Sistema Salute, 63, 3 2019: pp. 355 - 379 ISSN 2280-0166

Fumo: nuovi prodotti e riduzione del danno. Luci ed ombre sull'impatto delle sigarette elettroniche e tabacco riscaldato

Smoking: new products and damage reduction. Lights and shadows on the impact of electronic cigarettes and heated tobacco

Rossana Pasquini

Dipartimento di filosofia, scienze sociali, umane e della formazione, Università degli studi di Perugia

Parole chiave: sigarette elettroniche, diffusione internazionale e nazionale, efficacia, effetti sulla salute

RIASSUNTO

Obiettivi: valutare, in base ai risultati di specifici lavori bibliografici, se le sigarette elettroniche (e-cig), si sono rivelate efficaci come ausilio per smettere di fumare sigarette, pipe e sigari, senza indurre danni alla salute.

Metodi: sono stati presi in esame numerosi studi, sia di tipo sperimentale, che epidemiologico, condotti per evidenziare sia la validità dell'utilizzo delle e-cig per l'abbandono dei sistemi tradizionali per fumare, sia gli effetti sulla salute dei liquidi ed aromi contenuti nelle e-cig che scaldandosi producono un aerosol gassoso, spesso aromatico.

Risultati: ancora oggi le prove a sostegno dell'efficacia della sigaretta elettronica per ridurre il fumo o smettere di fumare non sono conclusive, in quanto il numero e soprattutto il tipo di studi disponibili non permette un giudizio definitivo sull'efficacia della e-cig. Senza contare che i liquidi e gli aromi utilizzati possono essere nocivi, mentre le sigarette a tabacco riscaldato possono dar luogo alla formazione di composti, come le nitrosamine, altamente tossici. Senza dimenticare che rimane poi del tutto aperta la problematica di chi, nel tentativo di smettere di fumare, si ritrova a farne un uso duale: non esiste, infatti, studio che quantifichi la riduzione dei danni per la salute nel passaggio parziale da sigaretta tradizionale a e-cig. Anche se sono molti i ricercatori e i medici a ritenere i dati a disposizione incoraggianti, c'è la necessità di ulteriori studi di alta qualità per determinare se e in che misura la e-cig sia effettivamente efficace.

Keyword: e-cigarettes, international and national reach, effectiveness, health effects

SUMMARY

Objectives: to evaluate, based on the results of specific bibliographic works, whether electronic cigarettes (e-cig) have proven to be effective as an aid to quitting cigarettes, pipes and cigars, without causing damage to health.

Autore per corrispondenza: rossana.pasquini@unipg.it

Methods: numerous studies have been examined, both experimental and epidemiological, conducted to highlight both the validity of the use of e-cig for the abandonment of traditional smoking systems, and the effects on health of liquids and aromas contained in the e-cig that when heated produce a gaseous aerosol, often aromatic.
Results: even today the evidence supporting the efficacy of the electronic cigarette to reduce smoking or to stop smoking is not conclusive, since the number and above all the type of studies available does not allow a definitive judgment on the effectiveness of the e-cig. Not to mention that the liquids and aromas used can be harmful, while heated tobacco cigarettes can give rise to the formation of compounds, such as highly toxic nitrosamines. Without forgetting that the problem of those who, in an attempt to quit smoking, find themselves making a dual use of it remains completely open: in fact, there is no study that quantifies the reduction of health damage in the partial transition from traditional cigarette to e-cig. Although there are many researchers and physicians who believe the data is encouraging, there is a need for further high-quality studies to determine whether and to what extent e-cig is indeed effective.

Introduzione

Il fumo di tabacco è uno dei più gravi problemi di salute pubblica al mondo responsabile, secondo i dati diffusi dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (1) del decesso di 7 milioni di persone ogni anno: 1 decesso ogni 6 secondi. In particolare, oltre 5 milioni di queste morti sono il risultato dell'esposizione diretta al tabacco, mentre oltre 600 mila sono causate dall'esposizione al fumo passivo. Il fumo di tabacco rappresenta, quindi, la seconda causa di morte nel mondo e la principale causa di morte evitabile. L'abitudine al fumo, inoltre, è in aumento nella popolazione femminile, tra gli adolescenti e nei Paesi in via di sviluppo. Il 70% dei consumatori inizia a fumare prima dei 18 anni di età e il 94% prima dei 25 anni. Considerando i dati sulla diffusione di quest'abitudine tra la popolazione che riferiscono di 1 miliardo di fumatori nel mondo di cui l'80%, vive in Paesi a basso e medio reddito, si stima che il totale dei decessi entro il 2030 potrebbe raggiungere quota 8 milioni all'anno e che nel XXI secolo il tabagismo avrà causato fino a un miliardo di morti.
Il fumo non è responsabile solo del tumore del polmone, ma rappresenta anche il principale fattore di rischio per le malattie respiratorie non neoplastiche, fra cui la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ed è uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare. In generale, va considerato che la qualità di vita del fumatore è seriamente compromessa, a causa della maggiore frequenza di patologie respiratorie (tosse, catarro, bronchiti ricorrenti, asma ecc.) e cardiache (ipertensione, ictus, infarto ecc.) che possono limitare le attività della vita quotidiana (2).
In Italia, secondo i dati dell'indagine Doxa-ISS, presentati in occasione della Giornata Mondiale contro il tabacco 2019 (3) ci sono 11,5 milioni di fumatori (22% della popolazione), di cui 6,9 milioni sono uomini (27,3%) e 4,6 milioni donne (17,2%). L'abitudine al fumo risulta più diffusa tra gli uomini e nella fascia di età 25-44 anni. Le fumatrici sono aumentate soprattutto nelle regioni del Sud Italia: sono quasi il doppio

rispetto alle fumatrici che vivono nelle regioni centrali e settentrionali (il 22,4% al Sud e isole contro il 12,1% al Centro e il 14% al Nord). In generale si inizia a fumare a 17,9 anni, mentre il 13,8% inizia prima dei 15 anni. Secondo l'indagine dell'ISS un fumatore maschio su 4 è un forte fumatore, fuma cioè più di un pacchetto al giorno. Quasi la metà delle donne fuma tra le 10 e le 20 sigarette al giorno (4). Oltre la metà dei giovani fumatori tra i 15 e 24 anni fuma già più di 10 sigarette al giorno e oltre il 10% più di 20. La variabilità regionale mostra in testa alla classifica delle Regioni con le più alte quote di fumatori alcune del regioni del Centro–Sud, come Umbria, Abruzzo, Lazio e Sicilia, anche in Emilia Romagna la prevalenza resta elevata. Come conseguenza In Italia si stima che siano attribuibili al fumo di tabacco dalle 70.000 alle 83.000 morti l'anno (al primo posto in Europa, con il 37%), con oltre il 25% di questi decessi compreso tra i 35 ed i 65 anni di età. Sono invece 7,1 milioni (13,5%) le persone che hanno smesso di fumare (4,3 milioni di uomini e 2,8 milioni di donne) (3). I dati riportati sono i tratti di una vera e propria epidemia. Questo ha portato le multinazionali del tabacco a cercare strade alternative alle sigarette tradizionali e, di conseguenza, alla necessità di studiare effetti complessi e dibattuti di tali alternative: si tratta del mercato, in continua espansione delle sigarette elettronica (e-cig abbreviato dall'inglese), dispositivi concepiti per simulare e sostituire, nell'utilizzo e nell'aspetto, i sistemi tradizionali per fumare derivati del tabacco.

Storia delle sigarette elettroniche

Le e-cig sono sul mercato da circa quindici anni. Il primo vero brevetto risale al 1965, depositato dallo statunitense Herbert A. Gilbert. Il primo modello commerciale venne sviluppato in Cina nel 2004 da Hon Lik, un farmacista cinese (6) che allora lavorava per una società chiamata Golden Dragon sfruttando una tecnologia ad ultrasuoni. Commercializzate in Cina da parte del Gruppo Golden Dragon (Holdings), un'industria farmaceutica cinese di Hong Kong, le sigarette elettroniche sono state brevettate come Ruyan, che significa "quasi come il fumo".

Dopo l'esordio nel mercato asiatico, nel 2006, le sigarette elettroniche arrivano anche in Occidente, in primis negli Stati Uniti, quindi in Europa, sulla scia della promessa di essere innocue. E' un successo di vaste proporzioni, soprattutto negli Stati Uniti. A partire dal 2012, poi, si registra, anche nei Paesi occidentali, una marcata accelerazione nell'opera di promozione delle sigarette elettroniche da parte delle aziende produttrici, tanto che nel 2015 il mercato delle e-cig aveva già un valore stimato di circa 10 miliardi di dollari, quasi la metà fatturati negli Stati Uniti (56%), seguiti dal Regno Unito (12%). Il restante 21% era equamente suddiviso tra Cina, Francia, Germania, Italia e Polonia, ciascuna con uno share compreso tra il 3 e il 5%.

Dall'ottobre del 2013 anche l'Accademia della Crusca ha riconosciuto il verbo svapare per indicare "l'azione di emettere del vapore acqueo tramite uno strumento costituito

da una batteria ricaricabile, un circuito elettrico, un filtro e un vaporizzatore". I suoi utilizzatori sono definiti "svapatori", mentre il suo impiego è detto "svapo".

Che cosa sono le e-cig

Il termine sigaretta elettronica identifica tutti i dispositivi elettronici in grado di inalare vapore senza fare uso di combustione, nati, per diminuire la dipendenza e l'uso di sigarette, pipe e sigari tradizionali, ricalcando le mimiche e le percezioni sensoriali di questi ultimi.

L'idea di fondo è stata: sostituire la combustione con la vaporizzazione, il tabacco con gli aromi, prevedere l'impiego di altre sostanze che incidono sul processo vaporizzazione ed, eventualmente, la nicotina. Il tutto racchiuso in un oggetto che, soprattutto nei prodotti di prima generazione, era in grado di simulare le dinamiche di utilizzo della sigaretta tradizionale, producendo nell'utilizzatore l'illusione di continuare ad usarla, sia nella forma, sia nella sostanza.

