

E-cigarette e altri dispositivi elettronici: facciamo chiarezza

Francesca Jacobs
Cristina Cecchi
Antonio Ungaro
Enrica Capelletto

Il fumo di tabacco causa più di 7 milioni di morti ogni anno nel mondo e, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresenta il più grave rischio per la salute pubblica potenzialmente prevenibile; non stupisce, quindi, che le sigarette elettroniche (*E-Cigarettes* - EC) siano parse, sin dall'inizio della loro fortunata commercializzazione, un'alternativa "sicura" al fumo tradizionale. Nonostante questo aspetto controverso, e il *boom* nelle vendite che le ha rese da subito un *business* mondiale, molte domande rimangono ancora senza risposta.

Le sigarette elettroniche sono dette ENDS (*Electronic Nicotine Delivery Systems*) o ENNDS (*Electronic Non-Nicotine Delivery Systems*) a seconda che contengano o meno nicotina, racchiusa in apposite cartucce, insieme a una miscela di acqua, glicole propilenico, glicerolo e aromi; le completano una batteria e una fonte di calore che vaporizza

la miscela. A partire dal 2003, quando un farmacista cinese inventò la sigaretta elettronica per aiutare il padre a smettere di fumare, si è assistito ad un rapido sviluppo: dalle *cig-a-like* di prima generazione – "visivamente" molto simili alle sigarette tradizionali – alle *Vape-pens*, fino ai dispositivi *Pod-mod* o HnB (*Heat Not Burn*), soluzioni ibride nelle quali l'aerosol non si crea per combustione, ma per riscaldamento del tabacco; i marchi più noti sul mercato sono IQOS® e Juul®. Potenza e contenuto in nicotina dei diversi dispositivi sono aumentati progressivamente dal 2013 al 2018. I modelli di ultima generazione, contenendo sali di nicotina, veicolano quest'ultima molto più efficacemente: il *Pod-mod* prodotto da Juul® contiene un quantitativo di nicotina pari a quello di 20 sigarette tradizionali¹. Negli U.S.A., tra il 2013 e il 2017, le EC contenenti nicotina hanno rappresentato il 99% delle vendite, mentre quelle senza nicotina meno dell'1%².

Secondo i dati di un'indagine dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) - DOXA, nel

Dipartimento di Oncologia, Università di Torino,
A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
francesca.jacobs2@gmail.com

2019 in Italia gli utilizzatori, occasionali e abituali, di EC erano 900.000; di questi, l'80% comprendeva utilizzatori "duali", ovvero persone che utilizzavano contemporaneamente EC e sigarette tradizionali, mentre circa il 5% era rappresentato da persone che non avevano mai fumato in precedenza. In Europa, la maggior parte dei consumatori è rappresentata da giovani tra i 15 e 24 anni. In Italia i giovani fumatori (14-17 anni) sono circa il 25% e, di questi, il 4% consuma anche EC. I sondaggi rivelano che molti adolescenti (12-14 anni) hanno provato le EC e che un ragazzo su cinque successivamente ha iniziato a fumare. Da questi dati emerge come l'esposizione alle EC, specie quelle contenenti nicotina, possa indurre dipendenza nei giovani, con il rischio di un impatto negativo sulla neuroplasticità in età evolutiva^{1,2}.

Le operazioni di *marketing* hanno inoltre veicolato l'erronea informazione che

l'utilizzo di EC potesse rappresentare una modalità innovativa e sicura per smettere di fumare, nonostante nessun dispositivo per il fumo "elettronico" sia mai stato approvato dagli enti regolatori internazionali per questo scopo. Uno dei primi studi randomizzati volto a valutarne sicurezza ed efficacia come metodo di cessazione tabagica è stato pubblicato nel 2013³. Al suo interno, 657 adulti fumatori sono stati randomizzati a ricevere ENDS, NRT (*Nicotine Replacement Therapy*) oppure ENNDS. L'*outcome* primario era l'astinenza continuativa dal fumo di sigaretta tradizionale a 6 mesi, verificato dai livelli di CO espirata: il tasso di astinenza si è rivelato rispettivamente del 7,3% (ENDS), 5,8% (NRT) e 4,1% (ENNDS), valori tuttavia inferiori all'atteso, rendendo tale differenza non statisticamente significativa. Inoltre, gli ENDS sono stati confrontati con NRT sotto forma di cerotti transdermici e non con la vareniclina, che



