti rispetto al "tempo zero" anche nei pazienti che non avevano cessato di fumare, indicando come la citisina contribuisse a ridurre sostanzialmente il numero di sigarette fumate (effetto legato al prezioso ruolo di agonista-parziale).

Grazie a tale efficacia la citisina è indicata anche negli utilizzatori di sigarette elettroniche e dispositivi privi di combustione.

Anche lo studio di Puljević *e colleghi* ha valutato la gestione del craving nei pazienti in terapia con citisina, tramite scale analogiche visive (VAS); da tali test emerge che:

- la riduzione del craving è rilevabile già nei primi 3-5 giorni di trattamento, sovrapponendosi alla fase di "pre-cessazione" in cui il paziente riduce il numero di sigarette;
- rispetto alla vareniclina, la citisina mostra una rapidità d'azione comparabile, ma con un profilo di tollerabilità gastrointestinale e neuropsichiatrica spesso superiore, riducendo gli episodi di nausea severa e sogni vividi, fattori che portavano non di rado all'abbandono della terapia con vareniclina.

Un altro fattore critico nel raggiungimento dell'outcome di remissione del DUT è la rapidità d'azione del farmaco impiegato.

La revisione sistematica di Puljević *et al.* conferma come la citisina si distingua per una farmacocinetica che permette una rapida occupazione recettoriale.

Sebbene l'emivita sia relativamente breve (circa 4.8 ore), il rapido assorbimento è fondamentale per garantire una copertura rapida e costante dei recettori $\alpha 4\beta 2$ nAChRs nelle prime settimane e questo si ottiene sia con un protocollo a dose piena iniziale e poi decrescente sia con un protocollo a dose fissa. Un protocollo a dose iniziale bassa e poi crescente (protocollo a induzione) non garantisce invece la immediata piena occupazione recettoriale come negli altri due casi. Con una preparazione che abbia dosaggi garantiti e uniformi, si possono raggiungere risultati soddisfacenti anche con un regime tradizionale di 25 giorni. Ovviamente in caso di forti fumatori motivati a smettere il ciclo può essere ripetuto, nei modi e nei tempi a discrezione del medico, per raggiungere un risultato più soddisfacente.

Conclusioni

La citisina rappresenta oggi l'opzione terapeutica con il miglior rapporto costo-efficacia disponibile per la cura del DUT.

La sua capacità di antagonizzare il recettore nicotinico con una rapidità tale da "smorzare" il piacere della sigaretta già dai primi giorni di assunzione la rende uno strumento robusto ed affidabile per il clinico.

In conclusione, come recentemente evidenziato dal lavoro di Rigotti *et al.* e dalle meta-analisi di Puljević *et al.*, per lo specialista delle dipendenze, la citisina non è più solo un'alternativa "low-cost", ma una scelta di prima linea basata sull'evidenza, caratterizzata da un'azione rapida sul craving e da una sicurezza clinica consolidata.

La sfida futura risiederà nella conferma dei regimi terapeutici più efficaci, al fine di massimizzare i tassi di successo a lungo termine.

Riferimenti bibliografici

- Rigotti N.A., Benowitz N.L., Prochaska J.J., Rubinstein M., Clarke A., Blumenstein B., Cain D.F., & Jacobs C. (2025). Cytisinicline for Smoking Cessation: The ORCA Phase 3 Replication Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.*, Jun 1, 185(6): 648-655. Doi: 10.1001/jamainternmed.2025.0628.
- Puljević C., Stjepanović D., Meciar I., Kang H., Chan G., Morphet K., Bendotti H., Kunwar G., & Gartner C. (2024). Systematic review and meta-analyses of cytisine to support tobacco cessation. *Addiction*, Oct, 119(10): 1713-1725. Doi: 10.1111/add.16592.