Il perché è facilmente intuibile: sostituire la sigaretta tradizionale con qualcosa di meno dannoso per la salute. Come raggiungere lo scopo deriva dalla premessa di partenza: senza combustione e senza tabacco vengono meno due dei principali elementi nocivi per l'organismo umano. Il tabacco e la carta che lo avvolge, infatti, bruciando, generano oltre 4.000 sostanze chimiche. Tra le più pericolose figura il catrame, contente 83 sostanze cancerogene (cancerogeni di classe A secondo la IARC (5) che, depositandosi nei polmoni e nelle vie respiratorie, aumentano il rischio di tumori.

Caratteristiche delle e-cig

Le e-cig sono, quindi, dispositivi elettronici che riscaldano sostanze liquide e producono un aerosol gassoso, spesso aromatico, che possono non contenere (Electronic non-nicotine delivery systems, Ennds) o contenere (Electronic nicotine delivery systems, Ends) una quantità variabile di nicotina, racchiusa nelle apposite cartucce, congiuntamente a una miscela chimica composta da acqua, glicole propilenico, glicerolo e altre sostanze, tra cui gli aromatizzanti, i quali, secondo uno studio pubblicato nel 2017 su una rivista della Società americana di fisiologia, sono circa 7.000 con caratteristiche biochimiche molto variabili (7). Questa miscela, dopo la vaporizzazione, genera formaldeide, acetaldeide, acroleina e metalli pesanti (8). Sebbene esistano dei prodotti dall'aspetto simile alla sigaretta tradizionale, esistono svariati tipi di dispositivi che differiscono nella forma, nelle prestazioni e nella resa aromatica.

La miscela (e-liquid) è fatta vaporizzare per effetto del calore. Un dispositivo creato ad hoc consente infatti l'inalazione di vapore aromatizzato – da qui il termine "svapare" – che può contenere quantità variabili di nicotina (in genere, tra 6 e 24 mg e chiaramente indicata sulla confezione). In questo modo, il fumatore con dipendenza, vive un'esperienza molto

simile a quella del fumo di una classica sigaretta prodotto principalmente dal glicerolo e dal glicole propilenico. L'effetto hit, il classico colpo in gola che si avverte con le sigarette al tabacco, può essere riprodotto sia da questi due soli componenti, ma in modo blando, sia dalla nicotina aggiunta alla soluzione, ed è tanto più avvertibile quanta più nicotina viene aggiunta. Inoltre, la pratica di aspirare dal cilindretto a forma di cilindro fornisce ai fumatori non solo la nicotina di cui sente il bisogno l'organismo che ha sviluppato dipendenza, ma anche un'esperienza tattile, olfattiva e gustativa che richiama quella della sigaretta.

A partire dal 2003, si è passati dalla prima alla terza generazione di Ends/Ennds: da Cig-a-like (chiamati così per l'aspetto molto simile alle sigarette convenzionali) a Vape-pen (con essi aumentano le dimensioni del dispositivo e la potenza delle prestazioni, si raffina l'esperienza sensoriale), fino a Pod-mod o HnB (heat not burn), soluzioni ibride tra e-cig e sigarette tradizionali. Questi dispositivi sono una versione ulteriormente potenziata rispetto alle precedenti che dà la possibilità di regolare e personalizzare la quantità di energia che i dispositivi utilizzano e il consumo di e-liquid. Inoltre, non è presente combustione, ma riscaldamento per generare un aerosol che contiene nicotina); i marchi più noti sono Juul (Juul Labs e Altria/Marlboro), e la IQOS (prodotto di Philip Morris International).

La *JUUL*, diffusissima negli stati Uniti, è arrivata in Italia a gennaio 2019. Ha un design molto elegante, somiglia a una chiavetta USB, può essere usata con discrezione, è disponibile in gusti che si rivolgono ai giovani (menta glaciale, mix frutta, creme brulée, mentolo) e contiene un alto contenuto di nicotina. In Italia, una JUULpod (così si chiama la cartuccia con il liquido) contiene circa 20 mg/ml di nicotina, l'equivalente di circa 200 boccate. Fumare una JUULpod, quindi, equivale a fumare un pacchetto di sigarette (negli Usa la Juul Lab è stata richiamata più volte dall'FDA a intraprendere delle azioni risolutive per limitare l'uso della Juul tra i giovani, tra cui il divieto di vendere alcuni aromi)

La *IQOS* (I-Quit-Ordinary-Smoking), la "sigaretta di tabacco non bruciato", viene lanciata in Italia nel 2014. Si tratta di bastoncini di tabacco usa e getta imbevuti di glicole propilenico, che sono inseriti in un supporto nella sigaretta HNB. La differenza chiave tra una sigaretta tradizionale e una IQOS è che il tabacco contenuto in una sigaretta brucia a temperature superiori a 600°C, generando fumo che contiene circa 4000 sostanze irritanti e tossiche prodotte dalla combustione delle foglie di tabacco.Nelle IQOS il tabacco viene riscaldato a temperature più basse (circa a 350°C, temperatura inferiore rispetto alle sigarette tradizionali) e non rilascia cenere, con il vantaggio di generare quantità inferiori di sostanze tossiche. In questo modo, il fumatore con dipendenza, aspira tabacco evitando la combustione e l'inalazione di catrame e di altri gas tossici, ma vive un'esperienza molto simile a quella del fumo di una classica sigaretta.

Diffusione della sigaretta elettronica

Si è iniziato a monitorare l'utilizzo delle sigarette elettroniche a livello europeo, nell'ambito delle inchieste sul consumo di tabacco dell'Eurobarometro, a partire dall'indagine del 2012. Nel 2012 il 7% di europei oltre i 15 anni aveva provato almeno una volta una sigaretta elettronica e l'1% dichiarava di usarla o averla usata regolarmente. Dal 2014 al 2016 la popolazione europea che ha "almeno provato" la sigaretta elettronica passa dal 12% al 15%, mentre i dati più recenti, confrontati con i precedenti sondaggi, mostrano un uso stabile delle sigarette elettroniche (2%) e nessuna riduzione del tasso complessivo di fumo nell'UE che resta fermo al 26%, percentuale registrata anche nel 2014, con un aumento tra le persone di età compresa tra 15 e 24 anni dal 25% nel 2014 al 29% nel 2017. Nel 2016, il 61% degli intervistati affermava di aver iniziato a usarle per ridurre o cessare il proprio consumo di tabacco, ed il 77% di chi fa uso delle e-cig sceglie quelle con nicotina. Tra coloro che attualmente usano sigarette elettroniche, le differenze a livello di paese sono minime. La percentuale più alta di intervistati che usano sigarette elettroniche si trova nel Regno Unito (5%). La situazione è simile quando si tratta di coloro che li usavano, ma hanno smesso di farlo. In Francia, ciò riguarda quasi uno su dieci (9%), ma altrove è inferiore. Un quarto dei giovani ha provato almeno le sigarette elettroniche, come il 21% delle persone tra i 25 ei 39 anni. In confronto, il 6% degli intervistati di età pari o superiore a 55 anni non lo ha fatto (9-11).

Negli Stati Uniti, indagini nazionali hanno rivelato un forte aumento dello "svapo" di nicotina tra gli studenti delle scuole superiori: più del 20% dei ragazzi tra 16 e 18 anni ha riferito di aver svapato la nicotina nel 2018, con un aumento del consumo di sigarette elettroniche negli adolescenti tra il 2017 e il 2018 (12-14).

Nel 2019, la prevalenza dello svapo di liquidi a base di nicotina è stata di 1 su 4 tra gli studenti di 16-17 anni, di 1 su 5 tra quelli di 15-16 anni e di 1 su 11 tra quelli di 14 anni (15), tanto che l'uso delle sigarette elettroniche (e-cig) tra i giovani è stata definita dall'FDA, l'ente americano che regola tutti i prodotti a base di tabacco,una vera e propria epidemia: nel 2018 più di 3,6 milioni facevano uso di e-cig,.

In Italia – secondo i dati dell'Istituo Superiore di Sanità (ISS) – gli utilizzatori abituali e occasionali di e-cig sono circa 900.000 (16). Di questi l'80,1% sono fumatori, dunque consumatori duali che fumano le sigarette tradizionali e contemporaneamente l'e-cig. Il 5% dei fumatori abituali o occasionali di sigaretta elettronica sono persone che prima di utilizzare l'e-cig non avevano mai fumato sigarette tradizionali. Per quanto riguarda le sigarette a tabacco riscaldato, queste vengono utilizzate abitualmente o occasionalmente dall'1,1% della popolazione italiana, circa 600.000 persone. La loro notorietà è più che triplicata passando dal 18,9% nel 2015 al 67.3% nel 2019.