rappresenta il *gold standard* farmacologico per la cessazione tabagica⁴; e ancora, il 29% di coloro che non hanno raggiunto l'astinenza è diventato un utilizzatore "duale". Uno studio inglese di fase 3 pubblicato nel 2019⁵ ha randomizzato 886 fumatori a ricevere NRT oppure ENDS. *Outcome* primario era l'astinenza continuativa dal fumo a 12 mesi, dimostrata biochimicamente: in questo caso si è evidenziata una differenza statisticamente significativa a favore dei dispositivi elettronici (18,0% per ENDS vs 9,9% per NRT) (RR, 1,83; 95% CI, P<0.001). Nello studio l'utilizzo di NRT era limitato a 3 mesi, mentre l'uso delle EC poteva essere continuato oltre: contenendo queste nicotina, non si interrompeva quindi il meccanismo della dipendenza. Infatti, chi ha smesso di fumare grazie alle EC, rispetto alla NRT, è risultato più propenso a continuare a utilizzare lo stesso metodo di cessazione fino alle 52 settimane (80% vs 9%). Nonostante ciò, da questo studio sono derivate le raccomandazioni inglesi in favore delle EC come strumento di cessazione tabagica, in contrasto con altri Paesi europei. Altri studi suggeriscono che gli alti livelli di nicotina veicolati dai dispositivi di ultima generazione possano renderli più difficili da abbandonare e indurre dipendenza a lungo termine^{1,2}.

Un progetto triennale promosso dal Ministero della Salute dal 2013 al 2016 ha analizzato la composizione dei liquidi per EC in commercio in Italia, dimostrando contaminazioni da composti organici volatili (benzene), formaldeide, idrocarburi policiclici aromatici e metalli pesanti quali Mn, Cu e Ni. Pur essendo presenti solo in tracce, rimane sconosciuto il loro effetto a lungo termine sulla salute, e in particolare sulle vie respiratorie, così come ignoto è l'effetto del glicerolo e del glicole propil-

nico, composti di base delle EC. Del glicole propileno (riconosciuto "sicuro" dalla FDA dopo ingestione) in particolare, non si conoscono gli effetti in seguito a inalazione, ma se ne ipotizza un'azione dannosa. Altri studi hanno inoltre identificato alcuni aromi maggiormente tossici, in particolare mentolo, caffè e fragola: questi causano *in vitro* riduzione dell'attività metabolica, della vitalità cellulare e aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , IL-6, IL-10, CXCL1, CXCL2 e CXCL10), postulando un ruolo maggiormente patogenetico per gli epitelii delle vie respiratorie⁶.

Gli eventi avversi delle EC a breve termine sono capogiri, irritazione delle mucose respiratorie, vertigini e tosse, congiuntamente a un'aumentata incidenza di patologie polmonari e cardiovascolari². Per contro, altri dati di letteratura dimostrano che in seguito al passaggio da sigarette tradizionali a elettroniche possono migliorare la funzionalità polmonare, cardiovascolare e cognitiva, a fronte di un minore contenuto in sostanze tossiche (Tabella 1)⁷. Questi dati contrastanti sono stati recentemente messi in discussione con la dimostrazione di numerosi casi di pneumopatie severe correlate all'uso di EC (*E-cigarette* o *Vaping-Associated Lung Injury*, EVALI). Degli oltre 1.000 ricoveri descritti negli U.S.A. nel solo 2019, l'80% era da attribuirsi a giovani adulti che utilizzavano EC. Questo accadeva spesso impropriamente, attraverso dispositivi contenenti tetraidrocannabinoidi, portando alla luce non solo una nuova dipendenza, ma spesso anche un mercato parallelo a quello convenzionale, meno controllato e sicuro per la salute degli utilizzatori. Gli effetti a lungo termine delle EC rimangono oggi misconosciuti: alcuni studi preliminari rivelano una potenziale alterazione dell'espressione genica, con ri-