Sono l'Abruzzo e il Molise le regioni italiane più aperte al fenomeno del vaping: nell'area costituita dalle due Regioni il 16% dei fumatori adulti ha infatti adottato la sigaretta

elettronica in alternativa al fumo tradizionale. In seconda posizione la Campania, con il 13% e al terzo posto il Lazio (12%), a pari merito con l'Emilia-Romagna. Seguono Toscana, Puglia e Lombardia (10%) e Triveneto (9%). La classifica prosegue poi con le altre Regioni del Sud (Sicilia e Basilicata/Calabria al 9%) e l'area del Nord-Ovest (Piemonte/Valle d'Aosta e Liguria all'8%). In fondo alla classifica la Sardegna (7%) e la zona delle Marche e dell'Umbria (5%).
Relativamente alla percezione del rischio per la salute derivante dall'uso di questi prodotti, si osserva che sebbene la maggioranza dei fumatori (il 55,8%) ritenga che essi siano dannosi al pari delle sigarette tradizionali, il 25,3% ritiene invece che le sigarette a tabacco riscaldato siano meno dannose delle sigarette tradizionali. Inoltre, il 58,4% dei fumatori ed il 6,4% dei non fumatori passerebbe/inizierebbe a fumare esclusivamente questi nuovi prodotti del tabacco di fronte alla certezza che essi siano meno dannosi per la salute rispetto alle sigarette tradizionali.
I dati di un'indagine finalizzata al monitoraggio dei comportamenti legati all'uso del tabacco tra adolescenti di età compresa tra i 13 e i 15 anni, coordinata dall'Istituto Superiore della Sanità su richiesta del Ministero della Salute, lanciano l'allarme sui ragazzi: un minorenne su 10 è un fumatore abituale e più della metà consuma anche cannabis (17). Il 18% dei giovanissimi italiani (13-15 anni) fa uso di sigarette elettroniche: sono il 125% in più rispetto al 2014.
Secondo l'indagine la fascia di età dell'iniziazione al fumo di sigaretta è quella della scuola secondaria di primo grado (10-13 anni), e la prima età che vede i giovanissimi italiani fare un passo verso il vizio del fumo è quella di 10 anni. I prodotti da fumo più utilizzati sono le sigarette di tabacco (1 su 5 le fuma quotidianamente) e le sigarette elettroniche (18%), che si pongono assolutamente in linea con la sigaretta tradizionale (diversamente da quello che succede negli adulti).
Le ragazze sono fumatrici abituali di sigaretta tradizionale nel 24% dei casi contro il 16% dei coetanei maschi, mentre per quanto riguarda la sigaretta elettronica sono i ragazzi ad usarla abitualmente di più rispetto alle ragazze 22% vs 13%. Secondo l'indagine, emerge, inoltre, che i giovani fumatori abituali sono quelli che fanno meno sport e che bevono più energy drink. La maggior parte degli svapatori è un consumatore duale.
Significativo è poi il dato che per gli adolescenti resta molto, troppo facile accedere a materiale d'ogni tipo relativo al fumo, anche se esplicitamente vietato per legge. E, soprattutto, registra la scuola come un luogo di conoscenza e spesso origine della prima sigaretta, malgrado il divieto assoluto che vige negli istituti italiani e l'impossibilità di vendere una larga parte delle tipologie di fumo in commercio ai minori di 14 anni (17).

Le e-cig sono veramente efficaci per smettere di fumare?

Come già riportato, le sigarette elettroniche, dispositivi progettati per simulare e sostituire, nell'utilizzo e nell'aspetto, i sistemi tradizionali per fumare, sono diventati

popolari tra i fumatori, inizialmente, come ausilio per smettere di fumare sigarette, pipe e sigari tradizionali

Ancora oggi le prove a sostegno dell'efficacia della sigaretta elettronica per ridurre il fumo o smettere di fumare, però non sono conclusive, in quanto il numero e soprattutto il tipo di studi disponibili non permette un giudizio definitivo sull'efficacia della e-cig, anche se sono, comunque, molti i ricercatori e i medici a ritenere i dati a disposizione incoraggianti.

I fumatori, se interrogati, rispondono che le e-cig li hanno aiutati a smettere di fumare o a ridurre il proprio consumo di tabacco. Ad esempio in Europa, in base all'Eurobarometro sul tabacco nel 2017 (11) è il 17% di chi usa e-cig ad aver ridotto il proprio consumo di tabacco e il 14% ad aver smesso di fumare.

In Italia, secondo i dati dell'indagine DOXA presentati dal Centro Nazionale Dipendenza e Doping (OSSFAD) dell'ISS in occasione della Giornata Mondiale senza tabacco il 31 maggio del 2017, chi fuma le e-cig dichiara di aver diminuito il consumo di sigarette tradizionali leggermente (il 13,8%) o drasticamente (l'11,9%). Il 34,9% non ha cambiato abitudine tabagica, il 10,4 ha iniziato a fumare e l'11,7% ha ripreso il consumo delle sigarette tradizionali. Soltanto nel 14,4% dei casi l'e-cig ha portato a smettere definitivamente (18). Da sottolineare che anche se l'introduzione delle sigarette elettroniche ha suscitato tra i fumatori che volevano smettere molte speranze (1 su 10 le usa come ausilio, tre volte più degli altri metodi), si è evidenziato che i fumatori che tentano di smettere di fumare con le sigarette elettroniche riportano gli stessi tassi di astinenza di quelli che usano altri metodi (19).

In Gran Bretagna uno studio diretto a valutare se le sigarette elettroniche funzionino meglio di altri prodotti, come cerotti e gomme alla nicotina, per smettere di fumare. ha concluso che il 18% di chi è passato dalle sigarette tradizionali a quelle elettroniche ha poi smesso di fumare, contro il 9% degli altri prodotti. Inoltre l'uso di e-cig si diffonde di pari passo con la riduzione della prescrizione di sostituti nicotinici (15).

Una ricerca negli USA del 2017 indicava che l'uso crescente della e-cig va di pari passo con un aumento significativo del tasso di cessazione annuo. Quindi chi usa e-cig ha maggiori probabilità di tentare e di riuscire a smettere di fumare rispetto a chi non le usa (20). Nel 2018, una revisione pubblicata dagli esperti statunitensi delle National Academies of Science, Engineering and Medicine, su indicazione della Food and Drug Administration, dopo aver revisionato oltre 800 studi sul fumo elettronico, sono giunti a due conclusioni: *primo*, per gli adulti che tentano di smettere le sigarette elettroniche possono rivelarsi un presidio utile; *secondo*, è invece molto probabile che i ragazzini che «svapano» con le e-cig finiscano per passare alle più dannose sigarette tradizionali (21).

Sulla base di alcuni studi randomizzati le evidenze scientifiche sono meno nette: la e-cig risulta al massimo almeno altrettanto efficace del cerotti nicotinici nell'astinenza a sei

mesi,e la e-cig con nicotina più efficace rispetto a quelle senza nicotina (22-25).
Ci sono poi numerosi studi osservazionali longitudinali e trasversali, alcuni dei quali sembrano indicare che la e-cig possa aiutare a smettere di fumare e altri che trovano correlazioni negative. Molti di questi studi presentano evidenti limiti (bias di selezione, di confondimento, ecc.).
Sono state pubblicate anche diverse review e metanalisi sull'efficacia della e-cig nella riduzione o cessazione del fumo da tabacco che si differenziano per il tipo di studi presi in considerazione e per le conclusioni che ne derivano.
La Cochrane Review del 2016 (27) che ha esaminato gli studi pubblicati fino a gennaio 2016 (2 randomizzati[1] e controllati e 21 di coorte) conclude che, pur essendo le prove ancora limitate, le sigarette elettroniche con nicotina possono aiutare le persone a smettere di fumare. La review attesta, inoltre, l'assenza di gravi effetti collaterali per almeno 2 anni di utilizzo (per questa valutazione si sono basati anche su 7 ulteriori studi di coorte non considerati per la cessazione del fumo).
La Meta-analisi di Kalkhoran e Glantz, Università di California, del 2016 (28), che ha incluso 38 studi pubblicati fino a giugno 2015 di cui 15 di coorte, 1 randomizzato controllato (Bullen su Lancet del 2013) e 3 trasversali, conclude che le persone che utilizzano la e-cig hanno quasi un terzo delle probabilità in meno (28%) di abbandonare il fumo tradizionale rispetto a chi non le usa. Va sottolineato che questa meta-analisi è stata criticata dalla comunità scientifica per la metodologia utilizzata basata sul confronto di studi assai differenti e con variabili poco confrontabili.
Anche i risultati della review e meta-analisi pubblicata sul BMJ (29), che ha incluso studi con disegni diversi: 3 studi controllati randomizzati (quelli di Bullen, Caponnetto e Adrianes) e 9 studi di coorte, pubblicati tra il 2013 e fine 2015, suggeriscono una superiorità della e-cig con nicotina rispetto alla e-cig senza nicotina nell'abbandonare il fumo. ma le prove a favore della e-cig sono considerate molto limitate.
Altre meta-analisi e revisioni di letteratura (30-33) sull'efficacia della e-cig verso placebo o altre terapie concordano sul fatto che le evidenze disponibili sono di qualità bassa, che i dati mostrano trend statisticamente non significativi e che sono necessari ulteriori studi randomizzati per confrontare l'efficacia della e-cig verso altri metodi riconosciuti.
Successivamente sono stati pubblicati nuovi studi di popolazione per confrontare fumatori che usano la e-cig con fumatori che non la usano e il loro tasso di successo nell'astinenza dal fumo. Tali studi hanno fornito risultati divergenti che possono dipendere anche dalla modalità d'uso della e-cig da parte del consumatore (ad es. un uso regolare e più intensivo sembra essere più efficace di un uso intermittente o di breve durata).

[1] I 2 studi randomizzati controllati sono quello di Bullen su Lancet del 2013 che non ha rilevato differenze significative tra la e-cig e il cerotto nicotinico e lo studio italiano Caponetto su PlosOne del 2013 secondo il quale la e-cig è superiore al placebo