SOSTANZA TOSSICA	Contenuto nel fumo di sigaretta (µg)	Contenuto in 15 puff di "vapore" di EC (µg)	Rapporto medio (sigaretta: EC)
Formaldeide (cancerogeno)	1,6-52	0,20-5,61	9
Acroleina (irritante e ossidante sulle vie respiratorie)	2,4-62	0,07-4,19	15
Toluene (composto volatile)	8,3-70	0,02-0,63	120
NNN - Nitrosammina (cancerogena)	0,005-0,19	0,00008-0,00043	380

Tabella 1. Confronto tra i contenuti di alcune sostanze tossiche nelle sigarette tradizionali e in quelle elettroniche⁷.

percussioni sulle normali funzioni cellulari, insorgenza di mutazioni somatiche nel tratto respiratorio e digestivo, nonché reazioni infiammatorie tardive polmonari, sebbene questi dati siano in via di validazione.

Con l'evoluzione tecnologica dei dispositivi elettronici e la crescente consapevolezza dei loro effetti, anche la legislazione italiana si è nel tempo evoluta: alla legge Sirchia "antifumo" del 2005 si è aggiunto il D. Lgs. 104/2013, che ha vietato l'utilizzo di tutti i dispositivi per il fumo all'interno delle scuole e la vendita ai minorenni. I successivi decreti legislativi hanno inoltre regolamentato valori soglia, indicazioni d'uso sulle confezioni e posto il divieto di pubblicità via stampa, radio e televisione, trascurando tuttavia *internet*, importante veicolo di diffusione mediatica tra i giovani.

In conclusione, le evidenze a supporto dell'utilizzo delle EC come alternativa "sicura" al fumo di sigaretta o come strumento di cessazione tabagica, rimangono deboli e derivanti da pochi studi, condotti con difetti metodologici, contraddizioni e conflitti di interesse (per esempio gran parte degli studi effettuati su IQOS® sono stati sponsorizzati dal produttore stesso). Non è pertanto possibile trarre conclusioni definitive circa la loro sicurezza. La strategia di "riduzione del danno" potrebbe applicarsi ai fumatori abituali, riluttanti a smettere, ma gli ex-

fumatori e i non fumatori sembrano avere un aumentato rischio di dipendenza usando le moderne EC. Negli anni, molteplici studi hanno dimostrato gli effetti dannosi del fumo di sigaretta, rendendolo nemico della salute pubblica: servono ora risposte puntuali anche sulle sigarette elettroniche.

Tutti i marchi inseriti in questo articolo hanno unicamente scopo scientifico e divulgativo, non pubblicitario né di lucro.

Bibliografia

- 1) ROMBERG AR, MILLER LO EJ, CUCCIA AF, ET AL. *Patterns of nicotine concentrations in electronic cigarettes sold in the United States, 2013-2018.* Drug Alcohol Depend 2019;203:1-7.
- 2) PISINGER C, DØSSING M. *A systematic review of health effects of electronic cigarettes.* Prev Med (Baltim) 2014;69:248-60.
- 3) BULLEN C, HOWE C, LAUGESEN M, ET AL. *Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial.* Lancet 2013;382:1629-37.
- 4) ANTHENELLI RM, BENOWITZ NL, WEST R, ET AL. *Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial.* Lancet 2016;387:2507-20.
- 5) HAJEK P, PHILLIPS-WALLER A, PRZULJ D, ET AL. *A randomised trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy.* N Engl J Med 2019;380:629-37.
- 6) LEIGH NJ, LAWTON RI, HERSHBERGER PA, GONIEWICZ ML. *Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS).* Tob Control 2016;25:ii81-7.
- 7) GONIEWICZ ML, KNYSAK J, GAWRON M, ET AL. *Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes.* Tob Control 2014;23:133-9.