Tra questi realizzato da un gruppo di ricercatori di diversi enti italiani sono stati pubblicati sulla più importante rivista al mondo del settore, Tobacco Control, i primi risultati del follow-up a 24 mesi del primo studio al mondo sulla efficacia e sicurezza a lungo termine delle sigarette elettroniche. Lo studio, tutt'ora in corso, riporta come l'aggiunta della sigaretta elettronica alle sigarette tradizionali non sembra né facilitare la cessazione dal fumo di tabacco, né la riduzione delle sigarette fumate quotidianamente. Tuttavia, chi ha già smesso di fumare e sceglie di utilizzare esclusivamente e-cig, ha maggiori possibilità di non ritornare alle sigarette tradizionali. Sostanzialmente, lo studio conferma che la sigaretta elettronica può essere un'alternativa per gli ex fumatori per non tornare a fumare sigarette, ma la sua efficacia per smettere di fumare è minima. Non sono, poi, emerse problematiche specifiche relative alla sicurezza delle e-cig, né differenze significative nel rischio di patologie legate al fumo tra coloro che fumano e-cig e sigarette tradizionali, ma i risultati sugli eventi avversi richiedono più tempo per poter essere considerati definitivi (34).
Uno degli aspetti più dibattuti, che desta le maggiori preoccupazioni in termini di salute pubblica, oltre alla questione se le e-cig aiutino realmente a smettere di fumare, è la possibilità che la sigaretta elettronica faciliti il passaggio alla sigaretta tradizionale, in particolare per i giovani (più il consumo di nicotina avviene in giovane età e dura nel tempo, più la dipendenza a questa sostanza sarà forte e la disassuefazione difficile).
Gli studi pubblicati finora non consentono di dimostrare alcun rapporto causa-effetto, anche se alcuni studi longitudinali nei giovani e giovani adulti sembrano indicare, a detta degli autori, una correlazione tra uso della e-cig e passaggio alla sigaretta tradizionale. Occorreranno osservazioni per tempi più lunghi per poter rappresentare la reale entità del problema. Analizzando i dati epidemiologici si evidenziano due trend differenti: in Europa, l'uso della e-cig tra i minori è essenzialmente di tipo sperimentale e, soprattutto quello regolare, sembra non aumentare. Non così invece negli Stati Uniti dove si assiste a una continua crescita dei tassi anche tra i giovani, tra i quali già dal 2014 aveva superato l'utilizzo della sigaretta tradizionale.
Per quanto concerne le meta-analisi, sono stati pubblicate due meta-analisi che hanno preso in considerazione solo studi longitudinali, una pubblicata nel giugno del 2017 su JAMA Pediatrics (35) e l'altra, pure pubblicata nel giugno 2017, sulla rivista francese Santé Publique (36). Secondo gli autori, gli adolescenti e i giovani adulti che usano sigarette elettroniche hanno un rischio maggiore di iniziare a fumare tabacco e di diventare fumatori correnti (inteso come "almeno una volta negli ultimi 30 giorni"). Va però detto che la meta-analisi pubblicata sul JAMA Pediatrics ha preso in considerazione solo studi americani ed include studi con alto numero di perdite al follow up (tra il 30 e il 60%), che coinvolgono fasce di età diverse tra loro. Anche i risultati della meta-analisi pubblicata sulla rivista francese sono da interpretare con prudenza, in parte per le stesse ragioni elencate sopra (si tratta in parte degli stessi studi).

I risultati degli studi effettuati lasciano, quindi, nella più grande incertezza: in quanto un'analisi delle metodologie utilizzate rivela che la qualità di questi lavori, è, in genere, bassa; inoltre un'analisi dettagliata dei risultati degli studi sull'efficacia delle sigarette elettroniche per smettere di fumare, offre risultati discordanti: alcuni studi dicono di sì, altri di no. A tutt'oggi, quindi, le conoscenze scientifiche a sostegno dell'efficacia della sigaretta elettronica per smettere di fumare o ridurre il fumo sono inconcludenti. Il numero e soprattutto il tipo di studi a disposizione non permette un giudizio definitivo sull'efficacia della e-cig. Senza dimenticare che rimane poi del tutto aperta la problematica di chi, nel tentativo di smettere di fumare, si ritrova a farne un uso duale; non esiste studio che quantifichi la riduzione dei danni per la salute nel passaggio parziale da sigaretta tradizionale a e-cig. C'è quindi la la necessità di ulteriori studi controllati randomizzati di alta qualità per determinare se e in che misura la e-cig sia effettivamente efficace.
Malgrado ciò, sono molti tra i ricercatori e i medici a ritenere i dati a disposizione incoraggianti. Infatti, la sigaretta elettronica può essere un importante fattore di controllo della dipendenza dei fumatori dalla nicotina, consentendo di ridurre i rischi perché è priva di catrame e di altri gas tossici che sono comunemente contenuti nel fumo delle sigarette normali così come in quello dei sigari e della pipa. Non viene, quindi, esclusa la possibilità di utilizzare la e-cig come ausilio per smettere di fumare in un soggetto che vuole smettere, considerando che la sigaretta elettronica oltre a rilasciare la nicotina (come fanno i cerotti a base di nicotina) permette al fumatore di mantenere la gestualità legata all'uso della sigaretta tradizionale. C'è anche chi non esclude che il mantenimento dell'abitudine alla gestualità renda il fumatore più vulnerabile alla ricaduta.

Effetti sulla salute delle sigarette elettroniche

Tossicità dei liquidi

Anche in questo caso, va segnalato che l'assenza di una metodologia standardizzata di valutazione delle emissioni delle sigarette elettroniche comporta una grande variabilità nei risultati degli studi finora pubblicati. Inoltre i dispositivi di ultima generazione permettono, attraverso la regolazione di una serie di parametri, il riscaldamento del glicole propilenico con conseguente formazione di sostanze pericolose quali l'acroleina. In assenza di combustione di tabacco si ritiene che la sigaretta elettronica sia meno nociva della sigaretta tradizionale sia per chi la fuma, sia per chi gli sta accanto, ma mancano prove solide sulla sua sicurezza a medio e lungo termine.
Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi che hanno riscontrato in alcuni liquidi e vapori sostanze potenzialmente tossiche e cancerogene come le nitrosamine e i composti organici volatili (formaldeide, acetilaldeide e acroleina), ma in numero e quantità inferiori a quelle misurate nelle sigarette tradizionali. Non va poi dimenticato che le e-cig maggiormente utilizzate sono quelle che contengono nicotina, una sostanza che

crea dipendenza, soprattutto per i più giovani, che presenta una tossicità cardiovascolare e che può provocare un'intossicazione acuta in caso d'ingestione accidentale del liquido, soprattutto da parte di bambini. Rimane aperta anche la questione dell'uso duale di sigaretta elettronica e sigaretta tradizionale. Per quanto concerne lo svapo passivo, vi è sicuramente un'esposizione alla nicotina e al particolato fine la cui quantificazione varia da studio a studio (secondo alcuni studi è paragonabile, secondo altri inferiore al fumo da sigaretta) e molto probabilmente nessuna esposizione significativa agli agenti cancerogeni. Nel complesso c'è consenso sul fatto che le sigarette elettroniche siano meno pericolose delle sigarette tradizionali o perché vengono a mancare o perché sono presenti con valori molti più bassi la maggior parte delle sostanze tossiche e cancerogene prodotte dalla combustione come il catrame, il monossido di carbonio e gli idrocarburi policiclici aromatici. A questo proposito i risultati dello studio pubblicato nel febbraio del 2017 sull' Annals of Internal Medicine (37) hanno evidenziato, misurando composti organici volatili e nitrosamine nel sangue e nelle urine, come il passaggio dalla sigaretta tradizionale all'e-cig *(1)* comporta, a distanza di soli sei mesi, una riduzione significativa delle sostanze cancerogene presenti nell'organismo; *(2)* che si tratta di una riduzione simile a quella che si osserva nel gruppo di ex fumatori che usano solo sostituti nicotinici, e che *(3)* per poter beneficiare di questa riduzione, bisogna abbandonare completamente l'uso della sigaretta tradizionale. Diverso il discorso per la nicotina: infatti dall'analisi si riscontrano livelli simili in tutti i gruppi.

Anche il primo studio scientifico a lungo termine condotto non solo sugli uomini, ma anche sui materiali svapati e sull'aria ambientale che circonda lo svapatore (38) ha evidenziato che la sigaretta elettronica riduce i rischi del 99% rispetto alla sigaretta tradizionale di tabacco. I disturbi più frequentemente riportati dalle diverse revisioni di letteratura pubblicate tra il 2016 e il 2017 sono in genere moderati e reversibili: irritazione delle vie respiratorie, nausea, tosse, bronchite, asma, mal di testa (39).

Diversi studi si focalizzano sulla moltitudine e diversità delle sostanze aromatizzanti utilizzate (40-41) essenzialmente assorbiti per via enterale, la cui tossicità se inalati è stata finora poco testata. Un team di ricerca italiano (42), studiando le conseguenze del vapore sul modello animale: era arrivato a concludere che le sigarette elettroniche hanno *"un potente effetto moltiplicatore sugli enzimi bioattivi cancerogeni di fase I, compresi gli attivatori di idrocarburi policiclici aromatici (IPA), e possono aumentare la produzione di radicali liberi di ossigeno e l'ossidazione del DNA in 8-idrossi-2'-deossiguanosina"*. Cioè, possono portare alla "diminuzione delle capacità antiossidanti del tessuto polmonare e un aumento della produzione di radicali liberi, due condizioni che hanno un ruolo primario nel generare quello stress ossidativo spesso imputato come causa o concausa di tumori, invecchiamento cellulare e malattie cronico degenerative".

Un altro problema che emerge da diversi studi è posto dal frequente uso concomitante di

e-cig e sigarette tradizionali. A questo proposito va segnalato che in base a studi recenti nessun livello di fumo è considerato sicuro.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi rapporti o revisioni di letteratura che hanno sintetizzato le conoscenze attuali sul tema della sicurezza delle sigarette elettroniche. Se ne citano alcuni in ordine cronologico di data di pubblicazione.

- L'aggiornamento 2016 della review della Cochrane attesta l'assenza di gravi effetti collaterali fino ad un periodo di 2 anni di utilizzo. Gli eventi avversi riportati più frequentemente sono irritazione alla bocca e alla gola, probabilmente dovuti al glicole propilenico e alla nicotina (27).
- La review di Glasser sull'Am J Prev Med ha individuato 116 articoli pubblicati fino a maggio 2016 riguardanti gli effetti sulla salute che erano per lo più moderati e risolvibili. Lo studio mette in risalto l'aumento delle chiamate ai centri antiveleni americani per esposizione alla nicotina (43).
- Il Centro di ricerca sulle dipendenze dell'Università canadese di Victoria nel gennaio 2017, sulla base della letteratura pubblicata fino ad aprile 2016, conclude il suo rapporto affermando che le e-cig non rilasciano catrame e che le emissioni di vapore contengono solo 18 delle 79 tossine rilasciate dalle sigarette tradizionali, inclusi livelli molto bassi di alcune sostanze cancerogene e dei composti organici volatili (44).
- La review della Public Health England, pubblicata nel 2015 e aggiornata al 2018, nel rapporto del 2015 (45) affermava che le-cig sono circa il 95% meno nocive di una sigaretta convenzionale. Questa stima del rischio aveva sollevato importanti critiche, ad esempio sul Lancet, dove l'evidenza scientifica su cui si fondava questa stima veniva ritenuta insufficiente in quanto basata sulle competenze e conoscenze di un gruppo di esperti internazionali alcuni di quali non esenti da potenziali conflitti di interesse. Nell'aggiornamento del 2018 (46) si cita uno studio secondo il quale il potenziale tumorale della e-cig è lo 0.4% di quello della sigarette tradizionali mentre non è possibile stimare il rischio cardiovascolare e polmonare.
- L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) già nel 2014, in un Rapporto che analizzava i risultati di una serie di studi e di ricerche, aveva segnalato che non vi sono né studi scientifici né evidenze scientifiche che confermino la sicurezza dell'uso della sigaretta elettronica ed il suo grado di efficacia rispetto al reale apporto da offrire a coloro che intendano smettere di fumare. Inoltre, pur non essendo di per sé una sostanza cancerogena, può agire come «promotore tumorale. Infine, la svapata espone alla nicotina e a un numero imprecisato di sostanze tossiche i non fumatori, tra cui donne incinte e neonati. C'è quindi la necessità di una regolamentazione dei dispositivi elettronici che permettono di fumare: In particolare, gli esperti dell'OMS hanno accomandato il divieto di vendita ai minori delle sigarette elettroniche e.il divieto di fumare sigarette elettroniche nei luoghi pubblici al chiuso "almeno finchè non venga

provato che i vapori emessi non siano pericolosi per le persone che stanno intorno (47). Nel 2016, a Delhi, in India, nella Settima Conferenza sulla della diffusione del tabagismo (48), l'OMS, in un report su Ends (Electronic Nicotine Delivery Systems) e Ennds (Electronic Non-Nicotine Delivery Systems), pur premettendo che se la grande maggioranza dei fumatori di tabacco che non sono grado, o non vogliono, smettere di fumare passassero all'utilizzo di una fonte alternativa di nicotina con minori rischi per la salute, si potrebbe arrivare ad un beneficio significativo per la salute pubblica mondiale, sostiene, però, in base all'analisi dei dati scientifici, che le sigarette elettroniche (che scaldano un liquido per creare un vapore con aromatizzanti, dissolti in glicole propileni e glicerine) possono rilasciare agenti tossici, soprattutto negli aromi, che potrebbero avere, a lungo andare, effetti nocivi. L'OMS, in quel rapporto, spiegava che il numero e il livello di sostanze tossiche conosciute prodotte da Ends e Ennds sono mediamente più basse che quelle nelle sigarette normali, anche se il livello di sostanze tossiche può variare enormemente tra marchi differenti, anche tra liquidi dello stesso marchio, e in alcuni casi raggiungere picchi più elevati di quelli del fumo di tabacco. Il tutto senza contare che negli Ends sono stati registrate sostanze tossiche nuove, come il gliossale. E, avvertiva l'OMS, alcuni aromatizzanti dolci, come cannella e ciliegia potrebbero essere pericolosi a lungo termine. L'OMS riportava anche che il vapore passivo delle e-cig contiene più metalli come nichel e cromo rispetto al fumo passivo. A giugno 2019, in un rapporto globale sul fumo, l'OMS, dopo aver ampiamente analizzato e sintetizzato gli studi sulle sigarette elettroniche di prima e seconda generazione e i rischi per la salute disponibili in letteratura, rileva come non ci sono oggi abbastanza prove del fatto che le e-cig siano realmente efficaci e d'aiuto ai fumatori che ne fanno uso con l'intenzione di smettere di fumare: *"A oggi, in parte a causa della diversità dei prodotti relativi alle e-cig e delle scarse prove disponibili, il potenziale delle sigarette elettroniche di svolgere un ruolo come intervento di cessazione del tabacco nella popolazione non è ancora chiaro"*, si legge nel documento. Ma non solo: secondo l'ultimo rapporto: *"I giovani che fumano le sigarette elettroniche sono esposti alla nicotina, che può avere effetti a lungo termine sul cervello in via di sviluppo"*. C'è, inoltre, un concreto rischio di dipendenza da questa sostanza, dato che ci sono sempre più prove disponibili che dimostrano come i giovani non fumatori che usano le e-cig hanno il doppio delle possibilità di cominciare a fumare sigarette tradizionali più tardi nella vita. Di conseguenza, sebbene le sigarette elettroniche siano generalmente meno tossiche delle sigarette tradizionali (tabacco): *"le e-cig non sono innocue e i governi che non le hanno vietate dovrebbero prendere in considerazione la loro regolamentazione come prodotti dannosi, inserendole nell'elenco dei prodotti del tabacco, prodotti che imitano il tabacco oppure in una categoria ancora più specifica"*, conclude l'OMS, specificando, infine, che si dovrebbe vietarne la pubblicità e applicare le tasse per scoraggiarne il più possibile il loro utilizzo (49).

Tossicità cardiovascolare e polmonare

Una parte dei rischi per la salute delle sigarette elettroniche riguardano il sistema cardiovascolare e quello polmonare. In particolare, tra gli effetti cardiovascolari e polmonari dello svapare sono stati evidenziati un aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, cambiamenti nella funzione polmonare (aumento della resistenza al flusso respiratorio), infiammazione polmonare, stress ossidativo (50).

L'assenza di tabacco nelle e-cig non deve far dimenticare che esse per lo più contengono nicotina che, oltre a essere una sostanza che crea forte dipendenza, presenta una tossicità cardiovascolare. Il rischio cardiovascolare della sigaretta elettronica al quale potrebbero contribuire oltre alla nicotina altre sostanze presenti nel vapore (acroleina, formaldeide e particolato ultra fine) sembra minore rispetto alla sigaretta tradizionale, ma in assenza di dati a medio e lungo termine ai pazienti con malattie cardiovascolari che hanno utilizzato le-cig per smettere di fumare si consiglia di abbandonare a medio termine anche la e-cig. Inoltre, non è possibile escludere le conseguenze sulla salute delle sostanze presenti nei liquidi e che si ritrovano nel vapore inalato, anche per l'alto numero e la variabilità delle sostanze utilizzate.

Gli studi che richiamano l'attenzione sugli aromi delle e-cig sono tanti, in particolare quelli che si sono concentrati sul glicole propilenico e sugli aromi artificiali (40-41) tra questi il diacetile e altri additivi alimentari che, se inalati, possono causare disturbi respiratori. Anche l'acroleina, prodotta dal riscaldamento eccessivo della glicerina e del glicole propilenico, comporta un rischio cardiovascolare ed è causa d'infiammazione polmonare. Alcuni studi hanno rilevato anche la presenza di micro-metalli nel vapore derivanti dal riscaldamento della resistenza. Anche in uno studio del 2018 si riporta che gli aromi potrebbero essere dannosi, dato che hanno ridotto, in colture cellulari, la crescita e la funzione di particolari cellule epiteliali, dette ciliate. Tali cellule costituiscono dal 50 al 75% del rivestimento delle vie aeree e fungono da scudo protettivo contro muco e alcuni agenti patogeni (51).

Nel 2019 una ricerca su Scientific Reports, ha messo in luce in particolare i potenziali rischi di due composti chimici, il diacetile e il pentanedione, che conferiscono alle e-cig un gusto burroso e un aroma caramellato (52). Un altro studio, appena condotto dall'Istituto di neuroscienze del Consiglio Nazionale delle Ricerche (53), accende invece i riflettori su un potenziale collegamento fra la nicotina, sia nelle sigarette tradizionali che nelle e-cig, e il delta-9-tetraidrocannabinolo (Thc), la sostanza psicotropa alla base della cannabis. Questo perché la nicotina presente nelle sigarette tradizionali e nelle e-cig produce una serie di alterazioni cellulari e una risposta cerebrale che è associata ad una maggiore gratificazione nell'assunzione del Thc.

Da notare che la potenziale tossicità di queste sostanze dipende anche dal tipo di dispositivo utilizzato e dall'uso che se ne fa, cosa che tra l'altro impedisce di generalizzare

i risultati degli studi. Infatti, i dispositivi di ultima generazione consentono di regolare la temperatura e il voltaggio dell'apparecchio, ma il fatto di riscaldare eccessivamente il liquido delle e-cig comporta la produzione di sostanze ritenute pericolose per la salute (51-55). Da qui la necessita e l'importanza di una rigorosa regolamentazione della composizione dei liquidi e di affidarsi a prodotti certificati, provvedendo ad una sostituzione regolare della resistenza.

Studi recenti, poi, hanno sottolineato come liquidi e dispositivi per lo svapo possano essere veicolo di diffusione per infezioni da funghi e batteri esponendo quindi gli svapatori a una differente tipologia di effetti nocivi per la salute, quali asma e infiammazioni polmonari di vario tipo. Riscontrate anche endotossine da batteri gram negativi, particolarmente resistenti agli antibiotici (5,57).

Un altro studio, appena condotto dall'Istituto di neuroscienze del Consiglio Nazionale delle Ricerche, accende invece i riflettori su un potenziale collegamento fra la nicotina, sia nelle sigarette tradizionali che nelle e-cig, e il delta-9-tetraidrocannabinolo (Thc), la sostanza psicotropa alla base della cannabis. I ricercatori hanno messo in evidenza nel modello animale che la nicotina presente nelle sigarette tradizionali e nelle e-cig produce una serie di alterazioni cellulari e una risposta cerebrale che è associata ad una maggiore gratificazione nell'assunzione del Thc. In pratica ciò che emerge dall'indagine è che la nicotina potrebbe essere una sorta di "tallone d'Achille" rispetto alla maggiore suscettibilità all'uso e alla dipendenza da cannabis (53).

Di contro, alcuni studi, come quello condotto nell'ambito dello studio ECLAT dal team dei ricercatori LIAF nel Centro Universitario del Policlinico di Catania, è stata dimostrata una sostanziale diminuzione dei danni causati dal fumo come tosse (18%), bocca secca (17%), irritazione della gola (20%) e mal di testa (10%). Disturbi da astinenza da fumo di tabacco, quali ansia, fame e insonnia, sono stati riferiti raramente. Non sono stati registrati cambiamenti di peso sostanziali, variazioni del battito cardiaco o della pressione sanguigna, anzi è stato monitorato un miglioramento delle condizioni di salute generali grazie alla riduzione del fumo di tabacco (23).

E la rivista Annals of Internal Medicine ha confermato (febbraio 2017) che iniziare a usare la sigaretta elettronica al posto di quella tradizionale comporta, nel solo arco di sei mesi, una riduzione decisamente significativa delle diverse componenti cancerogene all'interno dell'organismo (37).

Per quanto riguarda le sigarette a tabacco riscaldato (IQOS), che in Italia vengono utilizzate abitualmente o occasionalmente da circa 600 mila persone, consumo più che triplicato passando dal 18,9% del 2015 al 67.3% del 2019, gli effetti sulla salute sono ancora in fase di valutazione e il rischio è quello di far passare un messaggio troppo rassicurante. Tra la maggior parte dei consumatori, è diffusa l'idea che sia le sigarette elettroniche che i nuovi dispositivi che riscaldano» il tabacco siano meno dannosi per

la salute Così i giovani rischiano di avvicinarsi al fumo per il tramite delle sigarette elettroniche, il cui utilizzo, nell'arco di un decennio, potrebbe far registrare numeri superiori a quelli delle sigarette.
Sebbene non esista un confronto diretto sui polmoni umani tra le IQOS, le sigarette elettroniche e quelle tradizionali, uno studio condotto su campioni di cellule umane, pubblicato su Aerosol Science and Technology per esempio, ha confrontato l'aerosol generato dalle IQOS con quello generato dalle sigarette elettroniche (SE) e con il fumo prodotto dalle sigarette convenzionali (SC) (58). I risultati emersi da tale studio indicano l'assenza di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) sia nelle sigarette elettroniche che nelle IQOS, ma la presenza in quest'ultime, sebbene in concentrazioni inferiori rispetto alla sigaretta tradizionale, di: black carbon, PM2.5, PM10, Acroleina, Acetaldeide, Formaldeide e di metalli pesanti come stagno, alluminio, zolfo e tallio. Pertanto le IQOS non possono essere definite prive di rischio, soprattutto per quelle persone che non hanno mai fumato sigarette prima.
Una ricerca pubblicata nel 2019, condotta su campioni di cellule umane per confrontare gli effetti tra le IQOS, le sigarette elettroniche e quelle tradizionali, ha evidenziato, analoga tossicità per l'ultimo dispositivo e le sigarette tradizionali. I ricercatori hanno testato gli effetti di tutte e tre le fonti di nicotina (a diverse concentrazioni) su due tipi di cellule prelevate dalle vie aeree umane: cellule epiteliali (prima linea di difesa per le particelle estranee all'organismo) e cellule muscolari lisce (sostengono la struttura delle vie aeree), le cui alterazioni possono comportare una riduzione della funzione respiratoria. Danni che, a seguito di un'esposizione cronica, possono portare all'insorgenza di malattie quali la polmonite, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (Bpco) e il tumore del polmone. Oltre ad accrescere il rischio di ammalarsi di asma o ad acuire la condizione, se già esistente (59).
Quindi, i pochi studi tossicologici indipendenti indicano che le IQOS rilasciano sostanze dannose e potenzialmente nocive, anche se in livelli ridotti rispetto alla sigaretta tradizionale. Non è pertanto possibile sbilanciarsi sul danno alla salute provocato da iQOS. Non esiste al momento una soglia massima non dannosa di uso del tabacco, in qualunque sua forma, motivo per cui nessun medico dovrebbe indicare una dose sicura di consumo.

Quanto è dannoso il fumo passivo delle e-cig?

Esistono diversi studi che hanno cercato di misurare l'esposizione passiva a tutta una serie di sostanze generate dalle sigarette elettroniche, ma mancano ricerche in grado di misurare il rischio per la salute. Vi è sicuramente un'esposizione alla nicotina e, con molta probabilità, nessuna esposizione significativa agli agenti cancerogeni e alle altre sostanze potenzialmente tossiche presenti nel fumo da tabacco, anche perché il vapore rimane

nell'aria molto meno tempo rispetto al fumo di una sigaretta tradizionale.
Tuttavia, per escludere qualsiasi effetto sulla salute, si ritiene che la questione fumo passivo vada maggiormente studiata soprattutto in relazione alle persone più vulnerabili quali i bambini o persone con disturbi cardiovascolari.
Per quanto riguarda l'esposizione alla nicotina, i dati disponibili in parte divergono: secondo alcuni studi l'esposizione è paragonabile a quella a cui si è esposti in caso di fumo da sigaretta tradizionale (stessi livelli di nicotina nel sangue) almeno per quanto attiene gli effetti sul sistema cardiovascolare (60-62); altri studi invece rilevano livelli di esposizione alla nicotina più bassi (63-64).
In particolare, la elevata concentrazione di nicotina, rilevata nell'ambiente quando si fumano le IQOS durante l'adolescenza, indica che si possano avere varie ripercussioni: effetti sulla cognizione, attenzione e sull'umore (derivanti dall'interferenza della nicotina con il normale processo di maturazione del cervello che continua durante l'adolescenza), dipendenza da nicotina, successivo passaggio alla sigaretta tradizionale. La maggior parte dei giovani fuma e-cig con nicotina. Se si considera che con tali sigarette esiste il potenziale rischio di assumere dosi di nicotina elevate, superiori a quelle giornaliere raccomandabili, è chiaro intuire che non è possibile escludere il rischio di effetti dannosi per la salute (65).
Vi è poi potenzialmente un'esposizione alle sostanze usate per aromatizzare l'aerosol, alla glicerina, al glicole propilenico, ai composti organici volatili e al particolato. In merito al particolato fine i risultati degli studi divergono. Un'analisi realizzata dai CDC in un svapo-shop in California ha misurato concentrazioni molto basse e comunque al di sotto dei limiti di esposizione di formaldeide, nicotina, glicole propilenico e altri composti organici volatili (66). In un recente studio italiano (67) che ha confrontato il fumo passivo generato dalle IQOS e da una sigaretta elettronica a quello di una sigaretta tradizionale, le concentrazioni delle particelle di diametro inferiore a 1 micron rilevate nella e-cig e nella IQOS sono risultate di quattro volte inferiori rispetto a una sigaretta tradizionale; inoltre, esse restano nell'aria molto meno a lungo. Anche se l'esposizione è minore, gli autori fanno notare che si tratta comunque di particelle pericolose perché di dimensioni tali da raggiungere gli alveoli polmonari (più fini delle famose PM 2.5). Un altro studio ha per contro rilevato concentrazioni molto elevate di PM 2.5: in una stanza di circa 4000 m3 in presenza di 59-86 persone che fumano e-cig si passa da 2-3 µg/m3 a 819 µg/m3. Gli autori fanno notare che si tratta di concentrazioni più elevate di quelle msiurate in bar dove è consentito fumare sigarette tradizionali (68).

Prese di posizione pro e contro

Sulla base degli studi disponibili e soppesando i possibili benefici (riduzione del danno e aiuto per smettere di fumare) e rischi (induzione al fumo), alcuni autorevoli organismi,

come il Royal College of Physicians inglese, l'Haut Conseil de la santé publique francese e la Public Health England, si sono detti favorevoli a promuovere la sigaretta elettronica come mezzo di disassuefazione dal fumo e/o nell'ottica della riduzione del danno, mentre altri organismi come l'OMS o la US Preventive Task Force o, in Svizzera, la Commissione federale tabagismo assumono posizioni molto più prudenziali, anche se, proprio in svizzera, alcuni medici svizzeri esperti di tabaccologia, in un articolo pubblicato nella Revue Medicale Suisse (69), ricordando come il tasso di astinenza a 6 mesi con gli attuali metodi si attesti attorno al 15-25%, suggeriscono un atteggiamento pragmatico: dare priorità ai metodi riconosciuti di comprovata efficacia, ma non scoraggiare l'uso della e-cig ai pazienti che ne fanno richiesta

Tra gli organismi favorevoli a promuovere l'uso della sigaretta elettronica vi sono il Centre for Addictions dell'Università canadese di Vittoria che ritiene, nel rapporto Clearing the Air del 2017 (70), sulla base della letteratura pubblicata, che ci sia una evidenza incoraggiante che i dispositivi elettronici possano essere almeno altrettanto efficaci di altri dispostivi a base di nicotina; il Royal College of Physicians nel rapporto Nicotine without smoke: tobacco harm reduction (71), pubblicato nell'aprile 2016 dal Collegio dei medici inglese, si afferma che è nell'interesse della salute pubblica promuovere l'uso della e-cig nel Regno Unito come sostituto del fumo analogamente ad altri prodotti a base di nicotina e ai sostituti nicotinici; l' Haut Conseil de la santé publique (HCSP) in Francia (72) analizzando benefici e rischi della e-cig, conclude dicendo che la e-cig può essere considerata un aiuto per chi desidera ridurre il consumo di tabacco o smettere di fumare e anche un mezzo per ridurre i rischi del tabagismo anche se rimane aperta la problematica di chi fa un uso concomitante di tabacco e di e-cig; la Food and Drug Administration, nelle conclusioni di un report basato sugli esiti di 800 diversi studi, dichiara che *"Sebbene le e-cig non siano prive di rischi per la salute, sono meno nocive dei prodotti da tabacco tradizionali (contengono meno agenti tossici, ma possono avere nicotina nella stessa quantità) e potrebbero aiutare i fumatori a smettere, solo nel caso in cui il tabagista dica addio alle tradizionali sigarette per passare esclusivamente a quelle elettroniche. Tuttavia, i giovani che iniziano a svapare hanno maggiori probabilità di diventare tabagisti"* (73).

La Public Health England un ente indipendente dal ministero della sanità britannico, nel settembre 2015 pubblica un primo rapporto E-cigarettes: an evidence update che suscita ampie discussioni. Il rapporto sdogana l'uso della e-cig come mezzo di disassuefazione dal fumo pur riconoscendo l'assenza di studi che ne dimostrino l'efficacia in confronto ai metodi approvati (45). Nel febbraio del 2018 è uscito un ampio aggiornamento (46) che consolida e conferma quanto affermato nel precedente rapporto: (1) l'uso regolare di e-cig nel Regno Unito tra chi non ha mai fumato è trascurabile; (2) la maggior parte di chi prova la e-cig non diventa un fumatore regolare; (3)per lo più si sceglie la e-cig per smettere di fumare; (4) è possibile che la e-cig abbia contribuito al successo crescente

dei tentativi di smetter di fumare. Anche se nell'aggiornamento del 2018, si ribadisce la necessità di ulteriori studi, soprattutto per monitorare i possibili effetti sulla salute e l'uso da parte dei giovani, la politica sanitaria del Regno Unito da qualche anno, ormai, è improntata alla promozione della cosiddetta "sigaretta elettronica" in quanto strumento di trattamento largamente più sicuro della sigaretta tradizionale di tabacco in grado di ridurre i rischi del 99% rispetto alla sigaretta tradizionale di tabacco (37, 74).
Altri autorevoli organismi si mostrano contrari a sdoganare la sigaretta elettronica come metodo per smettere di fumare o comunque assumono posizioni molto prudenziali.
Tra questi: l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) in un rapporto del 2015. valuta insufficienti le prove dell'efficacia della e-cig quale dispositivo per smettere di fumare negli adulti e non ritiene possibile determinare il rapporto benefici/rischi della e-cig, contrariamente ai sostituti nicotinici e a medicamenti quali il buproprione e la vareniclina per i quali rapporto benefici/rischi è a favore dei primi (75); l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nei suoi rapporti 2014-2016, 2019 si è finora mostrata abbastanza scettica sulla e-cig ritenendo che non ci siano sufficienti prove scientifiche sulla sua efficacia nella cessazione dal fumo, esprimendo dubbi sulla non tossicità (con particolare riguardo per bambini, adolescenti e donne incinte) e avanzando proposte normative severe (necessità di vietarla nei luoghi chiusi, divieto di uso degli aromi particolarmente attrattivi per gli adolescenti, ecc.). Si esprime in maniera possibilista solo a livello individuale soprattutto per chi non riesce a tollerare o non vuole utilizzare i dispositivi usuali o per chi ha fallito in tentativi precedenti (47-49); in Svizzera la Commissione federale per la prevenzione del tabagismo (CFPT), nel rapporto Cigarettes électroniques (e-cigarettes) del 2016, precisa che le autorità sanitarie non devono raccomandare la e-cig come trattamento per la disassuefazione dal tabacco.
Il 24 agosto 2019 Sky News riporta la notizia che nello Stato americano dell'Illinois, un uomo è morto dopo aver contratto una malattia respiratoria, che si ipotizza essere presumibilmente legata all'uso delle sigarette elettroniche. Da fine agosto-metà ottobre, 18 persone sono morte per una malattia respiratoria presumibilmente legata all'uso delle sigarette elettroniche, e sintomi simili sono stati riscontrati in altre, circa ,1400 persone provenienti da 47 Stati diversi, con in comune proprio l'utilizzo di sigarette elettroniche o strumenti simili. Le manifestazioni di cui si parla sono soprattutto dolore al petto, difficoltà respiratorie, senso di spossatezza, vomito e diarrea, sintomi compatibili con lesioni da inalazione chimica, e con la composizione dei liquidi per e-cig. Tutti sono arrivati ai Pronto Soccorso con sintomi seri: difficoltà di respiro, fatica estrema, tosse, dolori al torace.
Naturalmente, essendo questi i primo caso al mondo di morti attribuite all'utilizzo di e-cigarette, è necessario essere molto cauti nel trarre conclusioni: non esiste un termine di paragone che permetta di capire se le ipotesi siano giuste oppure no. Ci sono, infatti,

diversi tipi di malattie ai polmoni, ed è difficile attribuire una correlazione all'uso di e-cig in un singolo caso. L'invito alla cautela nello "sparare" una notizia che fa riferimento a un singolo caso è quindi indispensabile. Anche gli esperti americani che stanno effettuando le dovute indagini suggeriscono prudenza. Più che a un decesso provocato direttamente dall'abitudine di svapare, i medici ed i ricercatori hanno pensando a un difetto di fabbricazione comune a tutti i dispositivi in possesso delle persone malate, o a una contaminazione presente nel liquido. Si ipotizza che in alcuni casi possa essersi trattato di svapatori acquistati per strada e non dai rivenditori autorizzati. L'unico dato comune è il fatto che i pazienti hanno reso noto di aver usato prodotti per svapare contenenti nicotina o Thc, la sostanza psicoattiva della cannabis, mentre alcuni hanno svuotato le cartucce del loro contenuto originale e le hanno poi riempite di oli a base di Thc e altre sostanze chimiche, creando miscele improvvisate.
Mentre i produttori sostengono che i rischi deriverebbero su prodotti acquistati da rivenditori non ufficiali, che possono essere pericolosi se inalati, i medici lanciano l'allerta su quelli che contengono un olio derivato dalla vitamina E che sarebbe responsabile dei malori. Tra i sintomi febbre, tosse, vomito e fiato corto, ma anche mal di testa e dolore al petto. Ed in effetti, le autorità statali e federali americane che stanno indagando sulle misteriose malattie polmonari legate all'e-cig hanno scoperto la stessa sostanza chimica nei campioni di Thc usati dalle persone che si sono ammalate in diverse parti del Paese e che hanno usato differenti marchi di prodotti nelle ultime settimane: si tratta di un olio derivato dalla vitamina E, il cosiddetto vitamina E acetato. La vitamina E si trova in certi alimenti, come l'olio di colza, l'olio di oliva e le mandorle. L'olio derivato è disponibile comunemente come integratore nutrizionale ed è usato nei trattamenti topici della pelle. Non è noto come sostanza dannosa quando è ingerita come integratore o applicata sulla pelle. Ma la sua struttura molecolare, secondo gli esperti, potrebbe essere pericolosa se inalata.
Le proprietà simili a quelle dell'olio potrebbero essere associate con il tipo di sintomi respiratori che hanno riportato molti pazienti: tosse, mancanza di respiro e dolore al petto. Dato che, nella maggioranza dei casi, i pazienti avevano utilizzato liquidi con Thc e, dai test di laboratorio, era emersa la presenza di acetato di vitamina E, usato come agente addensante nei liquidi di contrabbando, mentre nessuna "sostanza insolita" è stata invece riscontrata nei liquidi con nicotina sottoposti ad esame. Per questo, anche se l'indagine non è ancora conclusa, l'FDA ha ritenuto di dover diramare un allarme specifico, per scongiurare altri casi. Così all'inizio di settembre, mentre il CDC ancora non si pronunciava sostenendo che l'indagine non è conclusa e che non è ancora stata identificata la sostanza responsabile delle malattie, la Food and Drug Administration ha reso pubblico un comunicato chiaro, invitando i consumatori a proteggersi non svapando prodotti contenti Thc. *"Poiché i consumatori non possono essere certi che i prodotti per sigarette con Thc non contengano acetato di vitamina E, essi sono invitati a evitare di*

acquistare prodotti sulla strada e ad astenersi da utilizzare olio di Thc o a modificare i prodotti acquistati nei negozi specializzati, aggiungendovi qualsiasi sostanza".

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic GENEVE:WHO; 2019.
2. https://www.epicentro.iss.it/fumo/epidemiologia-mondo
3. Doxa-ISS. Fumano ancora due italiani su dieci. Giornata Mondiale contro il tabacco. 31 maggio 2019
4. Trama A, Boffi R, Contiero P, Buzzoni C, Pacifici R, Mangone L, Gruppo di lavoro AIRTUM. Trends in lung cancer and smoking behavior in Italy: an alarm bell for women. Tumori. 103(6): 543-550, 2017
5. IARC, International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans
6. Demick B. A high-tech approach to getting a nicotine fix Los Angeles Times, 25 aprile, 2009
7. Rowell TR, Reeber SL, Lee SL, Harris RA, Nethery RC, Herring AH, Glish GL, Tarran R. Flavored e-cigarette liquids reduce proliferation and viability in the CALU3 airway epithelial cell line. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol., 2017; 313(1): 52-66.
8. De Marco C, Borgini A, Ruprecht AA, Veronese C, Mazza R, Bertoldi M, Tittarelli A, Scaburri A, Ogliari AC, Zagà V, Contiero P, Tagliabue G, Boffi R . La formaldeide nelle sigarette elettroniche e nei riscaldatori di tabacco (HnB): facciamo il punto. Epidemiol Prev. 2018; 42(5-6): 351-355.
9. Special Eurobarometer 385. Attitudes of Europeans towards Tobacco. 30 maggio 2012
10. Special Eurobarometer 429. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. 29 May 2015
11. Special Eurobarometer 458. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. 30 May 2017
12. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG, Patrick ME. Adolescent Vaping and Nicotine Use in 2017-2018 - U.S. National Estimates. N Engl J Med . 2019; 380(2):192-193.
13. Cullen, KA, Bridget BK, Gentzke AS, Benjamin J, Apelberg B, Jamal A, King BA. Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students United States, 2011–2018: MMWR Morb Mortal Wkly Rep CDC. Report 2018; 67(45); 1276-1277.
14. National Youth Tobacco Survey.Tobacco use among middle and high school students -: National Health Interview Survey, United States, 2011–2016. MMWR 2017; 66(23);597-603, 2017.
15. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Pharm.D. Wu Q, Hayden, McRobbie HJ. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. N Engl J Med. 2019, 380: 629-637
16. Istituto Superiore di Sanità. Tabacco e salute dei polmoni Giornata mondiale senza tabacco.31 maggio 2019
17. Ministero della salute. Indagine sui Giovani e il Tabacco 2018 - Gyts - Global Youth Tobacco Survey, 31 maggio 2019
18. Centro Nazionale Dipendenza e Doping-OSSFAD. Rapporto_Nazionale sul Fumo, 31 maggio 2017
19. Gorini G, Ferrante G, Quarchioni E, Masocco M, Fateh-Moghadam P, Campostrini S, D'Argeni P, Galeone D. Electronic cigarette use as an aid to quit smoking in the representative Italian population Passi survey, Preventive Medicine 2017; 102, 1-5.
20. Zhu SH, Zhuang YL, Wong S, Cummins SE2, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. BMJ 2017; 358: j3262.
21. The National Academies of Science, Engineering and Medicine, Public Health Consequences of E-Cigarettes. Consensus Report, gennaio 2018.
22. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet. 2013, 382; 1629-1637

23. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Cristina Russo C., Polosa R. EffiCiency and Safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. PLOS ONE. 9(1): 12-22, 2014.
24. Tseng TY, Ostroff JS, Campo A, Gerard M, Kirchner T, Rotrosen J, Shelley D. A Randomized Trial Comparing the Effect of Nicotine Versus Placebo Electronic Cigarettes on Smoking Reduction Among Young Adult Smokers. Nicotine Tob Res. 2016, 18(10):1937-1943
25. Orellana-Barrios O, Menfil A. Payne D, Mulkey, Zachary M; Nugent, Kenneth N "Electronic cigarettes-a narrative review for clinicians". The American Journal of Medicine. 2015, 128 (7): 674–681
26. O'Brien B, Knight-West O, Walker N, Parag V, Bullen C. E-cigarettes versus NRT for smoking reduction or cessation in people with mental illness: secondary analysis of data from the ASCEND trial. Tobacco Induced Diseases. 2015, 13(1):5-12.
27. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 9: 1-93
28. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings. Lancet Respir Med. 2016, 4(2):116-28
29. El Dib R, A Suzumura E-A, A Akl E, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, Prasad M, Ashoorion V, Heels-Ansdell D, Maziak W, Guyatt G. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open.2017; 7(2): 12-26.
30. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, Andrews J, Zawertailo L, Ferrence R. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. Nicotine Tob Res. 2016; 18(10):1926-1936.
31. Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10(3): 22-5.
32. Khoudigian S, Devji T, Lytvyn L, Campbell K, Hopkins R, O'Reilly D . The efficacy and short-term effects of electronic cigarettes as a method for smoking cessation: a systematic review and a meta-analysis. Int J Public Health 2016; 61(2): 257-267.
33. Glasser AM, Collins L, Pearson JL, Abudayyeh H, Niaura RS, Abrams DB, Villant AC. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review . Am J Prev Med. 2017; 52: 33-66.
34. Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, La Vecchia C, Siliquini S, Ricciardi W, Marzuilli C, Villari P, Fiore M. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. Tobaco Control 2017; 26 (3), 284-292.
35. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, Yang J, Primack BA, Andrews JA, Miech RA, Spindle TR, Dick DM, Eissenberg T, Hornik RC, Dang R, Sargent JD. Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatrics 2017; 171(8): 788-797.
36. Gautier S, Kinouani S, Raherison C. Vapoter favorise-t-il le tabagisme chez les adolescents et les jeunes adultes? Revue de littérature. Santé publique 2017; 29: 333-340.
37. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwis KU, Feng J, Wang L, West R.. Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-term e-cigarette and nicotine replacement therapy users: a cross-sectional study. Ann Int Med 2017; 166(6): 390-400.
38. Walele T, Bush J, Koch A, Savioz R, Claire Martin C, O'Connell G, Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2018; 92, 226-238.
39. Breland A, Soule E, Alexa Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what

are they and what do they do? Ann N Y Acad Sci. 2017; Apr; 1394(1): 5–30.
40. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, Christiani DC.. Flavoring chemicals in e-cigarettes. Environ Health Perspect. 2016; 124: 733-739.
41. Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V. Evaluation of electronic cigarettes liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. Nicotine Tob Res. 2015; 17: 167-174.
42. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Babot Marquillas C, Buschini A, Lazzaretti M, Marchi L, Cardenia V, Rodriguez-Estrada MT, Lodovici M, Cipriani C, Antonello Lorenzini, Croco E, Marchionni S, Franchi P, Lucarini M, Longo V, Della Croce CM, Vornoli A, Colacci A, Vaccari M, Sapone A, Paolini M. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk Scientific Reports. 7(2028): 17-23, 2017
43. Glasser AM, Collins L, Pearson JL, Abudayyeh H, Niaura RS, Abrams DB, Villanti AC. Overview of electronic nicotine delivery systems: a systematic review. Am J Prev Med. 2017;52(2): 33-66.
44. O'Leary R, MacDonald M, Stockwell RNT, Reist D. Cleraing the air: a systematic review on the harms and benefits of e-cigarettes and vapour devices. Victoria, BC: Centre for addictions research; 2017.
45. McNeill A, Brose LS, Calder R, Hitchman SC, Hajek P, McRobbie H. E-cigarettes: an evidence update report commissioned by Public Health England. London: PHE; 2015.
46. McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: a report commissioned by Public Health England. London: PHE; 2018.
47. OMS. Conferenza per la lotta, contro il tabagismo. Mosca, 13-18 ottobre 2014.
48. Cop7- Settima Conferenza sul controllo promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità della diffusione del tabagismo. Nuova Delhi. 9-12 ottobre 2016.
49. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019: Offer help to quit tobacco use. 26 giugno 2019.
50. Dalkou S, Clair C. Tabagisme vapotage et risque cardiovasculaire. Revue Med Suisse. 2017, 566: 1186-1190.
51. Flori Sassano M, Eric Davis S, Keating JE, Zorn BT, Kochar TK, Wolfgang MC, Glish GL, Tarran R, Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. PLOS Biology, 2018.
52. Park H-R, O'Sullivan M, Vallarino J, Shumyatcher M, Himes BE, Park J-A, Christiani DC, Allen J, Lu Q. Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes. Scientific Reports 2019; 9:1400: 8-11.
53. Ponzoni L, Moretti M, Braida D, Zoli M, Clementi F, Viani P, Sala M, Gotti C. Increased sensitivity to Δ9-THC-induced rewarding effects after seven-week exposure to electronic and tobacco cigarettes in mice. Eur Neuropsychopharmacol. 2019; 29(4):566-576.
54. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH.. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. New Engl J Med. 2015; 372 (4): 392-394.
55. Rowell TR, Reeber SL, Lee SL, Harris RA, Nethery RC, Herring AH, Glish GL, Tarran R..Flavored e-cigarette liquids reduce proliferation and viability in the CALU3 airway epithelial cell line. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017; 313(1): 52-66.
56. Sun Lee M, Joseph JG, David C. Christiani DC, Endotoxin and (1→3)-ß-D-Glucan . Contamination in Electronic Cigarette Products Sold in the United States. Environmental Health Perspectives 2019; 127 (4), 47-58.
57. Schmidt S. Microbial Toxins in E-Liquid: A Potential New Vaping-Related Exposure to Explore, Environmental Health Perspectives 2019; 127 (9): 94-101.
58. Ruprecht AA, De Marco C, Saffari A, Pozzi P, Mazza R, C. Veronese C, show all. Environmental pollution and emission factors of electronic cigarettes, heat-not-burn tobacco products, and conventional cigarettes. The Aerosol Science and Technology of Electronic Cigarettes 2017; 674-684.
59. Singh Sohal S , Mathew Suji Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human

airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. ERJ Open Research, 2019, 5: 159-201
60. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. Inhal Toxicol. 2013; 25 (2):91-10.
61. Norwegian Institute of Public Health. E-cigarette use is not risk free. Report 2015;
62. St Helen G, Havel C, Dempsey DA, Jacob P, Benowitz NL. Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. Addiction 2016; 111(3): 535-454.
63. Gallart-Mateu D, Elbal L, Armenta S, de la Guardia M. Passive exposure to nicotine from e-cigarettes. Talanta 2016; 152: 329-334.
64. Bush D, Goniewicz ML. A pilot study on nicotine residues in houses of electronic cigarette users, tobacco smokers, and non-users of nicotine-containing products. Int J Drug Policy 2015; 26(6): 609-611.
65. Sohal SS, Eapen MS, Naidu CGM, Sharma P. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. European Respiratory Journal 2019;5 (1): 159-201.
66. Zwack LM, Aleksandr D, Stefaniak B, LeBouf RF. Evaluation of Chemical Exposures at a Vape Shop. Washington DC: National institute for occupational health and safety. HHE Report No. 2015-0107-3279, 2017.
67. Protano C, Manigrasso M, Avino P, Sernia S, Vitali M. Second-hand smoke exposure generated by new electronic devices (IQOS® and e-cigs) and traditional cigarettes: submicron particle behaviour in human respiratory system. Ann Ig. 2016; 28: 109-112.
68. Soule EK, Maloney SF, Spindle TR, Rudy AK, Hiler MM, Cobb CO. Electronic cigarette use and indoor air quality in a natural setting. Tob Control. 2017; 26(1): 109-112.
69. Sadowski jI, Humair JP, Cornuz J. Vaporette (ou .cigarette électronique): quelles recommandations pour le fumeur en 2017. Rev Med Suisse 2017; 13: 181-185.
70. O'Leary, R., MacDonald, M., Stockwell, T., & Reist, D. Clearing the Air: A systematic review on the harms and benefits of e-cigarettes and vapour devices. Victoria, BC: Centre for Addictions Research of BC; 2017.
71. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. London: RCP ; 2016.
72. Haut Conseil de la santé publique, AVIS relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette. étendus en population générale. 22 février 2016.
73. The National Academie. Health and medicine division. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems. Consensus Report. January 23, 2018.
74. Walele T, Bush J, Koch A, Savioz R, Martin C, O'Connell G, Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2018; (92) 226-238.
75. U.S. Preventive Services Task Force. Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women - Final Recommendation Statement, 2015.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno