



Rapporti

ISTISAN

13/42



**Sigaretta elettronica:
conoscenze disponibili
e azioni di sanità pubblica**



ISSN 1123-3117

A cura di
R. Pacifici e R. Draisci

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Sigaretta elettronica:
conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica**

A cura di
Roberta Pacifici (a) e Rosa Draisci (b)

*(a) Osservatorio Fumo, Alcol e Droga, Dipartimento del Farmaco
(b) Centro Nazionale Sostanze Chimiche*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

13/42

Istituto Superiore di Sanità

Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica.

A cura di Roberta Pacifici e Rosa Draisci

2013, iii, 95 p. Rapporti ISTISAN 13/42

Questo rapporto dedicato alla sigaretta elettronica (*electronic cigarette, e-cig*) intende rappresentare lo stato dell'arte a dicembre 2013 delle conoscenze sociali, sanitarie, legislative e scientifiche riguardanti le e-cig. L'evoluzione del fenomeno commerciale globalizzato legato all'uso della sigaretta elettronica, in assenza di un contemporaneo e chiaro quadro regolatorio e di evidenze scientifiche esaustive su sicurezza e tossicità, ha destato l'attenzione delle Istituzioni, enti governativi, organizzazioni sanitarie e società medico-scientifiche. Il volume contiene contributi e resoconti dell'attività istituzionale e di ricerca svolta da gruppi che presso l'Istituto Superiore di Sanità si occupano di argomenti attinenti alla sigaretta elettronica e offre una panoramica dei punti di vista dei diversi portatori di interesse e del dibattito nazionale e internazionale su tale prodotto.

Parole chiave: Sigaretta elettronica; Fumo; Nicotina; Tossicità; Salute pubblica; Prevenzione

Istituto Superiore di Sanità

Electronic cigarette: available knowledge and public health actions.

Edited by Roberta Pacifici and Rosa Draisci

2013, iii, 95 p. Rapporti ISTISAN 13/42 (in Italian)

This report is dedicated to electronic cigarette (e-cig) issues and is meant to represent the state of knowledge in December 2013 about social, health, legislative and scientific knowledge concerning the e-cig. The evolution of the global commercial phenomenon related to the use of the electronic cigarette, in the absence of a clear regulatory framework and of contemporary and comprehensive scientific evidence on safety and toxicity, has aroused the attention of the institutions, government agencies, health care organizations and medical-scientific societies. The volume contains contributions and reports of institutional and research activities carried out by the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) research groups dealing with subjects related to the electronic cigarette and gives an overview of the points of view of different stakeholders and the national and international debate on this product.

Key words: Electronic cigarette; Tobacco smoking; Nicotine; Toxicity; Public health; Prevention

Per informazioni su questo documento scrivere a: roberta.pacifici@iss.it; rosa.draisci@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Pacifici R, Draisci R (Ed.). *Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/42).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Presentazione	iii
Sigaretta elettronica: il “punto di osservazione” dell’Osservatorio Fumo, Alcol e Droga dell’Istituto Superiore di Sanità <i>Alessandra Di Pucchio, Iaria Palmi, Renata Solimini, Roberta Pacifici</i>	1
La sigaretta elettronica nel mercato nazionale e internazionale <i>Renata Solimini, Alessandra Di Pucchio, Iaria Palmi, Roberta Pacifici</i>	15
Sigaretta elettronica: la posizione delle istituzioni internazionali <i>Renata Solimini, Iaria Palmi, Alessandra Di Pucchio, Roberta Pacifici</i>	24
Sigaretta elettronica: la posizione delle istituzioni nazionali <i>Rosa Draisci, Renata Solimini, Iaria Palmi, Alessandra Di Pucchio, Leonello Attias, Paola Di Prospero Fanghella, Roberta Pacifici</i>	34
Sigaretta elettronica e tabagismo <i>Alessandra Di Pucchio, Renata Solimini, Iaria Palmi, Roberta Pacifici, Simona Pichini</i>	46
Valutazione del pericolo connesso all’uso delle miscele utilizzate come liquidi di ricarica per le sigarette elettroniche <i>Paola Di Prospero Fanghella, Leonello Attias, Paolo Izzo, Maria Alessandra Nania, Sonia D’Ilio, Domenico Spagnolo, Rosa Draisci</i>	59
Valutazione del rischio associato all’esposizione attiva e passiva a nicotina e a benzene rilasciati mediante l’utilizzo di sigarette elettroniche <i>Leonello Attias, Paola Di Prospero Fanghella, Domenico Spagnolo, Rosa Draisci</i>	69
Liquidi di ricarica per la sigaretta elettronica: metodi di prova e criteri di controllo <i>Rosanna Mancinelli, Luca Palleschi, Marco Famele, Carolina Ferranti, Carmelo Abenavoli, Rosa Draisci</i>	79
Esposizioni pericolose a sigarette elettroniche rilevate dal Centro Antiveleni di Milano <i>Franca Davanzo, Laura Settimi, Giovanni Milanese, Ida Marcello, Fabrizio Sesana, Felice Giordano, Anna Celentano, Elisabetta Urbani, Giscardo Panzavolta, Luciana Cossa, Adriana Tomoiaga, Angelo Travaglia, Valeria Dimasi</i>	89

PRESENTAZIONE

La sigaretta elettronica (o *electronic cigarette*, e-cig) è un prodotto commerciale inventato in Cina nel 2003 con lo scopo di imitare il sistema di inalazione della nicotina della sigaretta di tabacco convenzionale.

Esistono attualmente molti tipi di sigarette elettroniche, con diverse forme estetiche e cartucce per il funzionamento contenenti miscele di sostanze che vengono vaporizzate, e che possono contenere aromi e nicotina.

In pochi anni le e-cig sono diventate molto popolari nei Paesi ad alto reddito e dal 2010 hanno conquistato il mercato italiano.

L'evoluzione del fenomeno commerciale globalizzato legato all'uso della sigaretta elettronica, in assenza di un contemporaneo e chiaro quadro regolatorio e di evidenze scientifiche esaustive su eventuali rischi e sui criteri di sicurezza, ha destato l'attenzione delle Istituzioni, enti governativi, organizzazioni sanitarie e società medico-scientifiche.

Questo volume della serie *Rapporti ISTISAN* edita dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dedicato alla sigaretta elettronica intende rappresentare lo stato dell'arte a dicembre 2013 delle conoscenze sociali, sanitarie, legislative e scientifiche riguardanti le e-cig.

Il rapporto contiene contributi e resoconti dell'attività istituzionale e di ricerca svolta da gruppi che in ISS si occupano di argomenti attinenti alla sigaretta elettronica e offre una panoramica dei punti di vista dei diversi portatori di interesse e del dibattito nazionale e internazionale su tale prodotto.

I curatori

Roberta Pacifici, Rosa Draisci

SIGARETTA ELETTRONICA: IL “PUNTO DI OSSERVAZIONE” DELL’OSSERVATORIO FUMO, ALCOL E DROGA DELL’ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Alessandra Di Pucchio, Ilaria Palmi, Renata Solimini, Roberta Pacifici
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

L’Osservatorio Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) è l’organo ufficiale dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) che ha come obiettivo di informare e formare in materia di tabagismo, alcolismo, tossicodipendenze e doping. L’OssFAD nasce e si sviluppa all’interno del Reparto di Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping del Dipartimento del Farmaco e svolge attività di ricerca, controllo, promozione della salute e formazione nell’ambito del contrasto all’uso, abuso e/o misuso di sostanze. Si tratta di azioni finalizzate alla promozione e tutela della salute pubblica nazionale, attuate con interventi a diverso livello.

L’attività viene svolta mediante un modello multidisciplinare, sviluppando strategie e/o adattando interventi e documenti di livello europeo e internazionale alle necessità e specificità del nostro paese.

Come è noto, il fumo di tabacco rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio nello sviluppo di patologie neoplastiche, cardiovascolari e respiratorie nonché la seconda causa di morte nel mondo. Rispetto al problema del tabagismo, l’OssFAD programma e realizza interventi a carattere nazionale che affrontano il tema del fumo in chiave strategica e in particolare:

- realizza annualmente il “Rapporto nazionale sul fumo in Italia” in cui vengono anche presentati i risultati dell’indagine che l’ISS in collaborazione con l’Istituto Mario Negri commissiona alla DOXA sull’abitudine al fumo degli italiani;
- fornisce un servizio di counselling telefonico attraverso il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) 800 554088;
- gestisce la rete dei Servizi Territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (Centri Antifumo);
- effettua il monitoraggio della comunicazione sul fumo;
- si occupa della produzione, dell’aggiornamento e della diffusione delle evidenze disponibili sull’efficacia delle strategie di prevenzione e degli interventi di cessazione del fumo;
- organizza annualmente il Convegno nazionale “Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale”;
- gestisce e aggiorna il proprio sito Internet (www.iss.it/ofad) per diffondere le principali attività, iniziative, la documentazione e i materiali disponibili sulle aree tematiche del fumo, alcol, droga, doping;
- contribuisce all’elaborazione di pareri tecnico-scientifici richiesti all’ISS sul tema del tabagismo;
- si avvale di propri laboratori di analisi chimico tossicologiche per la ricerca dei principali metaboliti della nicotina (cotinina) in matrici biologiche convenzionali e non-convenzionali.

Negli ultimi tempi, in virtù delle proprie competenze e delle attività svolte, l'OssFAD è stato chiamato in prima linea a rispondere ai tanti dubbi emersi in seguito alla rapida diffusione delle sigarette elettroniche (e-cig) sul territorio nazionale. A fronte, infatti, della grande popolarità che andava conquistando la sigaretta elettronica, non corrispondeva una altrettanta robusta conoscenza "scientifica" sulla innocuità del prodotto, sulla potenzialità di utilizzo della e-cig nella disassuefazione dal fumo di tabacco o nell'ottica della riduzione del danno. Di seguito si riportano le informazioni raccolte dall'OssFAD a vari livelli nello svolgimento della propria attività istituzionale e di ricerca focalizzandosi in particolare su:

- l'epidemiologia del fenomeno in Italia;
- la diffusione dell'uso della sigaretta elettronica fra i giovani;
- i quesiti sulla sigaretta elettronica posti dai cittadini al TVF;
- le osservazioni rilevate dal contatto con gli operatori sanitari che operano nei Centri Antifumo.

Epidemiologia del fenomeno: rapporto annuale dell'ISS sul fumo in Italia 2012

L'evoluzione del fenomeno commerciale globalizzato legato all'uso della sigaretta elettronica, in assenza di un contemporaneo e chiaro quadro regolatorio di questo prodotto, desta attenzione e preoccupazione da parte di enti governativi, organizzazioni sanitarie e società medico-scientifiche, a causa delle possibili ricadute sulla salute pubblica.

Nel gennaio 2013, una analista della *Wells Fargo Bank* si è espressa nei confronti del fenomeno legato alla grande diffusione della sigaretta elettronica pronosticando come in 10 anni il consumo di e-cig supererà il consumo di sigarette tradizionali e definendo le e-cig di oggi come la versione 1 dell'iPhone (1).

Poiché la diffusione della e-cig è relativamente recente, poco si sa sulla sua reale diffusione e sulle motivazioni che spingono il consumatore ad avvicinarsi ad essa. Alcune indagini condotte a livello internazionale tra gli utilizzatori di e-cig suggeriscono che molti di essi sono ex-fumatori o fumatori di sigarette tradizionali che utilizzano le sigarette elettroniche per ridurre il numero di sigarette fumate o per smettere di fumare (2, 3). Uno studio statunitense ha mostrato che la conoscenza della sigaretta elettronica tra i cittadini americani è passata dal 16,4% del 2009 al 32,2% nel 2010, in concomitanza con un incremento nel suo consumo (0,6% nel 2009 al 2,7% nel 2010) (4).

Inoltre, uno studio pubblicato nel 2013, che ha reclutato quasi 6.000 persone tra ex-fumatori e fumatori in 4 diversi Paesi (Canada, Stati Uniti, Regno Unito e Australia), ha messo in luce che il grado di conoscenza della e-cig tra gli intervistati è mediamente del 46,6% (73% negli Stati Uniti, 54% nel Regno Unito, 40% in Canada, 20% in Australia). L'uso abituale della sigaretta elettronica è risultato maggiore tra i fumatori occasionali e i forti fumatori (≥ 20 sigarette al giorno). Tra i consumatori abituali di e-cig, il 79,8% ha riferito di utilizzarla perché considerata meno dannosa rispetto alle sigarette tradizionali, il 75,4% ha dichiarato di utilizzarla con lo scopo di ridurre il numero di sigarette fumate, mentre l'85,1% ha riferito di utilizzare le sigarette elettroniche come aiuto per smettere di fumare (5).

A livello europeo, nel maggio 2012 la Commissione Europea ha pubblicato un rapporto relativo agli atteggiamenti dei cittadini europei nei confronti del tabacco (6) all'interno del quale dedica un intero capitolo alla sigaretta elettronica, e in particolare relativamente al grado di conoscenza dei cittadini europei nei confronti della stessa e alla sua diffusione negli stati

membri. Dal rapporto emerge che il 46% dei cittadini europei conosce bene la sigaretta elettronica, mentre il 23% ne ha sentito parlare ma non sa esattamente di cosa si tratti.

C'è tuttavia un'ampia variabilità nel grado di conoscenza della e-cig tra i cittadini dei vari Stati Membri: si passa infatti dal 66% degli svedesi che dichiara di non conoscere la sigaretta elettronica al 7% dei finlandesi che mostrano per contro un elevatissimo grado di conoscenza del fenomeno (il 64% dichiara infatti di sapere esattamente di cosa si tratta).

Allo stesso modo, il 27% dei cittadini europei ritiene che le sigarette elettroniche siano pericolose per la salute, ma anche in questo caso, si rileva una grande variabilità nella percezione di pericolosità della e-cig: molto elevata (53% degli intervistati) tra i finlandesi, bassa tra gli spagnoli (15%) e gli inglesi (15%).

Per quanto riguarda la situazione italiana, le poche informazioni relative al grado di diffusione della sigaretta elettronica sul territorio nazionale provengono essenzialmente da indagini condotte a livello europeo (6).

La sigaretta elettronica e i cittadini italiani

Tutti gli anni, il 31 maggio, in occasione della Giornata mondiale contro il fumo organizzata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'ISS (come OssFAD) in collaborazione con l'Istituto Mario Negri, pubblica i risultati dell'indagine commissionata alla DOXA sull'abitudine al fumo degli italiani. Nell'indagine del 2013, preso atto della grande rilevanza e interesse che la sigaretta elettronica stava suscitando a vari livelli (in ambito scientifico, istituzionale, di diffusione tra il grande pubblico), sono state inserite alcune domande specifiche sulle e-cig, con lo scopo di valutare l'impatto del fenomeno nella popolazione.

Il primo e più importante risultato emerso dall'indagine DOXA 2013 (7) è relativo alla percentuale di italiani che dichiara di conoscere la e-cig: oltre il 91% nel 2013, in deciso aumento rispetto all'anno precedente (72,1%). Da notare, inoltre, che all'aumento del grado di conoscenza della sigaretta elettronica da parte degli italiani, corrisponde un aumento di coloro che non intende provarla (74,2% nel 2013 vs il 52,4% registrato nel 2012) (Figura 1). Tra le varie tipologie di sigaretta elettronica, le più note sono quelle contenenti nicotina e aromi (conosciuta dal 38,7% degli intervistati) seguite da quelle contenenti estratti di tabacco e nicotina (25,4%) o solo aromi (21,7%).

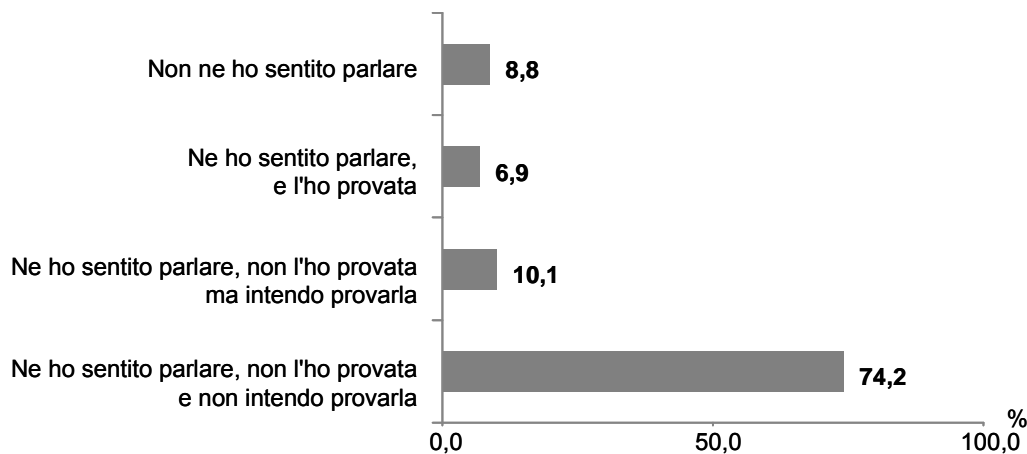


Figura 1. Notorietà e uso della e-cig: risposte alla domanda "Lei ha mai sentito parlare della sigaretta elettronica?" (Indagine DOXA 2013)

Circa 1,9 milioni di persone, pari al 3,2% degli italiani, sono i consumatori di sigaretta elettronica e utilizzano prevalentemente e-cig contenenti nicotina (69,1%).

I consumatori abituali di e-cig sono invece l'1,0% degli italiani, circa 600.000 persone: questi utilizzano la sigaretta elettronica circa 9 volte al giorno e, nel 93,2% dei casi, utilizzano una e-cig contenente nicotina.

L'indagine DOXA non ha messo in rilievo differenze di genere per quanto riguarda i consumatori di sigarette elettroniche, mentre interessanti differenze sono emerse quando sono stati confrontati, stratificandoli per età, i fumatori di sigarette tradizionali rispetto ai consumatori di sigarette elettroniche (Figura 2). In particolare, i giovani (15-24 anni) scelgono prevalentemente di utilizzare la sigaretta elettronica (23,6%) rispetto al fumo di sigaretta tradizionale (11,4%). Gli utilizzatori della sigaretta elettronica, inoltre, hanno un'età media inferiore rispetto ai fumatori di sigarette (39 anni contro i 45 anni dei fumatori tradizionali).

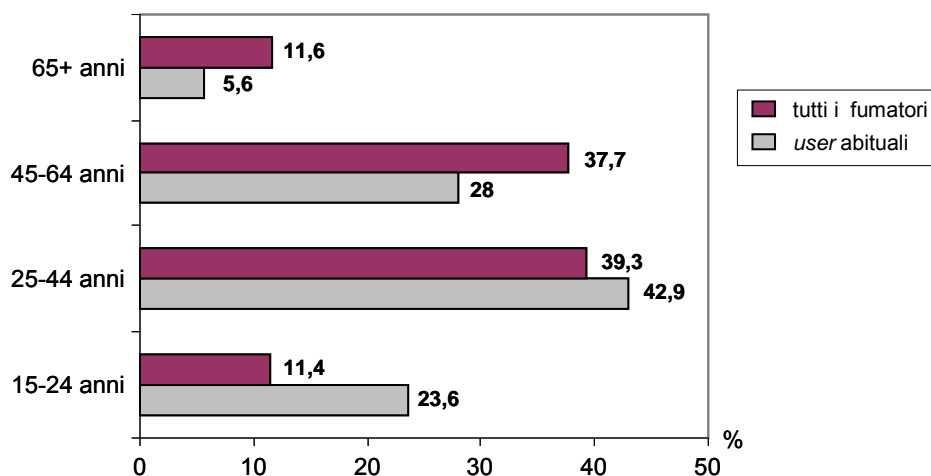


Figura 2. Uso della sigaretta elettronica ed età

Sul piano epidemiologico è interessante notare quali conseguenze tra i fumatori abbia determinato l'uso della sigaretta elettronica sul consumo delle sigarette tradizionali (Figura 3).

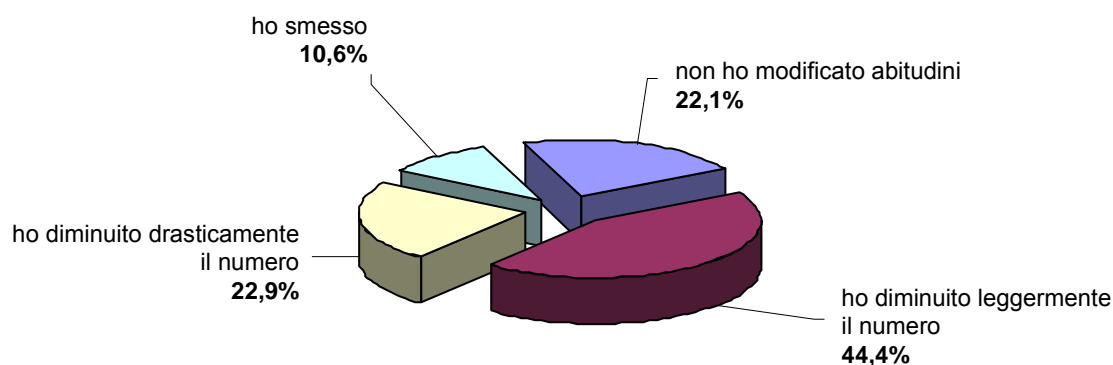


Figura 3. Conseguenze dell'uso abituale della sigaretta elettronica sul consumo delle sigarette tradizionali

Dall'indagine DOXA emerge che solo il 10,6% dei consumatori abituali di e-cig ha di fatto smesso di fumare. Oltre il 67% degli intervistati ha modificato le proprie abitudini riducendo drasticamente (22,9%) o leggermente (44,4%) il numero di sigarette fumate al giorno. Il 22,1% di persone non ha modificato le proprie abitudini tabagiche aggiungendo quindi all'uso abituale di sigarette tradizionali anche quello delle e-cig.

Non viene rilevato se gli intervistati che hanno smesso di fumare avessero comunque intenzione di smettere, e pertanto hanno utilizzato la sigaretta elettronica come una sorta di presidio medico finalizzato alla cessazione, oppure se hanno semplicemente provato ad usare la sigaretta elettronica con la conseguenza di riuscire ad ottenere la disassuefazione dal fumo di sigaretta. Al momento dell'indagine, oltre il 75% dei consumatori abituali di e-cig la utilizza da poco (2-3 mesi) o pochissimo tempo (meno di un mese), pertanto rimane una incognita la valutazione degli effetti di un suo utilizzo a medio o lungo termine.

Tra i vari canali di acquisto delle sigarette elettroniche, i consumatori utilizzano prevalentemente i rivenditori specializzati (78%), a seguire i tabaccai (12,8%) e le farmacie (3,8%). Da segnalare un 5,5% di persone che utilizza "altri canali" d'acquisto, presumibilmente Internet.

Relativamente ad alcune informazioni specifiche sulla sigaretta elettronica, i fumatori mostrano di possedere le stesse conoscenze dei non fumatori. Le maggiori differenze tra fumatori e non, riguarda la convinzione che è possibile fumarle anche dove non è consentito utilizzare le sigarette tradizionali (66,9% dei fumatori vs 57,9% del totale adulti intervistati), o l'idea che fanno meno male perché non vi è combustione di tabacco (58,0% vs 48,4%).

Gli italiani intervistati nel corso dell'indagine DOXA mostrano un atteggiamento prudentiale nei confronti della sigaretta elettronica. Infatti, relativamente alla possibilità di vietare la e-cig in luoghi pubblici chiusi (bar, cinema, ecc.) si dichiara favorevole il 54,1% dei non fumatori e il 43,3% dei fumatori; percentuali similari si registrano di fronte all'eventualità di vietare la sigaretta elettronica a bordo dei treni: è favorevole il 53,5% dei non fumatori e il 43,0% dei fumatori.

Diffusione dell'uso della sigaretta elettronica fra i giovani

L'OssFAD ha approfondito il tema dibattuto nella comunità scientifica e tra gli organismi internazionali, in merito al potenziale rischio rappresentato dalle e-cig di iniziazione al fumo di sigaretta di tabacco e di potenziale dipendenza dalla nicotina soprattutto tra i giovani (8-16).

Il mercato delle sigarette elettroniche in pochi anni è cresciuto enormemente grazie soprattutto all'attività di marketing dei produttori e distributori di e-cig e ha raggiunto imponenti fatturati che hanno richiamato anche l'attenzione dell'industria del tabacco (8).

Dal punto di vista tossicologico è utile premettere che una sostanziale differenza tra la sigaretta tradizionale e la e-cig è la mancanza, in quest'ultima, di tabacco e della sua combustione che genera numerose sostanze altamente nocive per la salute. Le e-cig comunque sollevano dubbi e preoccupazioni per la salute pubblica in particolare in quanto mancano notizie esaurienti sull'uso abituale a breve e a lungo termine (9-12, 17, 18).

A questo si può aggiungere che sono stati riscontrati problemi dovuti alla mancanza di standardizzazione, assenza o insufficienza di controlli di qualità dei dispositivi e delle ricariche di e-cig: destano ad esempio preoccupazione le irregolarità riscontrate nella etichettatura dei prodotti (come la presenza di nicotina in prodotti etichettati come privi o con concentrazioni maggiori di quelle dichiarate in etichetta) e la facilità con cui questi dispositivi possono essere

modificati dai consumatori per inalare sostanze diverse dal liquido preposto (come cannabis, vodka, vitamine, erbe, aromi) (9,13).

La competizione tra i vari prodotti sul mercato ha permesso un'offerta che non rappresenta più una barriera economica per i giovani.

Sebbene venga segnalato un rapido aumento del numero di giovani consumatori di e-cig, manca un monitoraggio di tale dato.

Un recente studio statunitense, basato su 11 focus group, ha esaminato la percezione che i giovani adulti (18-26 anni d'età, per un totale di 66 individui) hanno della sigaretta elettronica e di altri prodotti a base di tabacco e la loro intenzione a provarli. Le opinioni dei partecipanti sono state principalmente di due tipi: ritenevano questi prodotti meno pericolosi delle sigarette e utili come aiuto a smettere di fumare, o pensavano l'opposto specialmente riguardo le sigarette elettroniche, considerate come la porta d'ingresso al fumo di sigaretta convenzionale. Metà dei partecipanti, fumatori e non fumatori, hanno ammesso di voler provare questi prodotti se offerti da una persona amica. Nel complesso, i giovani adulti consideravano la sigaretta elettronica come accessibile, conveniente e moderna (19).

In Polonia, le sigarette elettroniche sono sul mercato dal 2008 e ne viene consentita la vendita secondo la legislazione vigente, sebbene sia vietata la vendita di prodotti a base di tabacco ai minori di 18 anni. È stata valutata la conoscenza, l'uso sporadico e attuale delle sigarette elettroniche, la percezione della loro sicurezza tra studenti universitari e liceali in Polonia negli anni 2010-2011. I dati si riferiscono a circa 14.000 studenti dai 15 ai 24 anni d'età. Tra gli studenti di liceo, dai 15 ai 19 anni, il 23,5% ha usato almeno una volta la sigaretta elettronica e l'8,2% lo ha fatto nei 30 giorni precedenti. Tra quelli universitari, dai 20 ai 24 anni, il 19% ha usato almeno una volta un ENDS (*Electronic Nicotine Delivery System*) e il 5,9% lo ha fatto nei 30 giorni precedenti. Nel complesso il 3,2% di studenti che non avevano mai fumato hanno riportato di aver provato almeno una volta la sigaretta elettronica. Non è stato possibile verificare se l'uso della sigaretta elettronica fosse continuo o occasionale. In generale, circa 1 studente polacco su 5 ha usato la sigaretta elettronica e la maggior parte di loro avevano già fumato sigarette convenzionali (20).

In Corea del Sud, secondo quanto riportato dai media, l'uso di sigarette elettroniche è crescente, soprattutto tra i giovani che contribuiscono per il 20% delle vendite totali. I giovani utilizzatori di sigarette elettroniche, sono spesso iniziati all'uso da altri amici, le fumano in classe, si scambiano cartucce per provare i diversi sapori. Le attività di diffusione pubblicitarie e commerciali delle sigarette elettroniche sono molto intense in Corea e spiegano l'aumento sempre maggiore dell'uso di questo prodotto (21).

Un'altra ricerca sui giovani coreani, pubblicata nel 2013, ha valutato la prevalenza dell'uso di sigarette elettroniche fra gli adolescenti e la relazione tra uso di tali dispositivi e la cessazione del fumo. Le sigarette elettroniche in Corea del Sud sono vendute come alternativa alla sigaretta tradizionale e come ausilio per smettere di fumare. Ma molti adolescenti coreani sono utilizzatori duali, ossia usano sia la e-cig sia la sigaretta tradizionale. Lo studio è stato condotto su un campione di 75.643 studenti fra i 13 e i 18 anni. Lo studio evidenzia come il 9,4% del campione abbia utilizzato almeno una volta sigarette elettroniche (3,6% in associazione con le sigarette, 1,1% da sole). Inoltre, i fumatori di sigarette risultano molto più propensi dei non fumatori ad utilizzare le sigarette elettroniche. Fra i fumatori di sigarette, coloro che fumano più frequentemente tendono maggiormente ad utilizzare sigarette elettroniche. Le probabilità di utilizzare sigarette elettroniche fra i giovani che avevano fatto un tentativo di smettere sono risultate maggiori di 1,58 volte rispetto a quelli che non avevano mai tentato. I risultati riferiscono che gli adolescenti che hanno provato a smettere di fumare è più probabile che utilizzino la e-cig ma meno probabile che non fumino più. Questo suggerisce che la sigaretta elettronica possa impedire anziché promuovere la cessazione del fumo. Si sottolinea infatti

come vi sia una forte associazione tra uso di sigarette elettroniche e concomitante uso di sigarette tradizionali, e che l'uso di e-cig potrebbe creare nei giovani dipendenza da nicotina e ridurre le probabilità di smettere di fumare sigarette (22).

I *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) negli Stati Uniti hanno effettuato più recentemente una indagine, la “National Youth Tobacco Survey” (NYTS) del 2011-2012 sull'uso della sigaretta elettronica tra studenti delle scuole secondarie di primo e secondo grado (23). È stato somministrato un questionario agli studenti americani, delle fasce d'età 11-14 anni (scuola media inferiore) e 15-18 anni (scuola media superiore), per stimare la prevalenza dell'uso occasionale e abituale della sigaretta elettronica (\geq un giorno negli ultimi 30 giorni), l'uso occasionale e abituale (\geq un giorno negli ultimi 30 giorni) delle sigarette di tabacco convenzionali, e l'uso di entrambe. La NYTS è una indagine trasversale su un campione rappresentativo di studenti delle scuole secondarie di primo e secondo grado in tutti gli Stati Uniti e il Distretto di Colombia. Durante gli anni 2011-2012, tra tutti gli studenti di tutte le fasce d'età considerate, l'uso occasionale della e-cig è passato dal 3,3% al 6,8%, l'uso abituale è aumentato dall'1,1% al 2,1%, e l'uso abituale di e-cig e sigaretta di tabacco è aumentato dallo 0,8% all'1,6%. Nel 2012, tra gli utilizzatori occasionali, il 9,3% ha riferito di non aver mai fumato le sigarette di tabacco convenzionali; tra coloro che usano abitualmente la e-cig, il 76,3% ha riferito di fumare abitualmente anche sigarette di tabacco. Tra gli studenti della scuola secondaria di primo grado, l'uso occasionale della e-cig è aumentato dall'1,4% al 2,7% durante il 2011-2012; gli utilizzatori di e-cig abituali sono passati dallo 0,6% all'1,1%, e i fumatori abituali di e-cig e sigarette convenzionali dallo 0,3% allo 0,7%. Nel 2012 tra gli studenti di scuola media inferiore utilizzatori di e-cig, il 20,3% ha riferito di non aver mai fumato le sigarette convenzionali; tra gli utilizzatori di e-cig abituali, il 61,1% ha riferito di fumare abitualmente anche sigarette convenzionali. Tra gli studenti delle scuole superiori, l'uso occasionale di e-cig è passato dal 4,7% al 10,0% durante il 2011-2012; l'uso abituale di e-cig dall'1,5% al 2,8%, l'uso abituale di entrambe le sigarette, elettroniche e di tabacco convenzionali, è aumentato dall'1,2% al 2,2%. Nel 2012, tra gli studenti delle scuole superiori utilizzatori occasionali di e-cig, il 7,2% ha riferito di non aver mai fumato sigarette convenzionali; tra gli utilizzatori abituali di e-cig, l'80,5% ha riferito di fumare abitualmente sigarette convenzionali. La sperimentazione della e-cig e l'uso recente è raddoppiato tra gli studenti negli USA delle scuole medie inferiori e superiori durante il 2011-2012, con una stima di circa 1 milione e 780 mila studenti che l'hanno usata occasionalmente a partire dal 2012. Inoltre, nel 2012, è stato stimato che 160.000 studenti che hanno riferito di aver usato occasionalmente la e-cig non avevano mai fumato le sigarette convenzionali. Per gli autori questo dato desta seria preoccupazione, poiché l'impatto complessivo dell'uso della e-cig sulla salute pubblica rimane incerto. Per quanto riguarda i giovani, è preoccupante il rischio potenziale di impatto della nicotina sullo sviluppo del cervello dell'adolescente così come il rischio di dipendenza da nicotina e di iniziazione al fumo di sigaretta convenzionale o altri prodotti del tabacco.

I CDC e la *Food and Drug Administration* (FDA) continueranno a esaminare strategie per aumentare la sorveglianza e la ricerca sulle e-cig. Dato il rapido incremento dell'uso e la suscettibilità dei giovani alle influenze sociali e ambientali a usare il tabacco, è particolarmente importante sviluppare strategie di prevenzione contro il marketing, le vendite e l'uso di sigarette elettroniche tra i giovani (23).

Rispetto alle strategie di marketing delle e-cig, possiamo osservare che spesso si basano sull'utilizzo di elementi che risultano essere estremamente rilevanti e attraenti per i giovani.

Le e-cig vengono pubblicizzate come “un nuovo modo di fumare” o di “svapare”, alternative tecnologicamente avanzate, dotate di batterie ricaricabili mediante una presa USB. Attraverso un'immagine trendy e di moda vengono presentate come più salutari delle sigarette di tabacco

convenzionali (9,14,24). Sono rese appetibili attraverso l'aggiunta di aromi alla frutta, caramella e alcol e rese popolari grazie a celebrità e persone dello spettacolo che le sponsorizzano in TV e nei film (9,12,14,25,26).

Le e-cig sono inoltre facilmente reperibili su Internet o nei molteplici punti vendita al dettaglio e centri commerciali: modalità di reperimento facilmente alla portata dei giovani.

Per valutare l'impatto di tale attività di marketing sulle fasce giovanili, particolarmente interessanti sono i primi studi (9, 14, 15, 19) che hanno esplorato le percezioni che i giovani adulti hanno delle e-cig e la loro intenzione di provare il prodotto, fattore predittivo dell'uso. Rispetto ad altri prodotti del tabacco, e delle sigarette di tabacco in particolare, i giovani percepiscono le e-cig come:

- accessibili e convenienti, facilmente acquistabili e utilizzabili in qualunque posto e in qualsiasi momento, incluso i luoghi in cui è vietato fumare, non necessitano né di un accendino, né di un posacenere;
- attraenti e moderne nella forma e nei colori, percepite come "high tech";
- più salutari delle sigarette convenzionali e comunque meno dannose.

In molti studi si sottolinea che la cresciuta popolarità e diffusione delle e-cig sta mettendo a rischio i giovani non fumatori che avendo maggiore probabilità di avere amici che utilizzano e-cig, diventano maggiormente esposti a tale "modello" e hanno maggiore probabilità di ricevere inviti a "provare" tale dispositivo e a essere coinvolti in pratiche di scambio di ricariche con gusti diversi per sperimentare le diverse tipologie disponibili sul mercato (9, 14, 15, 19).

In effetti il mondo scientifico e gli organismi internazionali sentono l'esigenza di proteggere le nuove generazioni dal consumo delle e-cig per evitare che rappresentino una nuova via di ingresso per la dipendenza da nicotina (9, 11, 14, 18, 25, 26).

In Italia il Ministro della Salute ha adottato, con l'ordinanza del 4 agosto 2011 (reiterata il 28 settembre 2012), il divieto di vendita ai minori di anni 16 anni di sigarette elettroniche con presenza di nicotina, divieto che è stato esteso ai minori di 18 anni con l'ordinanza del 2 aprile 2013 (27-31).

A livello internazionale, l'OMS (17, 27) e la FDA (11, 12) sostengono che, fino a quando non saranno disponibili maggiori evidenze scientifiche sulla sicurezza delle e-cig, è importante regolamentarne la produzione e commercializzazione, limitarne l'accesso vietandone la vendita ai minori, renderle meno appetibili ad esempio proibendo l'aggiunta di aromi.

Altre misure importanti riguardano la regolamentazione dell'uso negli ambienti chiusi aperti al pubblico ed evitare che vengano promosse attraverso celebrità, film o spettacoli di intrattenimento che rendono "sensazionale" l'uso delle e-cig, e che indeboliscono anche la percezione dei divieti del fumo di tabacco (8, 14, 26).

Quesiti sulle sigarette elettroniche posti dai cittadini al Telefono Verde contro il Fumo

Il TVF (800 554088) è un servizio nazionale, anonimo e gratuito, rivolto alla popolazione generale, di counselling telefonico sulle tematiche relative al fumo di tabacco, attivo dall'anno 2000 presso l'OssFAD dell'ISS (32-36).

Al servizio si rivolgono in particolare fumatori e familiari di fumatori per informazioni su come smettere di fumare; non fumatori per conoscere le normative a tutela dal fumo passivo; operatori socio-sanitari e istituzioni per la richiesta di materiale scientifico, informativo e divulgativo e per programmare interventi di prevenzione e promozione della salute; ex fumatori per essere sostenuti dopo aver smesso di fumare.

Il TVF viene contattato dai cittadini anche per chiarimenti in merito ad aspetti relativi al fumo di tabacco trattati da notizie stampa o provenienti dalla ricerca scientifica.

Le telefonate e le tipologie di quesiti posti dai cittadini risentono quindi delle tematiche trattate dai media, dalle novità provenienti dal mondo scientifico (es. un nuovo farmaco), da interventi di tipo legislativo in materia di tabacco (es. l'introduzione della Legge 16 gennaio 2003 n. 3) e ancora da nuovi prodotti immessi sul mercato, come nel caso delle e-cig.

Le riflessioni che emergono dall'elaborazione e dall'analisi dei dati dell'utenza del TVF rappresentano una risorsa non solo per la valutazione quantitativa e qualitativa dell'attività svolta dal servizio stesso, ma anche per monitorare i bisogni, informativi e di sostegno, dei cittadini su aspetti collegati al fumo di tabacco.

Nel caso delle sigarette elettroniche, contestualmente all'ampio dibattito scientifico intorno a questo tema e all'aumento delle alternative per l'acquisto di tali prodotti (incluso l'aumento esponenziale del numero di punti vendita al dettaglio e dei siti internet per la vendita online), anche al TVF un numero crescente di quesiti ha riguardato la e-cig, da parte di cittadini ma anche di operatori sanitari alla ricerca di chiarimenti da fonti istituzionali.

Negli ultimi mesi del 2012 e nei primi mesi del 2013 (dicembre 2012-marzo 2013) il 70% circa dei cittadini che si sono rivolti al TVF hanno posto almeno un quesito in merito alla sigaretta elettronica. Nella Tabella 1 vengono riportati, in ordine di frequenza, le tipologie di quesiti posti al TVF in merito alle e-cig.

Tabella 1. Sigaretta elettronica: i quesiti dei cittadini al Telefono Verde contro il Fumo (2012-2013)

Tipologia di quesito	Esempi di domande
Sicurezza e tossicità	<i>È sicura? Esiste una marca più sicura? Gli aromi contenuti nei liquidi sono nocivi? Il vapore emesso nell'aria da e-cig, con e senza nicotina, è innocuo?</i>
Smettere di fumare	<i>È vero che aiuta a smettere di fumare? Ci sono controindicazioni all'uso delle e-cig per chi ha smesso di fumare le sigarette di tabacco da diversi mesi?</i>
Normativa	<i>Esistono normative sul divieto di utilizzo delle e-cig negli ambienti chiusi? È possibile applicare la legge n. 3/2003 (art. 51) al divieto di uso della e-cig? Posso usare la e-cig in ambienti chiusi, al ristorante, a lavoro? Posso vietarne l'uso nel mio ristorante?</i>
Autorizzazioni per la commercializzazione	<i>A quali normative bisogna far riferimento per commercializzare la e-cig? Quale etichettatura devono riportare le e-cig e i liquidi? Come capire che non sia contraffatta?</i>
Genitori	<i>I giovani possono usare le e-cig con nicotina? e le e-cig senza nicotina possono avere effetti tossici per i più giovani?</i>
Dubbi sulle istruzioni d'uso	<i>Cosa deve riportare il foglietto illustrativo dei dispositivi e dei liquidi? A quante sigarette corrisponde una ricarica con nicotina?</i>
Preoccupazioni del personale sanitario	<i>Quali sono le direttive del Ministero della Salute su sicurezza e tossicità delle e-cig? Esistono studi sull'efficacia della e-cig per smettere di fumare? Nei Centri Antifumo (CA) è possibile considerarle come metodo per smettere di fumare? È vero che esistono liquidi contenenti altre sostanze (es. marijuana)?</i>
Problematiche derivanti dall'uso	<i>Il liquido della e-cig è entrato in contatto con la mucosa della bocca: è tossico? Avvertire nausea e capogiri durante l'uso delle e-cig è normale?</i>

I quesiti sulle e-cig poste dai cittadini riguardano molti degli aspetti per i quali di fatto non vi sono evidenze scientifiche conclusive e che sono oggetto di un ampio dibattito a livello nazionale, europeo e internazionale; aspetti per i quali la comunità scientifica e molte istituzioni e organizzazioni internazionali ritengono necessari ulteriori approfondimenti.

Su tematiche che riguardano la sfera della salute, come nel caso delle sigarette di tabacco e delle sigarette elettroniche, i cittadini mostrano interesse all'approfondimento e alla possibilità di avere un confronto.

Attraverso il counselling telefonico è stato possibile fornire informazioni scientifiche e legislative in merito alle e-cig e ai prodotti del tabacco più in generale.

Il TVF ha quindi rappresentato una occasione di contatto e di informazione, di trasmissione di messaggi di salute e occasione per far conoscere anche metodi già disponibili e di provata efficacia per smettere di fumare e a tutela della salute dal fumo passivo.

Osservazioni rilevate dal contatto con gli operatori sanitari che operano nei Centri Antifumo

Nell'ambito delle attività svolte dall'OssFAD, è ormai consolidato il contatto con i Servizi Territoriali per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo, CA) attivi a livello nazionale. I CA sono Servizi di strutture ospedaliere o territoriali, nonché di Associazioni ONLUS (quali la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, LILT) rivolti ai cittadini che richiedono un supporto per smettere di fumare (37-40).

In questi Servizi équipe in genere multidisciplinari, costituite da medico, psicologo, personale infermieristico e/o altre figure professionali, svolgono prestazioni sanitarie specifiche per il trattamento del tabagismo (37-40).

Dal 2000 l'OssFAD ha regolarmente censito i CA, effettuando ogni anno un aggiornamento delle caratteristiche dei centri e raccogliendo informazioni sulla tipologia di interventi effettuati per il trattamento del tabagismo, sul personale che costituisce l'équipe nonché delle modalità di contatto. L'aggiornamento viene effettuato per mezzo di un questionario strutturato somministrato telefonicamente o per e-mail ai responsabili dei CA. L'aggiornamento diventa occasione per approfondire aspetti specifici di questo particolare ambito e problematiche emergenti.

Le informazioni raccolte nei diversi anni sono oggetto di elaborazioni tecnico scientifiche messe a disposizione dei cittadini mediante la pubblicazione della guida ai servizi territoriali (41), la diffusione online dell'elenco dei CA sul sito dell'OssFAD e l'informazione diretta agli utenti che contattano il TVF per ricevere l'indirizzo dei CA a loro più vicini.

Nell'ambito dell'attività di censimento e aggiornamento 2013 rivolta ai circa 300 CA del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono stati posti, ai referenti dei CA contattati, due quesiti specifici sulla sigaretta elettronica:

- Nel 2012, quale è stata la percentuale di utenti entrati in contatto con il vostro CA che hanno dichiarato l'uso della sigaretta elettronica in associazione o in sostituzione delle sigarette o di altri prodotti del tabacco?
- Il vostro CA ha utilizzato o sta utilizzando sperimentalmente la sigaretta elettronica?

I dati sono stati raccolti fra febbraio e marzo 2013, e sono disponibili per l'80% circa dei CA. Rispetto al quesito sulla percentuale di utenti dichiaranti l'uso di e-cig esclusivo o in associazione con sigarette, il 62% dei CA ha dichiarato che meno del 10% di utenti fumatori che si sono rivolti al loro centro ha dichiarato di aver provato o di utilizzare la sigaretta elettronica; l'11% dei CA ha dichiarato che un 10-30% di utenti utilizzava la e-cig; il 6% ha riscontrato

percentuali del 30-50% di utenti utilizzatori di e-cig; il 22% di CA ha dichiarato di non aver riscontrato alcun utente utilizzatore di e-cig tra i propri utenti (Figura 4).

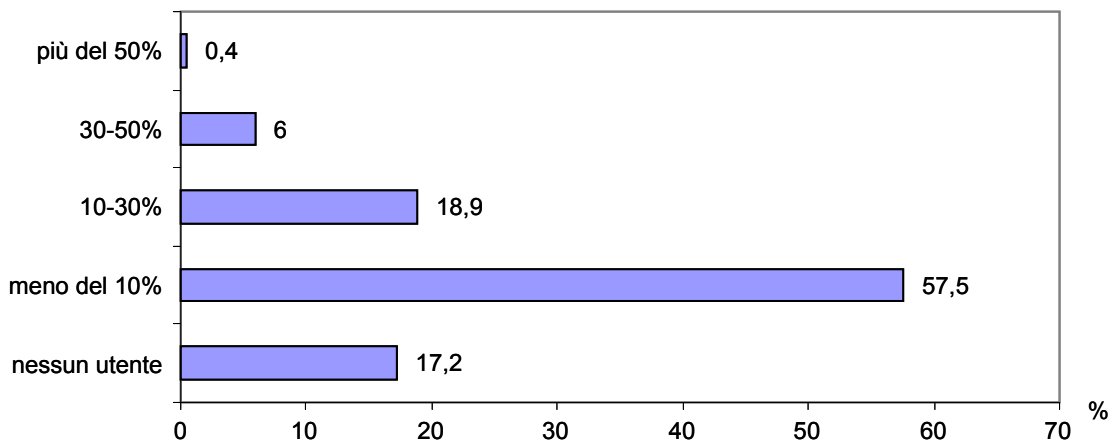


Figura 4. Fumatori (%) che nel 2012 si sono rivolti ai Centri Antifumo (CA) dichiarando l'uso della sigaretta elettronica (dati su 233 CA)

Di fatto gli operatori dei CA hanno dichiarato di aver iniziato a ricevere richieste di informazioni e/o utilizzo della e-cig da parte di utenti fumatori negli ultimi mesi del 2012, quindi il dato è stato osservato in un periodo temporale di circa 4-5 mesi (ultimi mesi del 2012 e primi mesi del 2013).

Rispetto al quesito sull'utilizzo della sigaretta elettronica da parte del CA, il 97% degli operatori ha dichiarato di non aver proposto la e-cig agli utenti che si sono rivolti al CA per smettere di fumare; il 3% degli operatori dichiara di aver utilizzato la e-cig nel CA (Figura 5).

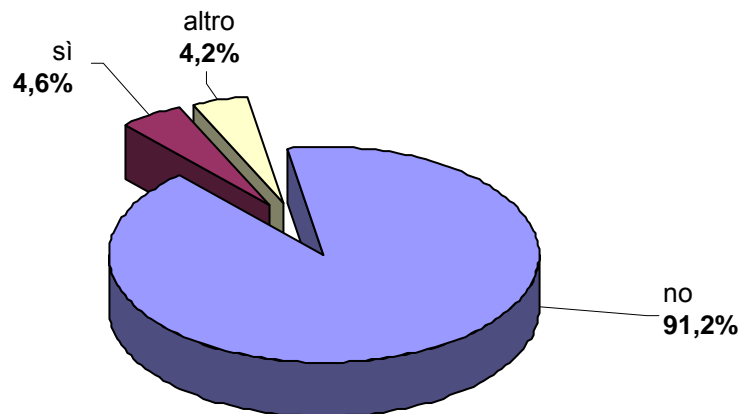


Figura 5. Centri Antifumo (CA) (%) che nel 2012 hanno proposto la sigaretta elettronica a supporto della cessazione dal fumo di tabacco (dati su 240 CA)

Tutti gli operatori hanno dichiarato di essere in attesa di disposizioni da parte del Ministero della Salute in merito alla sicurezza ed eventuale tossicità della e-cig e sulla possibilità di impiego come metodo per smettere di fumare.

Alcuni dei centri che hanno dichiarato l'uso delle e-cig hanno motivato tale scelta dichiarando di aver accolto la richiesta di utenti fumatori che pur essendosi rivolti al CA per essere aiutati a smettere di fumare, avevano già iniziato ad usare o avevano intenzione di usare, almeno inizialmente, la e-cig. In altri casi l'uso della e-cig ha riguardato utenti forti fumatori, per i quali altri interventi di cessazione dal fumo di tabacco non sono risultati efficaci e/o con i quali è stata ravvisata l'importanza di mantenere un contatto con il paziente anche nell'ottica di "riduzione del danno".

Bibliografia

1. Sanburn J. Can electronic cigarettes challenge big tobacco? *Time Business & Money* Jan 8, 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://business.time.com/2013/01/08/can-electronic-cigarettes-challenge-big-tobacco/>; ultima consultazione 11/12/13.
2. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011;106(11):2017-28.
3. Etter JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health* 2010;10:231-7.
4. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the "e-cigarette" in the U.S. *Tob Control* 2011;22(1):19-23.
5. Adkison S, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, Hyland A, Borland R, Yong HH, Cummings KM, McNeill A, Thrasher JF, Hammond D, Fong GT. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey *Am J Prev Med* 2013; 44(3):207-15.
6. European Commission. *Attitudes of European toward tobacco*. Report. (Special Eurobarometer 385). Bruxelles: Directorate-General Health and Consumers; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_385_en.pdf; ultima consultazione 12/10/2012.
7. DOXA. *Il fumo in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità-DOXA; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/fumo/index.php?lang=1&id=318&tipo=18>; ultima consultazione 28/11/13.
8. Noel JK, Rees VW, Connolly GN. Electronic cigarettes: a new 'tobacco' industry? *Tob Control* 2011;20(1): 81.
9. Istituto Superiore di Sanità. *Richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Prot. 20/12/12-0046571). Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1882_allegato.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
10. Trtchounian A, Talbot P. Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? *Tob Control* 2011;20(1):47-52.
11. Deyton LR, Woodcock J. *Regulation of e-cigarettes and other tobacco products*. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm252360.htm>; ultima consultazione 11/12/13.
12. Khan A. FDA Looks to regulate tobacco products – but not electronic cigarettes. *Los Angeles Times*, Jan. 07, 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://articles.latimes.com/2011/jan/07/news/la-heb-e-cigs-20110104>; ultima consultazione: 11/12/13.
13. O'Connor RJ. Non-cigarette tobacco products: what have we learnt and where are we headed? *Tob Control* 2012;21(2):181-90.
14. Grana RA. Electronic cigarettes: a new nicotine gateway? *J Adolesc Health* 2013;52(2):135-6.
15. Cho JH, Shin E, Moon SS. Electronic-cigarette smoking experience among adolescents. *J Adolesc Health* 2011; 49(5):542-6.

16. Tinghino B, Pacifici R, Di Pucchio A, Palmi I, Solimini R, Faggiano F, Gorini G. Focus sulle sigarette elettroniche. *Epidemiologia e Prevenzione* 2013;37(4-5):303-7.
17. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. *Report on the scientific basis of tobacco product regulation: third report of a WHO Study Group*. Geneva: World Health Organization; 2009. (WHO Technical Report Series; no. 955). Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241209557_eng.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
18. WHO - Framework Convention on Tobacco Control. *Electronic nicotine delivery systems, including electronic cigarettes*. Seoul: WHO Convention Secretariat; 2012. (FCTC/COP/5/13). Disponibile all'indirizzo: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop5/FCTC_COP5_13-en.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
19. Choi K, Fabian L, Mottey N, Forster J. Young adults' favorable perceptions of snus, dissolvable tobacco products, and electronic cigarettes: findings from a focus group study. *Am J Public Health*. 2012;102(11):2088-93.
20. Goniewicz ML, Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics* 2012;130(4):e879-85.
21. Lee S, Kimm H, Yun JE, Jee SH. Public health challenges of electronic cigarettes in South Korea. *J Prev Med Public Health* 2011;44(6):235-41. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249262/pdf/jpmph-44-235.pdf>; ultima consultazione 30/09/13.
22. Lee S, Grana RA, Glantz SA. Electronic cigarette use among Korean adolescents: a cross-sectional study of market penetration, dual use, and relationship to quit attempts and former smoking. *J Adolesc Health* 2013; pii: S1054-139X(13)00748-9. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X13007489>; ultima consultazione 09/12/2013.
23. Corey C, Wang B, Johnson SE, Apelberg B, Husten C., King BA, McAfee TA, MD, Bunnell R, Arrazola RA, Dube SR. Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students — United States, 2011–2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2013; 62(35):729-30. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6235a6.htm>; ultima consultazione 11/12/13.
24. eSmoke Shack. *All about electronic cigarettes*. eSmoke Shack; 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.esmokeshack.com/all-about-electronic-cigarettes/>; ultima consultazione 11/12/2013.
25. Pepper JK, Reiter PL, McRee AL, Cameron LD, Gilkey MB, Brewer NT. Adolescent males' awareness of and willingness to try electronic cigarettes. *J Adolesc Health* 2013;52(2):144-50.
26. Grana RA, Glantz S, Ling PM. Electronic nicotine delivery systems in the hands of Hollywood. *Tob Control* 2011;20(6):425-6.
27. Ministero della Salute. *Circolare del Ministero della Salute del 9 marzo 2010 sulle sigarette elettroniche*. Roma: Ministero della Salute; 2010. Disponibile: all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/sicurezzaChimica/newsSicurezzaChimica.jsp?id=913&menu=inevidenza&lingua=italiano>; ultima consultazione 20/05/2013.
28. Ministero della Salute. Ordinanza 02 aprile 2013. Divieto di vendita ai minori di anni diciotto di sigarette elettroniche con presenza di nicotina (13A03786). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 100, 30 aprile 2013.
29. Ministero della Salute. Ordinanza 04 agosto 2011. Divieto di vendita a soggetti minori di anni 16 di sigarette elettroniche contenenti nicotina (11A12783). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 232, 5 ottobre 2011.
30. Ministero della Salute. Ordinanza 28 settembre 2012. Divieto di vendita ai minori di anni 16 di sigarette elettroniche con presenza di nicotina (12A11292). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 248, 23 ottobre 2012.

31. Consiglio Superiore di Sanità. *Sigarette elettroniche, il parere del Consiglio Superiore di Sanità*. Roma: Consiglio Superiore di Sanità; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministro&id=1087; ultima consultazione 30/09/2013.
32. Pacifici R, Di Pucchio A, Pizzi E, Martucci L, Mortali C, Zuccaro P. Il Telefono Verde contro il Fumo dell'Istituto Superiore di Sanità come strumento di prevenzione e promozione della salute. In: *Atti del IV Congresso Italiano di Psicologia della Salute - Dalla Lotta alla Malattia alla Costruzione della Salute*. Orvieto, 21-23 settembre 2000. p. 135.
33. Pacifici R, Di Pucchio A, Pizzi E, Martucci L, Mortali C, Zuccaro P. L'attività di counselling del Telefono Verde contro il Fumo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Bollettino per le Farmacodipendenze e l'Alcolismo* 2001;24(2):103-9.
34. Pizzi E, Di Pucchio A, Mortali C, Martucci L, Modigliani G, Pacifici R, Zuccaro P. Counselling e ricerca per il controllo del tabagismo. In: Pacifici R (Ed.). *Fumo: quali strategie per il prossimo millennio*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2001. p. 175-82.
35. Pizzi E, Di Pucchio A, Martucci L, Pacifici R, Zuccaro P. Campagne di prevenzione e counselling telefonico. In: Rossin MR, Bianchi MP (Ed.). *Help line. Lavoro e formazione per rispondere alle richieste di aiuto telefonico*. Milano: FrancoAngeli Editore; 2009. p. 43-58.
36. Pizzi E, Di Pucchio A, Mastrobattista L, Solimini R, Pacifici R, Pichini S. A helpline telephone service for tobacco related issues: the Italian experience. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6(3):900-14. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672391/>; ultima consultazione 18/12/13.
37. Pacifici R, Pizzi E, Di Pucchio A, Zuccaro P, et al. *Servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco: risultati di una ricerca nazionale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. (Rapporti ISTISAN 06/8). Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/binary/publ/cont/06-8.1147423128.pdf>; ultima consultazione 18/12/13.
38. Di Pucchio A, Pizzi E, Solimini R, Mastrobattista L, Rossi S. Structural and operational characteristics of Italian Smoking Cessation Services: a national investigation. In: *Proceedings of the 10th Annual Conference of SRNT Europe*. Roma, 23-26 settembre 2008. p. 173.
39. Di Pucchio A, Pizzi E, Carosi G, Mazzola M, Mattioli D, Pacifici R, Pichini S. National Survey of the Smoking Cessation Services in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6(3):915-26. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672396/>; ultima consultazione 18/12/13.
40. Di Pucchio A, Pacifici R, Pichini S, Bacosi A, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Gori P, Pizzi E. Gruppo territoriale per la cessazione dal fumo di tabacco. L'attività dei centri antifumo italiani tra problematiche e aree da potenziare: i risultati di un'indagine svolta attraverso un questionario online. *Tabaccologia* 2013;1:22-9. Disponibile all'indirizzo: http://www.tabaccologia.it/filedirectory/PDF/1_2013/092013.pdf; ultima consultazione 18/12/13.
41. Osservatorio Fumo, Alcol e Droga (Ed.). *Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2012)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (*Strumenti di riferimento* 13/S1). Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/publ/cont/13_S1_web.pdf; ultima consultazione 18/12/13.

LA SIGARETTA ELETTRONICA NEL MERCATO NAZIONALE E INTERNAZIONALE

Renata Solimini, Alessandra Di Pucchio, Ilaria Palmi, Roberta Pacifici
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La sigaretta elettronica è stata inventata in Cina nel 2003 per l'azienda *Ruyan Investment (Holdings) Limited*, con lo scopo di imitare il sistema di inalazione della nicotina della sigaretta di tabacco convenzionale, senza avere gli effetti dannosi derivanti dalla combustione del tabacco, che produce oltre 4000 sostanze tossiche e cancerogene (1, 2).

L'ideatore è stato un farmacista cinese, Hon Lik, che l'ha poi brevettata in Canada nel 2004 e denominata "non-smokable electronic spray cigarette" (3). Brevetti più recenti di e-cig, sempre ad opera di Hon Lik (anche per conto della *Ruyan Investment*), sono stati pubblicati in questi ultimi anni con i nomi di "aerosol electronic cigarette" e "electronic atomization cigarette" (4).

La storia della sigaretta elettronica tuttavia, risalirebbe alla fine del secolo XIX, quando nel 1891 fu pubblicato il brevetto "Smoking device" di Valeriano Gonzalez (5). Successivamente, a partire dall'inizio del secolo scorso, sono stati pubblicati brevetti di dispositivi variamente chiamati, quali ad esempio: "Tubular inhaler" (US726037 di Henry Ferre, 1903), "Electric vaporizer" (US1775947 di Roy Wolvin, 1930), "Inhaler shaped like a cigarette" (US2702033 di Henry Pardeman, 1955), "Tubular mouth inhaler simulating a smoking device" (US2721551 di Otto Lobl, 1955), "Smokeless non-tobacco cigarette" (US3200819 di Herbert Gilbert, 1965), "Mouth inhaler simulating smoking device" (US3320953 di Sheperd Rindner, 1967).

Altre definizioni interessanti, solo per citarne alcune, includono: "Artificial smoke cigarette", "Sensory smoking simulator", "Smoke-free substitute cigarette product", "E-Cigarette with vitamin infusion" e altre ancora.

A queste si aggiungano, quelle numerose dell'industria del tabacco: "Aerosol flavor delivery system" (1988, R. J. Reynolds Tobacco Company), "Smoking article with improved means for delivering flavorants" (1989, R. J. Reynolds Tobacco Company), "Smoking device" (1988, Imperial Tobacco Limited), "Improved nicotine dispensing device and method for the manufacture thereof" (1985, Advanced Tobacco Products, Inc), "Flavor generating article" (1991, Philip Morris Incorporated), "Aerosol device simulating a smoking article" (1990, British-American Tobacco Co., Ltd), "Smokable article" (1992, B.A.T. Cigarettenfabriken GmbH).

La sigaretta elettronica ha un aspetto e un sapore simile a una sigaretta convenzionale. Negli ultimi anni si è diffusa in tutto il mondo, specialmente attraverso Internet. Attualmente sono disponibili in commercio sigarette, sigari e pipe elettroniche. Le sigarette elettroniche sono pubblicizzate in Internet come "il modo più sicuro, più saggio e più economico di fumare sostanze chimiche volatilizzate come la nicotina ovunque, anche in luoghi pubblici in cui vige il divieto di fumo" (6).

Oltre al modello classico che imita la sigaretta di tabacco nella forma e nel colore, esistono molti altri modelli di tipo più largo o più allungato (7), a forma di penna, più piccole da mettere dentro un astuccio colorato che si appende al collo, e decorate con colori vivaci e disegni.

Numerosi siti web e blog per la vendita di varie marche di questi dispositivi elettronici pubblicizzano tutti i presunti vantaggi nel passare al fumo di sigaretta elettronica: “non contengono tabacco e quindi non sono regolamentate nei vari paesi”, “sono facili da tenere in mano e non lasciano cattivi odori sulle dita”, “non ingialliscono i denti”, “il vapore emesso è innocuo e non irrita gli occhi”, “non necessitano di accendini o fiammiferi”, “contengono solo poche sostanze chimiche meno pericolose in confronto alle più di 3600 presenti nelle sigarette convenzionali”, “le cartucce di nicotina hanno vari livelli di concentrazione” (8).

Inoltre, questi dispositivi sono pubblicizzati come “metodo per ridurre i danni derivanti da fumo di seconda mano (fumo passivo), emettendo solo vapore, o come ausilio per smettere di fumare, in quanto attraverso il rilascio di nicotina riducono il *craving* da astinenza da nicotina”. Le sigarette elettroniche possono essere acquistate su Internet o nei punti vendita al dettaglio (6). In Internet sono presenti numerose associazioni, siti di sigarette elettroniche e forum di “svapatori” (così sono chiamati coloro che usano la sigaretta elettronica), e anche un sito dedicato alla giornata mondiale della sigaretta elettronica (“World Vaping Day”, www.world-vaping-day.com).

La sigaretta elettronica è variamente definita come e-cig (abbreviazione di *electronic cigarette*) o *Electronic Nicotine Delivery System* (ENDS), come già definita dall’Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS); il liquido per la ricarica è chiamato “liquido elettronico” (dall’inglese *e-liquid*, abbreviazione di *electronic liquid*) o “succo elettronico” (*e-juice*).

Modalità di funzionamento

Vi sono due tipi di sigaretta elettronica: quelle automatiche, che richiedono solo di inalare o prendere una boccata per attivare il vaporizzatore; e quelle manuali che riscaldano il vaporizzatore e creano vapore solo quando si preme il pulsante e si inala.

Quando si preme il pulsante di una sigaretta elettronica e/o si inala, il liquido contenente nicotina o gli aromi e le sostanze chimiche presenti nel tubicino di plastica sono scaldate e un vaporizzatore/atomizzatore (tipo aerosol) le trasforma in vapore che può essere aspirato o inalato. Il vapore entra nelle vie aeree e i principi attivi in esso contenuti vengono assorbiti (6).

La nicotina viene erogata dalla sigaretta elettronica con le stesse modalità comportamentali della sigaretta di tabacco e lo “svapatore” soggettivamente decide la frequenza e la profondità di aspirazione (2). Sotto la cartuccia c’è una batteria agli ioni di litio, uno *smart-chip controller* con sensore di modalità di funzionamento e un led (luce di colore rosso) che imita la cenere (ovvero ricorda la combustione della sigaretta convenzionale) e che si accende quando si aspira (Figura 1) (6, 9).

La cartuccia, che può essere monouso o ricaricabile, è aperta alle estremità e contiene il liquido “elettronico” (*e-liquid*) che verrà vaporizzato (10).

Il liquido è costituito per lo più da nicotina (per le cartucce che ne prevedono il contenuto), glicerina o glicerolo vegetale (additivo alimentare), glicole propilenico (solvente utilizzato in ambito farmaceutico e cosmetico), aromi (che si utilizzano per gli alimenti) e acqua (11-13). È dovuto al glicole propilenico (utilizzato, di norma, sia in ambito farmaceutico, sia in ambito alimentare) l’effetto fumo biancastro che dà la sensazione di fumare (14).

Sono ormai moltissimi i prodotti in vendita sia ricaricabili che monouso. Di solito un kit acquistabile per iniziare (*starter kit*) include: sigarette ricaricabili, un caricabatteria che include anche una presa USB per collegare la sigaretta da ricaricare al computer e un flacone con il liquido per ricaricare le cartucce (6).

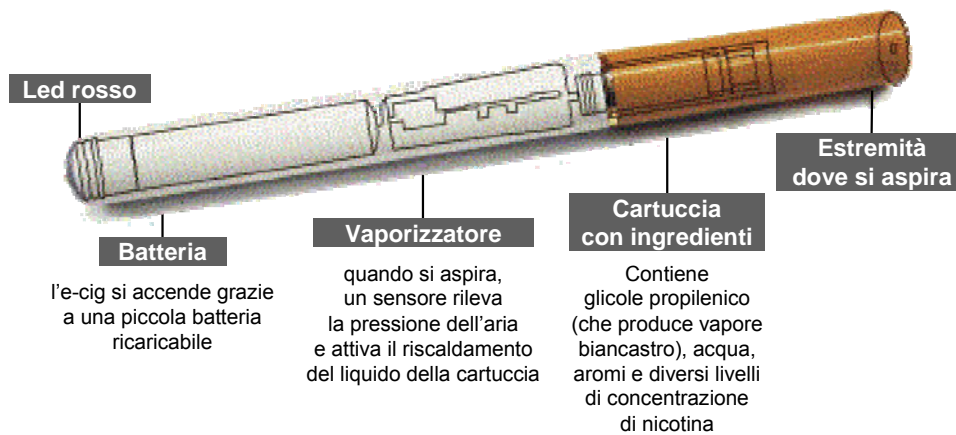


Figura 1. Composizione della e-cig

In alternativa possono essere acquistate sigarette elettroniche monouso che possono essere utilizzate più volte fino a che non si esauriscono la riserva di liquido e la pila (durano circa 400 tirate/aspirazioni, l'equivalente di un pacchetto di sigarette). Le e-cig ricaricabili sono considerate più economiche poiché è prevista la ricarica sia del liquido che della batteria. Alcuni modelli inoltre sono fabbricati in modo tale da impedire la manipolazione del liquido (7).

Le cartucce delle sigarette elettroniche sono state essenzialmente divise in due categorie: quelle contenenti nicotina a varie concentrazioni e quelle che ne sono prive. L'OMS nell'ambito della Convenzione quadro sul controllo del tabacco ha prodotto un report, nel giugno 2012, sui dispositivi per la somministrazione di nicotina, comprese anche le sigarette elettroniche. L'OMS definisce 4 tipologie di ENDS che possono essere regolamentati, ognuno con o senza dichiarazioni sulla salute: 1) con nicotina ed estratti di tabacco; 2) con estratti di tabacco; 3) solo con nicotina; e 4) senza nicotina né tabacco (15).

Sigarette elettroniche con nicotina

L'OMS ha definito i dispositivi elettronici che imitano la sigaretta come sistemi elettronici di somministrazione della nicotina (ENDS) (16). Per fumare una sigaretta elettronica, si possono scegliere cartucce e liquidi per la ricarica a base di nicotina, senza alcun aroma o con diversi aromi: mentolo, vaniglia, gomma da masticare, brandy, liquirizia, caramello, cappuccino, whiskey, champagne, svariati tipi di frutta (ciliegia, mirtillo, fragola, mela, cocco, arancia, banana, ecc.), dolci, caffè, cioccolato, sigaro, tabacco e molti altri (17).

A proposito degli aromi di tabacco, oltre a quelli riprodotti chimicamente, vi sono liquidi con estratti naturali di tabacco di varie marche, cui si può aggiungere nicotina o meno, pubblicizzati su siti dedicati a consumatori che preferiscono prodotti con ingredienti naturali o tabacco organico, estratto a caldo o macerato a freddo. Lo stesso estratto di tabacco naturale può essere poi aromatizzato al cioccolato, mela, cocco, more, miele, ecc. (18, 19). Nell'ambito del mercato su web, sono inoltre disponibili cartucce di nicotina con, oltre agli aromi, anche vitamine (A, B, C, D), collagene, coenzima Q10, e sostanze farmacologicamente attive quali: rimonabant (un anoressizzante), cialis (Viagra), marijuana (17).

Nell'ambito del sistema di segnalazione attraverso *warning letters* disponibili sul sito della *Food and Drug Administration* (FDA), in una lettera, scritta nel settembre 2010 dal Direttore di Divisione della FDA al Presidente di Ruyan America (industria produttrice di e-cig), si evidenzia la rilevazione in alcune sigarette elettroniche, al posto della nicotina, della *lobelia* che è un prodotto erboristico simile alla nicotina (20).

Sono disponibili varie concentrazioni di nicotina che mediamente variano tra 4 e 24 mg (concentrazione forte: 16-24 mg; media: 12-16 mg; leggera: 4-8 mg) per cartuccia. Alcuni siti per la vendita di sigarette elettroniche e liquidi per la ricarica riportano anche dosaggi più alti di nicotina equivalenti a 36 mg e a 48 mg (21).

In relazione al dosaggio di nicotina da assumere per sostenere la dipendenza da nicotina, secondo quanto riferito da Weinberg e Segelnick nel 2011 (6), si dovrebbe cominciare con un dosaggio medio e poi calibrarlo secondo le personali esigenze; in seguito per eliminare la dipendenza da nicotina, il dosaggio dovrebbe essere lentamente ridotto fino ad arrivare alle cartucce prive di nicotina. Numerosi siti Internet che vendono e pubblicizzano e-cig e liquidi per la ricarica riportano dettagliatamente le modalità di dosaggio di nicotina e le specifiche sulla concentrazione di nicotina in un flacone (per concentrazione di nicotina nel liquido si intende i milligrammi di nicotina indicati sul flacone per millilitro di soluzione) anche in confronto a una sigaretta di tabacco convenzionale (21).

Un'indagine su web tra consumatori di sigarette elettroniche appartenenti alle aree geografiche di USA (62%), Francia (14%), Regno Unito (6%), Svizzera (4%), Canada (3%) e altri Paesi (11%), pubblicata nel 2011, ha rilevato che la concentrazione utilizzata di 18 mg/mL di nicotina nel liquido era uniforme tra differenti marche di sigarette elettroniche, indicando come probabilmente i produttori abbiano raggiunto un sufficiente grado di omogeneità nei contenuti dei flaconi. Tuttavia, per quanto riguarda l'etichettatura di cartucce e flaconi, sono stati spesso rilevati diversi errori tra cui la differenza tra la concentrazione di nicotina dichiarata in etichetta e quella effettivamente rilevata nel liquido (6, 22).

Sigarette elettroniche senza nicotina

I liquidi o le cartucce senza nicotina per la ricarica delle e-cig, ovvero con una concentrazione di nicotina pari a zero, possono avere aromi simili a quelle con nicotina e sono disponibili in sempre maggiori e diverse varietà: aromi di frutta o succhi di frutta (in tal caso è pertinente la definizione di "e-juice" o "succo elettronico"), dolci, bevande, erbe, caramelle, estratti di tabacco (naturali o meno), ecc. Inoltre possono contenere vitamine A, B, C, E, ginseng, valeriana e altre sostanze.

Uno studio del 2011, condotto su un campione di 3587 di partecipanti fumatori ed ex fumatori di diversi Paesi nel mondo che utilizzavano siti e forum dedicati alla e-cig e alla cessazione del fumo, ha rilevato un numero basso di consumatori di e-cig senza nicotina (3%), riportando l'ipotesi che la nicotina assunta attraverso la e-cig avesse proprietà farmacologiche e psicoattive tali da renderla più ricercata dai consumatori, o, in alternativa, i consumatori potrebbero avere maggiori aspettative dai prodotti contenenti nicotina, che dunque sono venduti più frequentemente (22). Per quanto riguarda l'Italia, l'indagine DOXA 2013 sull'abitudine al fumo degli italiani, riferisce che su un campione di 620 fumatori, lo 0,2% utilizzava e-cig senza nicotina (23).

Il mercato della e-cig in Italia

In Italia, la maggiore azienda produttrice di e-cig italiana ha dichiarato per il 2012 un volume d'affari di 20 milioni di euro, quasi 4 volte maggiore del 2011 (24). I negozi di sigarette elettroniche sono oggi piuttosto numerosi e i venditori offrono ai potenziali consumatori prove di assaggio gratis di vari gusti o aromi con diverse concentrazioni di nicotina (2).

Il mercato delle e-cig è cresciuto considerevolmente in questi ultimi anni, secondo alcune stime i consumatori di e-cig a fine 2012 erano in crescita (+25% negli ultimi 12 mesi) per un totale di circa 400.000 persone (14). Nielsen, azienda che si occupa delle informazioni di marketing e della rilevazione di dati sui consumi e sull'utilizzo dei media, ha realizzato a luglio 2013 un'indagine sul consumatore di fumo elettronico; su 14.000 individui, il 40% di chi fuma tabacco ha provato la sigaretta elettronica e di questi il 25% la fuma oggi abitualmente avendo smesso del tutto o in parte, la sigaretta di tabacco (25).

Tuttavia, attraverso la stampa, produttori e distributori hanno iniziato a denunciare una crisi del settore, con la chiusura di molti esercizi commerciali che procederebbe, negli ultimi mesi del 2013, a un ritmo uguale e inverso rispetto al boom dell'ultimo anno (26), e spesso imputando tale decremento alle notizie contrastanti date da istituzioni e organismi scientifici su sicurezza ed efficacia delle e-cig e sulla tassazione (27). A tale proposito, infatti, a decorrere dal 1° gennaio 2014, secondo il Decreto-legge IVA-Lavoro del 28 giugno 2013, i prodotti succedanei dei prodotti da fumo, contenenti nicotina, saranno tassati come i tabacchi lavorati, saranno soggetti a divieto di pubblicità e promozione, e potranno essere venduti anche nelle tabaccherie (28). Nel novembre 2013 il divieto di pubblicità e promozione è stato rettificato e indirizzato solo a tutela dei minori (29).

A difesa degli interessi del settore, recentemente sono nate in Italia varie associazioni di produttori ed esercenti di e-cig.

L'associazione di categoria, la Fiesel Confesercenti (Federazione italiana esercenti svapo elettronico), costituitasi a settembre 2013, rappresenta imprese e punti vendita che costituiscono la rete italiana dell'esercizio dello svapo elettronico e ha l'obiettivo di sostenere e difendere la categoria degli imprenditori.

L'ANaFE (Associazione Nazionale produttori Fumo Elettronico) è stata fondata nel luglio 2012 (allora si chiamava semplicemente Associazione Nazionale Fumo Elettronico), e riuniva anche i commercianti del settore. Nel settembre 2013 gli associati ANaFE si sono orientati diversamente: i produttori verso Confindustria e i negozianti verso Confesercenti. A livello internazionale, ANaFE-Confindustria è membro dell'ECA, *Electronic Cigarette Alliance*, che riunisce i rappresentanti delle associazioni nazionali di Italia, Francia, Germania, Paesi Bassi, Grecia e Stati Uniti.

La LIFE è la Lega Italiana Fumo Elettronico che aderisce a Federcontribuenti ed è nata a settembre 2013 per assistere i rivenditori di sigarette elettroniche, anche tramite una pagina web dove si possono trovare informazioni, documenti e altro materiale utile a ottenere assistenza, tutela e informazioni.

L'ASSIFEL (Associazione Italiana Fumo Elettronico) raggruppa aziende italiane che rappresentano poco meno della metà del mercato. Come l'ANaFE anche ASSIFEL considera la e-cig come soluzione alternativa/integrativa/sostitutiva rispetto alla sigaretta tradizionale.

I dati diffusi dall'ANaFE nell'ambito di un convegno a ottobre 2013 (30), riportano che gli svapatori sarebbero 1,5 milioni, corrispondenti al 15% del totale dei fumatori. Il fatturato del 2012 corrisponderebbe a circa 350 milioni di euro. La spesa annua indicata per ogni svapatore è di circa 350 euro all'anno (kit, ricariche e accessori), circa 1 euro al giorno; il totale punti vendita è di circa 5000 a fine settembre 2013; il totale degli addetti al settore è ad oggi di circa 6800 unità distribuite tra strutture commerciali e produzione diretta (non è incluso l'indotto).

L'ANaFe sottolinea che “il fumo elettronico non va comunque considerato come una *smoking cessation therapy*, ossia una terapia per smettere di fumare, ma piuttosto come una *smoking replacement strategy*”, cioè una “alternativa al fumo di tabacco” (31).

Nei primi 5 mesi dell'anno i NAS (Nuclei Antisofisticazioni) hanno sequestrato 800 mila prodotti. L'ANaFE in relazione ai sequestri precisa che il 99% riguarderebbe non la pericolosità intrinseca dei prodotti, ma la mancanza di una corretta dicitura sulle confezioni (24).

Tendenze del mercato internazionale

Nel mondo esistono almeno 200 marchi diversi di sigarette elettroniche per un giro d'affari mondiale stimato in 14 miliardi di dollari a fronte di 664 miliardi di dollari della sigaretta tradizionale (24). Un report di sintesi delle informazioni sulla e-cig pubblicato a marzo 2013, destinato ai membri e allo staff del Parlamento europeo, riferisce che analisti nel settore dell'industria stimano che il mercato globale delle sigarette elettroniche superi gli 1,5 miliardi di euro l'anno, e che il mercato europeo sia intorno ai 400-500 milioni di euro. Nel 2010 in Europa, le sigarette elettroniche e i farmaci per la terapia sostitutiva a base di nicotina hanno avuto ciascuno lo 0,4% nell'ambito del mercato del tabacco e della nicotina (32).

Il mercato europeo di e-cig è dominato da distributori piccoli e medi. La maggior parte delle sigarette elettroniche sono fabbricate in Cina, mentre i liquidi “elettronici” sono anche prodotti in Europa. Gli ingredienti spesso non sono resi noti e ad oggi non ci sono controlli di qualità e di sicurezza obbligatori. Nell'aprile 2012, *Lorillard*, la terza più grande industria del tabacco negli USA, ha acquistato l'azienda produttrice di sigarette elettroniche Blu per 135 milioni di dollari. A dicembre 2012, *British American Tobacco* (BAT) ha acquisito *CN Creative Ltd*, un'azienda del Regno Unito che sviluppa tecnologie per le sigarette elettroniche e recentemente sta investendo in prodotti di “nuova generazione” come le marche *E-Lites* e *Skycig*. *RJ Reynolds* inoltre sta sviluppando la propria tecnologia sulla sigaretta elettronica (32, 33).

La NJOY® ha recentemente annunciato un finanziamento di 75 milioni di dollari per fini commerciali, studi clinici, ricerca e sviluppo ed espansione internazionale (34); mentre *Altria* (*Philip Morris/Marlboro*) sta per lanciare la sua sigaretta elettronica con il marchio *MarkTen* (35). Secondo una previsione di un analista di mercato sulle tendenze dell'industria del tabacco, nei prossimi decenni il mercato di nuovi dispositivi per la somministrazione di nicotina (incluse le sigarette elettroniche) sarà equivalente a quello di tutti gli altri prodotti del tabacco (15).

L'industria della e-cig sottolinea comunque che il mercato dovrebbe essere attento a non vendere la sigaretta elettronica a non fumatori e minori, e i rappresentanti dell'industria appartenenti alla *Electronic Cigarette Industry Trade Association* (ECITA) sostengono il divieto di vendita ai minori (32).

Per quanto riguarda le associazioni di produttori a livello europeo, la *Tobacco Vapor Electronic Cigarette Association* (TVECA) è una associazione no-profit di aziende del settore privato i cui membri sono coinvolti in tutti i settori della produzione e promozione di sigarette elettroniche. Alla TVECA aderiscono aziende presenti in Germania, Italia e Paesi Bassi, con l'adesione ancora in sospeso per le aziende di altri Stati membri dell'Unione Europea. TVECA rappresenta anche le associazioni di tutti i venditori esistenti che includono paesi quali Italia, Francia e Germania, ma non rappresenta più ECITA, l'associazione delle industrie della sigaretta elettronica nel Regno Unito. Nel complesso, TVECA dunque rappresenta circa l'80% delle aziende di sigarette elettroniche in Europa.

Nel report elaborato sulla sigaretta elettronica, TVECA riferisce che nella proposta di Direttiva europea del dicembre 2012, la e-cig non rientra nella definizione dei prodotti del tabacco sebbene contenga una sostanza, la nicotina, estratta dalle piante del tabacco; bensì

rientra attualmente nella definizione dei prodotti contenenti nicotina (*Nicotine Containing Products*, NCP). L'associazione afferma nel report che la proposta di Direttiva non differenzia i prodotti contenenti nicotina che sono prodotti farmaceutici per la cessazione da fumo (terapie sostitutive a base di nicotina: *Nicotine Replacement Therapies*, NRT) e le sigarette elettroniche.

Secondo TVECA, quindi, includere la sigaretta elettronica nelle NRT sarebbe errato, poiché lo scopo della e-cig è di competere con la sigaretta di tabacco tradizionale, ovvero di attrarre fumatori di tabacco tradizionali per farli diventare fumatori di sigaretta elettronica. TVECA prosegue dichiarando che la e-cig non è da intendersi come ausilio per aiutare il fumatore a smettere di fumare tabacco, ma ha lo scopo di soddisfare il *craving* da nicotina dello "svapatore", e non di ridurlo o di eliminarlo. Secondo questa interpretazione, l'uso di e-cig non è solo temporaneo come può essere quello dei prodotti per NRT, che hanno invece uno scopo terapeutico. Anche l'OMS sottolinea che gli ENDS non sono prodotti NRT né debbono essere confusi con gli NRT approvati per il trattamento della dipendenza da tabacco. Gli ENDS potrebbero invece prolungare la dipendenza da fumo ed essere utilizzati insieme alle sigarette di tabacco quando queste sono vietate. TVECA, quindi, per tutti questi motivi, ritiene che la sigaretta elettronica non dovrebbe essere considerato un prodotto farmaceutico con funzioni simili a quelle di un medicinale, ma un prodotto del tabacco che può essere utilizzato come alternativa meno dannosa dei prodotti di tabacco convenzionali (36).

Esiste inoltre l'ECITA del Regno Unito, che rappresenta 21 aziende produttrici di e-cig, supporta la regolamentazione delle sigarette elettroniche come prodotti di consumo, l'autoregolamentazione dell'industria, un maggior controllo delle attuali norme e il divieto di commercializzazione e vendita ai minori. ECITA ritiene che il consumatore debba poter scegliere tra sigarette dannose e alternative meno dannose. A questo proposito diverse associazioni di consumatori di e-cig in Europa hanno indirizzato petizioni alla Commissione Europea perché le sigarette elettroniche siano considerate e regolamentate come un prodotto di consumo.

L'industria farmaceutica Novartis è invece a favore della regolamentazione della e-cig come prodotto medicinale e favorisce una maggiore disponibilità di terapie sostitutive a base di nicotina come componente importante della strategia della lotta al tabacco in Europa (32).

Bibliografia

1. Lee S, Kimm H, Yun JE, Jee SH. Public health challenges of electronic cigarettes in South Korea. *J Prev Med Public Health* 2011;44(6):235-41. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249262/pdf/jpmph-44-235.pdf>; ultima consultazione 30/9/13.
2. Gessa GL. La sigaretta elettronica. Memorie di un fumatore di tabacco. *Quaderni della SIF* 2013;34:29-31. Disponibile all'indirizzo: http://edicola.sifweb.org/media/quaderni/2013/sif_quaderni_34_giu_13_3.pdf; ultima consultazione 11/07/13.
3. Hon L. *A non-smokable electronic spray cigarette*. Canadian Patents Database. Patent n. CA 2518174, 2004. Disponibile all'indirizzo: <http://brevets-patents.ic.gc.ca/opic-cipo/cpd/eng/patent/2518174/summary.html>; ultima consultazione 30/09/13.
4. Hon L. *Aerosol electronic cigarette*. Google patents database. Patent n US8365742 B2, 2011. Disponibile all'indirizzo: <https://www.google.com/patents/US8365742>; ultima consultazione 30/09/13.
5. Gonzalez V. *Smoking device*. Archpatent database. Patent n. US455614, 1891. Disponibile all'indirizzo: <http://www.archpatent.com/patents/455614?cds=0#claims>; ultima consultazione 30/09/13.

6. Weinberg MA, Segelnick SL. A profile of electronic cigarettes. *U.S. Pharmacist* 2011;36(7):37-41. Disponibile all'indirizzo: <http://uspharmacist.com/content/d/feature/c/29050/>; ultima consultazione 11/10/12.
7. Molimard R. Avec la cigarette électronique, est-ce "du sérieux"? *Formindep* 23 May 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.formindep.org/Avec-la-cigarette-electronique-est.html>; ultima consultazione 11/07/13.
8. eSmoke Shack. *All about electronic cigarettes*. eSmoke Shack; 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.esmokeshack.com/all-about-electronic-cigarettes/>; ultima consultazione 11/12/2013.
9. Action on Smoking and Health. *ASH briefing: electronic cigarettes*. London: ASH; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_715.pdf; ultima consultazione 02/12/13.
10. Office français de prévention du tabagisme. *Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette*. Paris: Office français de prévention du tabagisme; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.ofta-asso.fr/docatel/Rapport_e-cigarette_VF_1.pdf; ultima consultazione 4/6/13.
11. Caponnetto P, Campagna D, Papale G, Russo C, Polosa R. The emerging phenomenon of electronic cigarettes. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(1):63-74.
12. Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy* 2011;32(1):16-31. Disponibile all'indirizzo: <http://www.palgrave-journals.com/jphp/journal/v32/n1/full/jphp201041a.html>; ultima consultazione 15/10/12.
13. AIPO, SIMeR. *Implicazioni relative alla salute derivanti dall'uso della sigaretta elettronica. Documento di posizione congiunto dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR)*. Milano: SIMeR; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.simernet.it/home/Download/2013/AIPO_SIMeR_Sigaretta_Elettronica.pdf; ultima consultazione 11/07/13.
14. Tinghino B. Sigaretta elettronica: luci e ombre. *Tabaccologia* 2012;3-4:36-41. Disponibile all'indirizzo: http://www.tabaccologia.it/PDF/Tabaccologia3-4_12.pdf; ultima consultazione 11/07/13.
15. WHO - Framework Convention on Tobacco Control. *Electronic nicotine delivery systems, including electronic cigarettes*. Seoul: WHO Convention Secretariat; 2012. (FCTC/COP/5/13). Disponibile all'indirizzo: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop5/FCTC_COP5_13-en.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
16. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. *Report on the scientific basis of tobacco product regulation*. Geneva: World Health Organization; 2010. (WHO Technical Report Series; 2010, no. 955). Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241209557_eng.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
17. E-Cig. *E-liquid flavors*. E-CIG Technology Inc.; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.e-cig.com/knowledge-base/flavors/>; ultima consultazione 14/11/13.
18. CravinVapes. *Tobacco flavors*. Fort Wayne, IN: CravinVapes; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://cravinvapes.com/7-tobacco-flavors/>; ultima consultazione 14/11/13.
19. Naturally-Extracted-Tobacco LLC. *Extraction technique*. Naturally-Extracted-Tobacco LLC; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.naturally-extracted-tobacco.com/Extraction-s/1820.htm>; ultima consultazione 14/11/13.
20. Levy MM. *Warning Letter Ruyan America, Inc. 9/8/10*. FDA Inspections, Compliance, Enforcement, and Criminal Investigations. Sept. 8, 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2010/ucm225181.htm>; ultima consultazione 28/11/13.
21. E-Cig. *Density of nicotine*. E-CIG Technology Inc.; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.e-cig.com/knowledge-base/density/>; ultima consultazione 28/11/13.

22. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011;106(11):2017-28. Disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2011.03505.x/abstract>; ultima consultazione 11/10/12.
23. DOXA. *Il fumo in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità-DOXA; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/fumo/index.php?lang=1&id=318&tipo=18>; ultima consultazione 28/11/13.
24. Mercuri R. Un processo alla sigaretta elettronica, che decisioni prendere sulla base delle evidenze disponibili? *Dal Fare al Dire* 2013;2:39-48.
25. Gambarotta M. *L'ultima sigaretta... bionda, bruna, virtuale*. Corsico (Milano): The Nielsen Company (Italy); 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nielseninsights.it/consumer/2013/11/lultima-sigaretta-bionda-bruna-virtuale/>; ultima consultazione 20/11/12.
26. Baracchi L. Sigaretta elettronica affari in fumo. *Corriere fiorentino* 25 ottobre 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.usl3.toscana.it/allegati/20131025_131025085456.pdf; ultima consultazione 28/11/12.
27. Sigaretta elettronica, successo già svaporato. Chiusi 123 negozi in 2 mesi: colpa delle tasse. *Corriere della Sera* 8 ottobre 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.corriere.it/cronache/13_ottobre_08/successo-gia-svaporato-sigaretta-elettronica-chiusi-123-negozi-due-mesi-colpa-tasse-5672142e-2fe0-11e3-8faf-8c5138a2071d.shtml; ultima consultazione 28/11/12.
28. Italia. Decreto-legge 28 giugno 2013, n. 76. Primi interventi urgenti per la promozione dell'occupazione, in particolare giovanile, della coesione sociale, nonché in materia di Imposta sul valore aggiunto (IVA) e altre misure finanziarie urgenti. Art.11. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 150, 28/6/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/08/22/13A07089/sg>; ultima consultazione 28/11/12.
29. Italia. Legge 8 novembre 2013, n. 128. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 12 settembre 2013, n. 104, recante "Misure urgenti in materia di istruzione, università e ricerca". *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 264, 11/11/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/11/11/13G00172/sg>; ultima consultazione 28/11/12.
30. Associazione Nazionale produttori Fumo Elettronico. *La sigaretta elettronica in Italia, tra regolamentazione e tassazione*. Roma: ANaFE; 2013.
31. Associazione Nazionale produttori Fumo Elettronico. *Salute – pareri e punti di vista. Posizione di ANaFe*. Roma: ANaFE; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.anafe.it/site/?page_id=485; ultima consultazione 21/06/13.
32. Erbach G. Electronic cigarettes. *Library briefing of the European Parliament* 27/03/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.europarl.europa.eu/eplibrary/Electronic-cigarettes.pdf>; ultima consultazione 20/05/13.
33. Thomas N. Electronic cigarettes to be treated as 'medicines'. *The Telegraph* Jun. 12, 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.telegraph.co.uk/finance/newsbysector/retailandconsumer/leisure/10115732/Electronic-cigarettes-to-be-treated-as-medicines.html>; ultima consultazione 28/11/12.
34. Woods B. Sean Parker joins \$75m NJOY funding round to help take e-cigarettes to the masses. *The Next Web* Jun. 10, 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://thenextweb.com/insider/2013/06/10/sean-parker-joins-75m-njoy-funding-round-to-help-take-e-cigarettes-to-the-masses/>; ultima consultazione: 25/06/13.
35. Ogg JC. Altria (Philip Morris) lance aussi une cigarette électronique. *24/7 Wallst* Jun. 11, 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://247wallst.com/2013/06/11/altria-enters-ecigarette-market-with-markten-but-late-and-limited-launch/>; ultima consultazione: 25/06/13.
36. Tobacco Vapor Electronic Cigarette Association. *E-cigarettes in the draft revised Tobacco Product Directive, avoiding a ban on a less harmful alternative. TVECA Position Paper*. Brussels: TVECA; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.tveca.com/PDF/tveca-position-paper.pdf>; ultima consultazione: 25/06/13.

SIGARETTA ELETTRONICA: LA POSIZIONE DELLE ISTITUZIONI INTERNAZIONALI

Renata Solimini, Ilaria Palmi, Alessandra Di Pucchio, Roberta Pacifici
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Organizzazione Mondiale della Sanità

La prima posizione ufficiale espressa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) relativamente all'uso degli ENDS (*Electronic Nicotine Delivery System*) nei luoghi pubblici risale al 2010, quando nel rapporto sulla regolamentazione dei prodotti del tabacco (1) viene sostanzialmente sostenuto che gli ENDS debbano essere sottoposti alle medesime restrizioni imposte al fumo tradizionale di seconda mano in quanto, al pari del fumo di sigaretta, rilasciano nicotina. Nel medesimo documento l'OMS sostiene che la sicurezza degli ENDS non è stata stabilita, e sebbene i produttori vendano gli ENDS come dispositivi efficaci che aiutano a smettere di fumare, ad oggi non esistono prove di efficacia sufficienti a stabilire la loro utilità come metodo per smettere il fumo di tabacco e la loro sicurezza d'uso. Per l'OMS quindi gli ENDS andrebbero regolamentati come dispositivi medici o prodotti farmaceutici e non come prodotti del tabacco.

Nell'ambito della Convenzione quadro sul controllo del tabacco l'OMS ha poi prodotto un report (2), nel giugno 2012, sui dispositivi per la somministrazione di nicotina, comprese anche le sigarette elettroniche. In particolare, si sottolinea il fatto che andrebbero condotti maggiori studi per stabilire la sicurezza e dare fondamento alle dichiarazioni da parte dell'industria di prodotto alternativo al fumo di tabacco convenzionale o che aiuta i fumatori a smettere di fumare. Viene inoltre riportata una indagine in 33 Paesi del mondo in cui si rileva che in 16 Paesi erano venduti gli ENDS (Paesi ad alto e medio reddito), in 13 non erano disponibili e 4 non sapevano se fossero disponibili o meno. Le sigarette elettroniche sono quelle più diffuse, poi seguite da sigari elettronici e da pipe elettroniche. I Paesi dove gli ENDS sono venduti hanno riferito che i principali canali di vendita sono farmacie, supermercati, chioschi/edicole, Internet e altro (punti vendita al dettaglio, negozi specializzati, mercati, bancarelle, bar e pub, casinò e bingo) (2).

Il rapporto dell'OMS riferisce che gli studi scientifici finora realizzati non sono conclusivi riguardo alla qualità, sicurezza ed efficacia degli ENDS, né vi sono sufficienti evidenze scientifiche per validare l'affermazione che il prodotto aiuti a smettere di fumare. Per questo scopo sono necessari trial clinici, studi psicologici e comportamentali e post-marketing, a livello sia individuale che di popolazione, che affrontino le questioni in sospeso. Le affermazioni che questi prodotti producano benefici sulla salute, riducano il danno, o che possano essere utilizzati come aiuto per smettere di fumare dovrebbero essere vietate finché non siano scientificamente provate. Gli ENDS dovrebbero essere regolamentati come dispositivi per la somministrazione di nicotina e laddove questo non fosse possibile allora andrebbero normati dalle leggi per il controllo del tabacco, dovrebbero essere soggetti a normative sulle etichette e gli ingredienti, a divieti di uso nei luoghi pubblici e a restrizioni sulla pubblicità, promozione e sponsorizzazione. Dei 13 Paesi che hanno dichiarato che gli ENDS non sono disponibili per la vendita nelle loro giurisdizioni, solo 4 (Brasile, Seychelles, Singapore e Uruguay) hanno leggi che ne vietano la fabbricazione, l'importazione, la distribuzione e la vendita. Nel complesso, vi sono 4 tipi di

ENDS che possono essere regolamentati, ognuno con o senza dichiarazioni sulla salute: ENDS con estratti di tabacco, ENDS con nicotina ed estratti di tabacco, ENDS con nicotina, e ENDS senza nicotina né tabacco. Gli ENDS sono un nuovo tipo di prodotto (immesso in commercio con o senza regolamentazione nei vari Paesi) significativamente in crescita e che i Paesi regolamentano diversamente. Proprio per questo risulta un prodotto caratterizzato da incertezza, complessità legale e da carenza normativa. Le questioni sulla salute e la sicurezza del prodotto non sono state risolte; inoltre sono in atto intense strategie di marketing, inclusa la promozione del prodotto ai giovani e l'uso di aromi. Infine il ruolo degli ENDS non è chiaramente stabilito, in quanto in alcuni Paesi sono percepiti come dispositivi per smettere di fumare, in altri come un prodotto di iniziazione o a duplice uso (per mantenere la dipendenza da nicotina) (2).

Food and Drug Administration

La *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2009 ha dichiarato, sulla base di analisi di laboratorio effettuate su alcuni campioni di e-cig, che in alcune sigarette elettroniche sono state rilevate impurità, agenti tossici e sostanze cancerogene, come nitrosamine del tabacco e glicol dietilenico, considerati dannosi per l'uomo (3).

La FDA avverte i fumatori di non utilizzare le sigarette elettroniche come metodo per smettere di fumare poiché ritiene che non siano prodotti sicuri e innocui per la salute (4). La FDA vorrebbe che le sigarette elettroniche fossero classificate come dispositivi medici, ma una sentenza della Corte USA del Distretto di Colombia nel 2010 ha affermato che possono essere disciplinate solo come prodotti del tabacco (5). La FDA, a seguito della sentenza, ritiene di dover regolamentare la sigaretta elettronica (o *electronic-cigarette*, e-cig) come un prodotto del tabacco a meno che non sia venduta per scopi terapeutici, nel qual caso sarebbe regolamentata come farmaco e/o dispositivo farmaceutico (6).

Di conseguenza, la FDA considera la sigaretta elettronica un prodotto nocivo e ha preso provvedimenti coattivi contro i produttori di sigarette elettroniche, dichiarando che violano la legge federale in materia di alimenti, farmaci e cosmetici. Nello specifico le violazioni riguardano le buone pratiche di fabbricazione, affermazioni false e infondate sul prodotto presentato come un farmaco, e di utilizzare questi dispositivi per rilasciare altre sostanze farmacologicamente attive (7, 8).

Negli USA, le sigarette elettroniche hanno ormai raggiunto una diffusa popolarità nonostante non vi sia una legislazione a riguardo. Ogni singolo Stato, in attesa di una regolamentazione della FDA, deve adottare leggi proprie che limitino l'accesso dei giovani a questi prodotti. Nel "Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act" (legge per la prevenzione del fumo in famiglia e il controllo del tabacco) del 2009 non ne è previsto il divieto. Diversi Stati attualmente vietano la vendita di sigarette elettroniche ai minori di 18 anni (9). La legislazione del Minnesota a tale proposito è stata aggiornata e ora è illegale vendere o fornire a minori qualsiasi prodotto che rilasci nicotina o *lobelia*, che non sia stato approvato dalla FDA come prodotto per smettere di fumare (7).

Nel 2013, è stata pubblicata una sintesi degli effetti avversi sulle sigarette elettroniche attraverso le segnalazioni giunte alla FDA. Il Centro per i prodotti del tabacco della FDA riceve, infatti, segnalazioni provenienti da consumatori, operatori sanitari e dal pubblico interessato, sugli effetti avversi sulla salute relativi a una varietà di prodotti del tabacco. Sin dalla fine degli anni '80 del secolo scorso oltre 100 segnalazioni sui prodotti del tabacco sono state sottoposte all'attenzione della FDA, di cui circa la metà, precisamente 47, riguarda le sigarette elettroniche, che hanno iniziato ad essere oggetto di segnalazione a partire dal 2008 (10).

Delle 47 segnalazioni, 8 hanno riferito effetti avversi gravi tra cui ospedalizzazioni per polmonite, insufficienza cardiaca congestizia, ipotensione, ustioni di secondo grado al viso, dolore toracico, possibile morte infantile dovuta a ingestione di cartucce di e-cig, perdita della vista. Negli USA il marketing è aggressivo e le e-cig non regolamentate sono in aumento. La preoccupazione riguarda l'assenza apparente di controlli di qualità durante la fabbricazione, la tossicità e l'impatto sulla salute pubblica. A tale riguardo, la FDA ritiene necessario acquisire informazioni più complete sull'efficacia e la sicurezza delle e-cig vendute per scopi terapeutici, nonché stabilire se la commercializzazione di e-cig e dei prodotti del tabacco è sufficientemente protettiva nei confronti della tutela della salute pubblica, tenendo conto della tipologia e della concentrazione di sostanze dannose (inclusa la nicotina) potenzialmente assunte dal consumatore ed eventualmente presenti anche nel vapore (10).

Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze

L'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, EMCDDA), in un rapporto sulle politiche di riduzione del danno da tabacco pubblicato nel 2010 (11), riporta che la vendita della sigaretta elettronica è un tentativo recente di immettere nel commercio un prodotto ad uso ricreativo a base di nicotina. I sostenitori della lotta al tabacco si riferiscono alla sigaretta elettronica come a un dispositivo simile alla sigaretta convenzionale. Alcuni Stati Membri dell'Unione Europea hanno definito le sigarette elettroniche come dispositivi medici e richiedono l'apposizione del marchio di conformità europea CE prima dell'immissione in commercio. Inoltre, fin dal 2001 la necessità di regolamentare i prodotti del tabacco a rischio ridotto è stata espressa dallo *US Institute of Medicine* (IOM). Un'affermazione di rischio ridotto dovrebbe essere supportata da dati scientifici affidabili che illustrino come, rispetto alle sigarette convenzionali, il prodotto abbia ragionevoli possibilità di ridurre il rischio di una o più patologie associate al tabacco (12).

L'EMCDDA ritiene necessario raccogliere più dati sul fatto che i fumatori possano considerare le sigarette elettroniche come validi sostituti delle sigarette convenzionali. Le dichiarazioni sulla sigaretta elettronica come metodo per smettere di fumare dovrebbero essere supportate da prove evidenti su sicurezza, qualità, efficacia del prodotto e che conseguentemente questo venga classificato come un dispositivo medico. Ma se ciò non avvenisse allora le sigarette elettroniche andrebbero regolamentate come le sigarette di tabacco e sarebbero soggette alla normativa sui prodotti del tabacco. Secondo l'EMCDDA la nocività della sigaretta elettronica probabilmente si situa a metà tra la nicotina farmaceutica e il tabacco (11).

Unione Europea

La proposta di direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati (13), tuttora in discussione anche per quanto riguarda gli aspetti relativi alla sigaretta elettronica, dovrebbe diventare definitiva nel dicembre 2013. Per agevolare i lavori dello staff, un documento di sintesi indirizzato ai membri e allo staff del Parlamento europeo nel marzo 2013, riassume le varie informazioni e i differenti approcci della regolamentazione della sigaretta elettronica in ciascun Paese dell'Unione Europea: vietarla completamente, considerarla un

prodotto del tabacco, considerarla come un medicinale o, infine, come un prodotto di consumo. Il documento riferisce che, per quanto riguarda la proibizione delle e-cig, Grecia e Lituania le vietano a causa della mancanza di prove scientifiche sulla sicurezza del prodotto, della potenziale dipendenza dalla nicotina che possono indurre e del rischio che possono favorire il passaggio al fumo di tabacco. Malta regolamenta le e-cig come prodotti del tabacco. Sebbene nel documento si avanzi l'ipotesi che sottoporre le e-cig alla normativa contro il tabacco non prenderebbe in considerazione il suo valore potenziale di prodotto per la riduzione del danno.

Quattordici Stati Membri considerano almeno alcune sigarette elettroniche o liquidi come prodotti medicinali per funzione, poiché contengono nicotina, una sostanza farmacologicamente attiva. La regolamentazione delle sigarette elettroniche come prodotti medicinali aumenterebbe la loro sicurezza, ma l'industria della e-cig afferma che la regolamentazione come un prodotto di consumo sarebbe più rigorosa in termini di avvertenze sulle etichette e di confezioni a prova di bambino. Vendute come prodotti medicinali le sigarette elettroniche sarebbero meno accessibili ai non fumatori, ma meno attraenti per i fumatori di tabacco che non considerano il fumo di tabacco come una malattia che richiede un trattamento medico. In nove Stati Membri, dove non ci sono normative specifiche, le e-cig sono soggette alla legislazione vigente sulla sicurezza dei prodotti di consumo (14).

Nel documento viene dato un quadro complessivo, ma transitorio in attesa delle direttive definitive, della regolamentazione della sigaretta elettronica negli Stati Membri, che si divide in 4 principali categorie: 1) Paesi con nessuna norma specifica (Irlanda, Regno Unito, Spagna, Lettonia, Repubblica Ceca, Italia e Slovenia e Bulgaria); 2) Paesi con normativa specifica per le sigarette elettroniche (Polonia e Malta); 3) Paesi con normativa sui prodotti medicinali e che considerano medicinali almeno le e-cig contenenti nicotina (Portogallo, Francia, Belgio, Paesi Bassi, Lussemburgo, Germania, Danimarca, Svezia, Finlandia, Estonia, Austria, Slovacchia, Ungheria, Romania); 4) Paesi in cui le e-cig sono vietate secondo la legge contro il tabacco (Grecia e Lituania).

Nell'ambito di un workshop sulla sigaretta elettronica organizzato a maggio 2013, su richiesta della Commissione per l'ambiente, la sanità pubblica e la sicurezza alimentare (ENVI, *Environment, Public Health and Food Safety*) del Parlamento europeo, con la finalità di scambiare informazioni su come le diverse giurisdizioni affrontano la regolamentazione della sigaretta elettronica e di informare sullo stato delle evidenze scientifiche riguardanti gli effetti sulla salute a lungo termine, è stato sottolineato che il focus della discussione fosse quello di ottenere la regolamentazione migliore possibile per questo prodotto e non di vietarlo (15).

L'8 ottobre 2013 il Parlamento europeo si è infine espresso riguardo alla regolamentazione della e-cig, e nella bozza di direttiva, ha definito i seguenti punti:

1. Le sigarette elettroniche andrebbero soggette a regolamentazione, ma non sotto la stessa che regola i prodotti medicinali, a meno che non siano presentate come prodotti con proprietà curative o preventive.
2. Le sigarette elettroniche che non presentano proprietà terapeutiche non dovrebbero contenere più di 30 mg di nicotina (nella precedente proposta di direttiva del dicembre 2012 il limite fissato era di 4 mg), dovrebbero riportare avvertenze sulla salute, e non dovrebbero essere vendute ai minori di anni 18.
3. I produttori e gli importatori dovrebbero fornire alle autorità competenti una lista di tutti gli ingredienti contenuti nelle e-cig.
4. Le e-cig dovrebbero essere soggette alle stesse restrizioni alla pubblicità dei prodotti del tabacco.

Il 19 dicembre 2013 un nuovo accordo tra membri del Parlamento europeo e Consiglio dei Ministri ha portato alla proposta che le e-cig non devono contenere nicotina in una

concentrazione superiore a 20 mg/mL. Sarebbero autorizzate le cartucce ricaricabili, ma con una clausola che consenta alla Commissione europea di estendere il divieto se tali cartucce sono vietate in almeno tre Stati membri.

Una singola cartuccia deve contenere l'equivalente in nicotina di un pacchetto di sigarette. Le sigarette elettroniche devono essere a prova di bambino e dovrebbero riportare avvertenze per la salute. Le e-cig sarebbero soggette alle stesse restrizioni di pubblicità come i prodotti del tabacco.

A seguito di queste proposte è ora iniziata ora la fase di negoziazione che dovrebbe concludersi all'inizio del 2014, quando dovrebbe essere emanata la nuova direttiva europea (16, 17).

Istituzioni sanitarie e società scientifiche internazionali

La *UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), l'agenzia regolatoria dei medicinali e prodotti sanitari del Regno Unito, ritiene di dover regolamentare gli ENDS come prodotto farmaceutico (18). A giugno 2013, la MHRA ha definitivamente stabilito che a partire dal 2016 la e-cig sarà venduta esclusivamente come prodotto farmaceutico. Il governo ha accettato il consiglio della CHM (*Commission on Human Medicines*) e del suo gruppo di esperti, che ha concluso che i prodotti contenenti nicotina (NCP, *Nicotine Containing Products*, definizione entro la quale rientra la sigaretta elettronica) attualmente sul mercato non sono conformi a standard adeguati di sicurezza, qualità ed efficacia. I dati dei test confermano che i livelli di nicotina possono variare notevolmente dal contenuto dichiarato in etichetta e la quantità di nicotina per ogni prodotto può essere differente da lotto a lotto. In termini di efficacia degli NCP, ci possono essere quantità di nicotina molto diverse in uno stesso formato, con uno che somministra ciò che potrebbe essere una dose terapeutica efficace, e un altro invece che fornisce una dose placebo.

Per quanto riguarda la sicurezza delle e-cig, l'MHRA sostiene che sostanze tossiche ad elevate concentrazioni possono essere aggiunte al liquido di ricarica inavvertitamente con conseguente rischio di effetti avversi, in particolare nei gruppi di persone più vulnerabili. Una varietà di fonti riporta coerentemente l'evidenza che l'uso principale delle sigarette elettroniche è quello finalizzato a sostenere i tentativi di smettere di fumare o per la sostituzione parziale della sigaretta di tabacco nell'ottica di una riduzione dei danni associati al fumo. Questo è paragonabile ad altri prodotti sostitutivi della nicotina (es. gomme, cerotti, inalatori) che sono autorizzati come farmaci. L'evidenza attuale è che le sigarette elettroniche hanno mostrato risultati promettenti per aiutare i fumatori a smettere l'uso di tabacco, ma la qualità di e-cig esistenti sul mercato è tale che esse non possono essere raccomandate per l'uso in questi termini.

La priorità di salute pubblica per ridurre i danni del fumo non è supportato dal quadro normativo attuale, secondo le norme generali di sicurezza dei prodotti. Per gestire il rischio di prodotti di scarsa efficacia o totalmente inefficaci e di massimizzare le potenzialità di guadagno di salute pubblica, gli NCP dovrebbero essere regolamentati come farmaci per garantire che: gli standard di qualità, sicurezza ed efficacia siano soddisfatti; il monitoraggio della sicurezza d'uso sia previsto anche nel lungo termine; la pubblicità degli NCP sia controllata attraverso le disposizioni mediche; e gli eventuali rischi emergenti, come ad esempio quello degli NCP che agiscono come un gateway per tabacco da fumo, possano essere gestiti in modo efficace (19-21).

Il *National Institute For Health And Care Excellence* (NICE), nel report 2013 "Tobacco: harm-reduction approach to smoking" con lo scopo di ridurre i danni e le morti causate dal

fumo di tabacco, riferisce che nell'ottica di una "riduzione del danno" si raccomanda di sostituire la nicotina del tabacco con prodotti meno nocivi contenenti nicotina. Questi includono i prodotti per la terapia sostitutiva della nicotina (*Nicotine Replacement Therapy*, NRT) autorizzati come "farmaci per il trattamento del tabagismo" dalla MHRA e i prodotti non regolamentati come la sigaretta elettronica. Ci sono comunque minori evidenze scientifiche sull'efficacia, la sicurezza e la qualità di altri prodotti contenenti nicotina come le sigarette elettroniche, gel per uso topico, e di altri prodotti ancora in fase di sviluppo. In particolare, per quanto riguarda l'uso di e-cig da sola o insieme alle sigarette di tabacco non esiste evidenza di sicurezza nel lungo termine (22).

Action on Smoking and Health (ASH), organizzazione nazionale di difesa della salute pubblica del Regno Unito, nella posizione espressa nel giugno 2013, ritiene che la sigaretta elettronica, opportunamente regolata al fine di garantire la sicurezza del prodotto, la qualità e l'efficacia, dovrebbe essere resa disponibile al pubblico come parte di un approccio di riduzione del danno nell'ambito della lotta contro il tabacco. Infatti, mentre gli sforzi per aiutare le persone a smettere di fumare dovrebbero rimanere una priorità, molte persone o non vogliono smettere di fumare o considerano molto difficile farlo. Per questo gruppo, i prodotti sostitutivi a base di nicotina devono essere disponibili purché somministrino nicotina in modo sicuro, senza i componenti nocivi presenti nel fumo di tabacco. Le sigarette elettroniche sono probabilmente un'alternativa più sicura al fumo. Nondimeno, la nicotina è una sostanza che crea dipendenza, le e-cig attualmente disponibili sono di sicurezza ed efficacia altamente variabili, e i fumatori sono incerti circa l'efficacia del prodotto. La legislazione contro il fumo di tabacco del Regno Unito esiste per proteggere il pubblico dai danni dimostrabili del fumo passivo. L'ASH non ritiene opportuno che le sigarette elettroniche siano soggette a questa normativa (23).

In Francia, in un rapporto pubblicato a maggio 2013 dall'*Office Français de Prévention du Tabagisme*, gli esperti raccomandano di non vietare la sigaretta elettronica con o senza nicotina perché, visti i dati attuali, sembra ridurre i danni quando va a sostituire le sigarette di tabacco. Inoltre si dovrebbe portare a 18 mg/mL la concentrazione massima di nicotina nei liquidi di ricarica, a 30 mL il volume massimo dei flaconi di ricarica e a 40 mg la quantità massima di nicotina contenuta dentro una cartuccia. Le e-cig vanno considerate inoltre come "prodotti che evocano il tabagismo" e che pertanto ne andrebbe vietata la pubblicità, la vendita nei supermercati, nei negozi generalisti, e ai minori di 18 anni. Il divieto di uso della e-cig nei luoghi pubblici va assimilato a quello del fumo di tabacco tradizionale. Infine andrebbero dichiarati i componenti presenti in concentrazioni >1% e le avvertenze sugli effetti sulla salute (24).

In Germania, il *German Cancer Research Center*, nell'ambito di una rassegna di aprile 2013 sulla sigaretta elettronica, all'interno della serie di rapporti sulla tematica della prevenzione del controllo del tabacco (25), evidenzia i seguenti punti:

- la e-cig non può essere valutata come sicura in questo momento;
- i consumatori non dispongono di informazioni affidabili sulla qualità del prodotto;
- le e-cig hanno vari difetti tecnici (cartucce che perdono liquido, assunzione accidentale di nicotina durante la sostituzione delle cartucce, possibilità di overdose non intenzionale);
- alcuni produttori forniscono informazioni insufficienti e in parte sbagliate sui loro liquidi;
- i liquidi contengono ingredienti che nell'uso a breve termine irritano le vie respiratorie, possono portare a reazioni allergiche e possono essere dannosi in caso di inalazione ripetuta nel corso di un periodo prolungato di tempo;
- l'aerosol di alcuni liquidi contiene sostanze nocive (formaldeide, acetaldeide, acroleina, glicole dietilenico, nichel, cromo, piombo);
- la funzionalità delle sigarette elettroniche può variare considerevolmente (produzione di aerosol, somministrazione di nicotina nell'aerosol);

- effetti negativi sulla salute di soggetti terzi esposti non possono essere escluse perché l'uso di sigarette elettroniche porta alla emissione di particelle liquide inalabili fini e ultrafini, nicotina e sostanze cancerogene nell'aria in luoghi chiusi;
- le e-cig sono utilizzate prevalentemente da fumatori e fumatori che intendono smettere così come dagli ex fumatori;
- anche se solo pochi non fumatori utilizzano le sigarette elettroniche, tali prodotti possono avvicinarli a fumare sigarette tradizionali;
- le e-cig sono utilizzate come alternativa al fumo di sigaretta di tabacco e come ausilio per smettere di fumare in primo luogo perché si crede che siano meno dannose rispetto alle sigarette normali;
- le e-cig, indipendentemente dal loro contenuto di nicotina, possono ridurre il desiderio di fumare (*craving*) e i sintomi di astinenza;
- alcuni fumatori hanno ridotto il fumo o smesso di fumare utilizzando la sigaretta elettronica;
- l'efficacia della e-cig come aiuto per la cessazione prolungata del fumo non è ancora stata provata.

Per quanto riguarda la regolamentazione, le sigarette elettroniche, indipendentemente dal contenuto di nicotina (inclusi i prodotti senza nicotina), possono essere commercializzate solo se approvate secondo la Direttiva 2001/83/EC o secondo la legge tedesca sui prodotti medicinali, ovvero come prodotti medicinali. Questo le rende soggette ai necessari elevati standard di sicurezza. Il corpo della e-cig (l'atomizzatore, ecc.) dovrebbe essere classificato come dispositivo medico; e come prodotto medicinale essa andrebbe regolamentata secondo la legge tedesca sulla pubblicità nel settore della salute. La sigaretta elettronica non dovrebbe essere venduta a bambini e giovani anche se classificata come prodotto medicinale. La legislazione a tutela del non fumatore dovrebbe considerare le e-cig equivalenti alle sigarette convenzionali (25).

Global Advisors on Smokefree Policy (GASP), organizzazione no-profit statunitense con la missione di promuovere “aria senza fumo e vite senza tabacco”, ha redatto una relazione nel dicembre 2013 sui dispositivi elettronici per fumare, in cui sottolinea e documenta la preoccupazione sugli effetti sulla salute che riguardano l'uso e l'esposizione a e-cig. Sostiene le posizioni della FDA, dell'OMS e delle organizzazioni nazionali di difesa della salute pubblica come ASH (26).

La *European Respiratory Society (ERS)* ribadisce che mancano i dati sull'efficacia e la sicurezza della sigaretta elettronica e che le analisi condotte riportano dati contrastanti. Infatti tra le sigarette elettroniche contenenti nicotina, le percentuali di questa sostanza sono molto variabili tra sigarette della stessa marca. Si è poi evidenziata una presenza di nicotina anche tra le sigarette di molte marche che dichiarano l'assenza della sostanza dal loro prodotto (27). A luglio 2013, la ERS ha illustrato al Parlamento europeo la posizione degli pneumologi riguardo alla sigaretta elettronica, ribadendo la mancanza di studi indipendenti a medio e a lungo termine nonché la necessità di una regolamentazione a livello europeo (15).

L'*American Thoracic Society (ATS)*, in un documento informativo, sostiene la posizione della FDA e chiarisce che le sigarette elettroniche non sono approvate dalla FDA come dispositivi per smettere di fumare. Ci sono diverse terapie approvate dalla FDA per aiutare chi vuole smettere di fumare, ma la sigaretta elettronica non è tra queste (28). Pertanto nella posizione espressa nel febbraio 2013, l'ATS e la ERS si oppongono ai prodotti non per uso medico che rilasciano nicotina, come le sigarette elettroniche e altri prodotti senza fumo, finché le strategie per la riduzione del danno non saranno completamente studiate (29).

Bibliografia

1. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. *Report on the scientific basis of tobacco product regulation*. Geneva: World Health Organization; 2010. (WHO Technical Report Series no. 955). Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241209557_eng.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
2. WHO - Framework Convention on Tobacco Control. *Electronic nicotine delivery systems, including electronic cigarettes*. Seoul: WHO Convention Secretariat; 2012. (FCTC/COP/5/13). Disponibile all'indirizzo: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop5/FCTC_COP5_13-en.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
3. Food and Drug Administration. FDA and public health experts warn about electronic cigarettes. *FDA News Release* Jul. 22, 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm173222.htm>; ultima consultazione 02 /12/13.
4. FDA. Electronic cigarettes (e-cigarettes). *FDA News and Events, Public Health Focus* (Last Updated: 25/04/2013). Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm172906.htm>; ultima consultazione 02 /12/13.
5. Sottera, Inc. V. Food & Drug Admin. No. 10-5032. 627 F.3d 891 (2010). Disponibile all'indirizzo: <http://www.leagle.com/decision/In%20FCO%2020101207124>; ultima consultazione 02 /12/13.
6. FDA. Regulation of E-Cigarettes and Other Tobacco Products. *FDA News and Events, Public Health Focus* 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm252360.htm> ultima consultazione 02 /12/13.
7. Freiberg M. Options for state and local governments to regulate non-cigarette tobacco products. *Ann Health Law* 2012;21(2):407-45, 5 p preceding i. Disponibile all'indirizzo: <http://publichealthlawcenter.org/sites/default/files/resources/phlc-lreview-freiberg-regulating-otp-2012.pdf>; ultima consultazione 02 /12/13.
8. Hadwiger ME, Trehy ML, Ye W, Moore T, Allgire J, Westenberger B. Identification of aminotadalafil and rimonabant in electronic cigarette products using high pressure liquid chromatography with diode array and tandem mass spectrometric detection. *J Chromatogr A* 2010;1217(48):7547-55. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002196731001366X>; ultima consultazione 02 /12/13.
9. University of Maryland, Legal Resource Center for Tobacco Regulation, Litigation & Advocacy. *Electronic cigarette legislation prohibiting sale to minors in other States*. Baltimore, MD: University of Maryland, 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.law.umaryland.edu/programs/tobacco/documents/E-Cig_Legislation.pdf; ultima consultazione 02 /12/13.
10. Chen IL. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013;15(2):615-6.
11. Gartner C, Hall W, McNeill A. Harm reduction policies for tobacco. In: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (Ed.). *Harm reduction: evidence, impacts and challenges*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. (EMCDDA Scientific Monograph Series No 10) Disponibile all'indirizzo: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/harm-reduction>, ultima consultazione 15/10/12.
12. Institute of Medicine (IOM). *Clearing the smoke: the science base for tobacco harm reduction*. National Academy of Sciences; 2001. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iom.edu/Reports/2001/Clearing-the-Smoke-The-Science-Base-for-Tobacco-Harm-Reduction.aspx>; ultima consultazione 15/10/12.
13. European Commission. *Proposal for a directive of the European parliament and of the council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products*. Brussels:

- European Commission; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/com_2012_788_en.pdf; ultima consultazione 2/12/13.
14. Erbach G. Electronic cigarettes. *Library briefing of the European Parliament* 27/03/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.europarl.europa.eu/eplibrary/Electronic-cigarettes.pdf>; ultima consultazione 20/05/13.
 15. Versteegh M, Oortwijn W (Ed.). *Workshop. Electronic Cigarettes; Brussels, 7 May 2013. Proceedings.* Brussels: European Union; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.europarl.europa.eu/document/activities/cont/201307/20130717ATT69885/20130717ATT69885EN.pdf>; ultima consultazione 02/12/13.
 16. European Commission. Tobacco: larger warnings, flavours banned, e-cigarettes regulated. *European Parliament news.* Press release - *Public health* - 08-10-2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.europarl.europa.eu/news/en/news-room/content/20131004IPR21539/html/Tobacco-larger-warnings-flavours-banned-e-cigarettes-regulated>; ultima consultazione 2/12/13.
 17. European Parliament. Tobacco directive: MEPs reach agreement with Council of Ministers. *European Parliament press release* - *Public health* - 18-12-2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-%2f%2fEP%2f%2fTEXT%2bIM-PRESS%2b20131216IPR31001%2b0%2bDOC%2bXML%2bV0%2f%2fEN&language=EN>; ultima consultazione 19/12/13.
 18. Gornall J. Electronic cigarettes: medical device or consumer product? *BMJ* 2012;345:e6417. Disponibile all'indirizzo: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6417.pdf%2Bhtml>; ultima consultazione 2/12/13.
 19. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. *Nicotine containing products.* London: MHRA; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice%E2%80%9393M%E2%80%9393T/NicotineContainingProducts/index.htm>; ultima consultazione 02/12/13.
 20. Torjesen I. E-cigarettes are to be regulated as medicines from 2016. *BMJ* 2013;346:f3859. Disponibile all'indirizzo: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3859>; ultima consultazione 2/12/13.
 21. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. *The Regulation of Nicotine Containing Products* (NCPs). London: MHRA; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con286834.pdf>; ultima consultazione 2/12/13.
 22. National Institute For Health And Care Excellence. *Tobacco: harm-reduction approaches to smoking.* Manchester: NICE; 2013. (Public Health Guidance 45). Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14178/63996/63996.pdf>; ultima consultazione 02/12/13.
 23. Action on Smoking and Health. *ASH briefing: electronic cigarettes.* London: ASH; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_715.pdf; ultima consultazione 02/12/13.
 24. Office français de prévention du tabagisme. *Rapport et avis d'experts sur l'e-cigarette.* Paris: Office français de prévention du tabagisme; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.ofta-asso.fr/docatel/Rapport_e-cigarette_VF_1.pdf; ultima consultazione 4/6/13.
 25. German Cancer Research Center (DKFZ) (Ed.). *Electronic cigarettes - An overview.* Heidelberg: Deutsches Krebsforschungszentrum; 2013. (Red Series Tobacco Prevention and Tobacco Control; Volume 19). Disponibile all'indirizzo: <http://www.dkfz.de/en/presse/download/RS-Vol19-E-Cigarettes-EN.pdf>; ultima consultazione 2/12/13.
 26. GASP (Global Advisors Smokefree Policy). *Electronic smoking devices.* September 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.njgasp.org/E-Cigs_White_Paper.pdf; ultima consultazione 2/12/13.

27. European Respiratory Society (ERS). I medici: “Per fermare la BPCO, no alle sigarette. Anche alle elettroniche”. *Focus BPCO* 2013;2:3. Disponibile all’indirizzo: http://www.pazientibpco.it/pages/pubblicazioni/focusBPCO/download/focus_n2_2013.pdf; ultima consultazione 26/9/2013.
28. American Thoracic Society - Tobacco Control Committee. *The electronic cigarette*. New York: American Thoracic Society. Disponibile all’indirizzo: <http://patients.thoracic.org/information-series/en/resources/ATS%20Tobacco%20Miniseries%20Elect%20Cigarettes.pdf>; ultima consultazione 2/12/13.
29. Schraufnagel DE, Blasi F, Kraft M, Gaga M, Finn PW, Rabe KF; ATS/ERS Committee on Disparities in Respiratory Health. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society policy statement: disparities in respiratory health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(7):865-71. Disponibile all’indirizzo: <http://www.thoracic.org/statements/resources/hcpeeolc/ATS-ERS-Disparities.pdf>; ultima consultazione 2/12/13.

SIGARETTA ELETTRONICA: LA POSIZIONE DELLE ISTITUZIONI NAZIONALI

Rosa Draisci (a), Renata Solimini (b), Ilaria Palmi (b), Alessandra Di Pucchio (b), Leonello Attias (a), Paola Di Prospero Fanghella (a), Roberta Pacifici (b)

(a) *Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

La diffusione sempre maggiore della e-cig (*electronic cigarette* o sigaretta elettronica) e l'assenza di regolamentazione in Italia ha indotto il Ministero della Salute a richiedere i primi interventi in materia della tutela della salute. Nel 2012 è stato richiesto un parere all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, e l'anno successivo al Consiglio Superiore di Sanità riguardo all'eventuale collocazione delle sigarette elettroniche contenenti nicotina tra i prodotti medicinali. Il Ministero della Salute ha inoltre emanato sin dal 2010 una serie di ordinanze di divieto di vendita di e-cig ai giovani dapprima minori di 16 anni e poi minori di 18. A partire da giugno 2013 il governo italiano ha adottato una serie di provvedimenti legislativi di regolamentazione della e-cig negli ambienti scolastici e, in modo più controverso, nei luoghi pubblici chiusi. Inoltre, diverse società scientifiche coinvolte nella lotta al tabagismo hanno espresso le proprie posizioni e preoccupazioni nei confronti della e-cig nell'ambito della tutela della salute pubblica.

Istituto Superiore di Sanità

Sulla base di una richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina da parte del Ministero della Salute, l'ISS ha elaborato, nel dicembre 2012, una relazione basata su una rassegna della letteratura scientifica disponibile. Nello specifico, si è proceduto anche ad effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, e sono state riportate le valutazioni alla luce delle informazioni disponibili.

Si riporta la Sintesi del parere dell'ISS richiesto dal Ministero della Salute (*Richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina*) (1):

“Le sigarette elettroniche in commercio sono articoli di varia tipologia con cartucce che possono contenere nicotina a differenti concentrazioni oppure esserne prive. I primi articoli sono stati fabbricati in Cina nel 2003, con lo scopo di imitare il sistema di inalazione della nicotina con sigaretta convenzionale senza avere gli effetti dannosi derivanti dalla combustione del tabacco. Negli ultimi anni il loro commercio si è diffuso in tutto il mondo, specialmente attraverso Internet. Attualmente sono disponibili varie tipologie quali sigarette, sigari e pipe elettroniche. In genere sono pubblicizzate come ausilio per smettere di fumare, in quanto attraverso il rilascio di nicotina riducono il *craving* da astinenza da nicotina, ma anche come metodo per ridurre i danni derivanti da fumo di seconda mano (fumo passivo), poiché emettono solo vapore e non sostanze

prodotte della combustione. Il liquido da vaporizzare contenuto nelle cartucce è in genere costituito da glicerina, glicole propilenico, glicerolo, aromi e acqua ed eventualmente da nicotina a varie concentrazioni. Sono disponibili cartucce e liquidi per la ricarica con o senza nicotina, con la eventuale presenza di diversi aromi quali ad esempio mentolo, vaniglia, gomma da masticare, brandy, liquirizia, caramello, cappuccino, whiskey, champagne o svariati tipi di frutta (ciliegia, mirtillo, fragola, mela, cocco, arancia, banana, ecc.), dolci, caffè, cioccolato, sigaro, tabacco. In alcuni casi la nicotina è stata sostituita con la lobelia, un prodotto erboristico con caratteristiche simili alla nicotina. Sono inoltre disponibili tipologie di cartucce a base di nicotina con aromi e vitamine (A, B, C, D), collagene, coenzima Q10.

Le sigarette elettroniche sollevano preoccupazioni per la salute pubblica, per il fatto che potrebbero rappresentare un rischio di iniziazione al fumo di sigaretta convenzionale a base di tabacco e di potenziale dipendenza dalla nicotina. Il rischio è notevole soprattutto per i giovani, considerando la facilità di reperimento su Internet di questi articoli proprio da parte di giovani clienti, che navigano in rete per molto più tempo rispetto agli adulti. Inoltre le sigarette elettroniche, potrebbero riattivare l'abitudine al fumo per gli ex-fumatori.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce le sigarette elettroniche che imitano la sigaretta convenzionale come sistemi elettronici di somministrazione della nicotina (*Electronic Nicotine Delivery Systems*, ENDS) e raccomanda ai fini dell'utilizzo in luoghi pubblici di tali sistemi contenenti nicotina l'adozione delle stesse restrizioni previste per ridurre il fumo convenzionale di seconda mano. Inoltre l'OMS ritiene che sebbene i produttori vendano gli ENDS come dispositivi efficaci che aiutano a smettere di fumare, ad oggi non esiste evidenza scientifica sufficiente a stabilirne la sicurezza d'uso e l'efficacia come metodo per la disassuefazione da fumo e andrebbero regolamentati come dispositivi medici o prodotti farmaceutici e non come prodotti del tabacco.

La *Food and Drug Administration* a seguito di una recente sentenza, ritiene di assimilare la sigaretta elettronica ai prodotti del tabacco tranne nei casi di commercializzazione per scopi terapeutici, nel qual caso sarebbe regolamentata come farmaco e/o dispositivo. In attesa di una regolamentazione definitiva, negli USA alcuni Stati adottano disposizioni specifiche per limitare l'accesso dei giovani a questi articoli.

Nell'Unione Europea, in alcuni Paesi, quali Belgio, Danimarca, Estonia, Germania, Ungheria, Austria, Slovenia, Finlandia, Portogallo e Svezia, le sigarette elettroniche contenenti nicotina sono gestite integralmente o parzialmente come prodotti farmaceutici. In Francia sono regolamentate solo se utilizzate a scopo terapeutico per smettere di fumare, nel Regno Unito e in Lettonia sono in via di regolamentazione. A livello nazionale le sigarette elettroniche contenenti nicotina sono soggette al divieto di acquisto da parte dei minori di anni sedici secondo l'ordinanza del Ministero della Salute del 4 agosto 2011, rinnovata il 28 settembre 2012.

In altri Paesi quali Australia, Canada, Norvegia, Brasile, Cina, Thailandia, Uruguay, Singapore e Turchia le sigarette elettroniche sono attualmente vietate in attesa di una valutazione definitiva.

Recentemente a livello europeo si è sviluppato un orientamento comune nel considerare le sigarette elettroniche fuori dal campo di applicazione della Direttiva 2001/37/CE in materia di tabacco in quanto non contenenti tabacco. Inoltre è questionabile l'appartenenza al campo di applicazione delle Direttive 2001/83/EC sui prodotti medicinali per uso umano e 93/42/EEC sui dispositivi medici in quanto nel primo caso dovrebbero essere considerate farmaci che risolvono la dipendenza da nicotina e nel secondo caso dovrebbero rivendicare l'uso a fini medici. Si ritiene che questi criteri siano difficilmente applicabili poiché in generale i prodotti in commercio riportano come finalità quella di poter "fumare" le sigarette elettroniche nei luoghi e nelle situazioni in cui esiste il divieto di fumo per le sigarette convenzionali e solo secondariamente come ausilio per smettere di fumare o per assumere minori quantità di nicotina rispetto alle sigarette convenzionali. Quanto sopra è stato anche espresso in precedenti pareri da codesto Ministero.

Di conseguenza la sigaretta elettronica è da considerarsi un "articolo" con cartucce contenenti miscele di sostanze e i riferimenti normativi che si ritiene di dover adottare per la valutazione sono la Direttiva 2001/95/CE sulla sicurezza generale dei prodotti, la Direttiva 1999/45/CE su classificazione, etichettatura e imballaggio dei preparati pericolosi e il Regolamento (CE) n.

1272/2008 (Regolamento CLP, *Classification, Labelling and Packaging*) su classificazione, etichettatura e imballaggio di sostanze e miscele pericolose.

Sulla base della normativa succitata il fabbricante/importatore è inoltre responsabile della corretta classificazione ed etichettatura della “cartuccia” contenente la miscela di sostanze sulla base della composizione quali/quantitativa. Non sono previsti procedimenti di tipo autorizzativo. Ai fini della classificazione di cartucce contenenti miscele a base di nicotina, i responsabili dell’immissione in commercio devono prendere quale riferimento la classificazione ufficiale della nicotina riportata in allegato VI del Regolamento CLP e dei successivi adeguamenti.

In merito alla nicotina, si fa presente che questo Istituto in un precedente parere ha evidenziato che la sostanza non è soggetta a divieti o limitazioni d’uso secondo il Regolamento (CE) n. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l’autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (Regolamento REACH, *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*).

La normativa europea riporta la nicotina nell’allegato VI del Regolamento CLP con la classificazione quale sostanza tossica per ingestione e molto tossica per contatto con la pelle.

La dose letale per via orale nell’uomo è stimata essere tra 30 e 60 mg per gli adulti e 10 mg per i bambini. In dosi elevate provoca nausea e vomito, ma può provocare malessere anche a basse dosi.

In piccole dosi, la nicotina aumenta la frequenza cardiaca e la pressione del sangue. Quando la nicotina è assunta ripetutamente in piccole quantità, si sviluppano tolleranza e dipendenza.

Considerando le informazioni disponibili in un certo numero di foglietti illustrativi presenti nelle confezioni dei dispositivi in oggetto è stata eseguita una stima dell’esposizione. Sono stati elaborati scenari di esposizione inalatoria relativi all’utilizzo delle sigarette elettroniche per le possibili diverse concentrazioni di nicotina presenti nei liquidi di ricarica o nelle cartucce monouso e sono stati calcolati i livelli di esposizione sistemica per le diverse tipologie di fumatori (moderati, medi e forti) sia nel caso dell’adulto di 60 kg, sia dell’adolescente di 40 kg.

Per i fumatori moderati sono stati considerati 5 eventi (sigarette) giornalieri di 15 aspirazioni ognuno, mentre sono stati considerati 10 eventi giornalieri per i fumatori moderati e 20 eventi giornalieri per i forti fumatori. Considerando che ogni ricarica può contenere fino a 1 grammo di liquido da vaporizzare e che tale quantità di liquido può essere utilizzata fino a un numero di 400-500 aspirazioni e assumendo una frazione respirata pari al 50% e una frazione assorbita per via inalatoria pari al 75% sono stati calcolati i livelli di assunzione giornaliera. Si precisa che in commercio, in Italia, sono presenti liquidi da vaporizzare con concentrazioni di nicotina variabili tra 0,09% e 3,6%. Su web sono acquistabili liquidi con concentrazioni di nicotina anche superiori. I livelli di assunzione giornaliera di nicotina calcolati risultano sempre superiori al livello accettabile giornaliero (*Acceptable Daily Intake, ADI*) per l’uomo pari a 0,0008 mg/kg/d determinato dall’Autorità europea per la sicurezza alimentare (*European Food Safety Authority, EFSA*).

Si evince di conseguenza che le sigarette elettroniche utilizzate con ricariche contenenti nicotina, come nello scenario espositivo descritto, presentano potenziali livelli di assunzione di nicotina per i quali non è possibile escludere il rischio di effetti dannosi per la salute umana, in particolare per i consumatori in giovane età. Si ritiene opportuno che tali effetti dannosi per la salute siano comunicati al consumatore con apposite avvertenze sulla confezione dell’articolo in commercio.

È importante sottolineare la necessità che le miscele contenenti nicotina, qualora classificate come pericolose, debbano comunque essere notificati all’Archivio Preparati Pericolosi del Centro Nazionale sostanze chimiche di questo Istituto.

Si evidenzia inoltre che, ad oggi, gli studi disponibili sull’efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina come prodotti per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi e qualora la sigaretta elettronica venisse considerata utile contro la dipendenza tabagica, dovrebbero essere applicati gli stessi criteri previsti per la commercializzazione dei prodotti per la terapia sostitutiva a base di nicotina” (1).

Consiglio Superiore di Sanità

Il 4 giugno 2013 il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), su richiesta del Ministro della Salute, ha espresso un parere (2):

“sulla eventuale collocazione delle sigarette elettroniche contenenti nicotina tra i medicinali, pur in assenza di una esplicita destinazione d’uso in tal senso (medicinali “per funzione”), nonché su una metodologia per la valutazione della pericolosità di tali articoli messa in rilievo dall’Istituto Superiore di Sanità nella relazione del 20 dicembre 2012».

Il CSS in questo parere:

“ha ritenuto che non vi siano, allo stato delle conoscenze, sufficienti evidenze per far rientrare le sigarette elettroniche tra i medicinali “per funzione”. Ha raccomandato al Ministero di costituire un tavolo permanente ove far convogliare le diverse fonti di dati e osservatori, di progettare iniziative informative sui potenziali pericoli legati all’uso di questi strumenti e di promuovere attività di ricerca e studio sui vari aspetti della problematica. Il CSS raccomanda di mantenere il divieto di vendita ai minori di anni 18 di sigarette elettroniche con presenza di nicotina previsto dall’ordinanza del Ministro della Salute del 2 aprile 2013 [...]. Infine il CSS ritiene opportuno raccomandare che le sigarette non siano utilizzate dalle donne in gravidanza o in allattamento, che ne venga vietato l’utilizzo nelle scuole (al fine di non esporre la popolazione scolastica a comportamenti che evocano il tabagismo), che venga regolamentata la pubblicità di tali dispositivi, al fine di evitare il rischio di induzione al tabagismo e che le ricariche abbiano la chiusura di sicurezza a prova di bambino. Il Consiglio si è riservato di riesaminare la questione non appena si renderanno disponibili a livello nazionale e internazionale nuovi e rilevanti elementi”.

Ministero della Salute

Nel febbraio 2010 il Ministero della Salute, con nota protocollata, ha chiesto ai produttori di sigarette elettroniche di evidenziare su tutti i prodotti la concentrazione di nicotina e di apporre i necessari simboli di tossicità. È stato inoltre richiesto di evidenziare la frase “Tenere lontano dalla portata dei bambini” su tutti i prodotti posti in vendita (3).

In data 4 agosto 2011, il Ministero della Salute ha adottato l’ordinanza di divieto di vendita di sigarette elettroniche ai minori di 16 anni (4), che è stata reiterata in data 8 settembre 2012 per 6 mesi (5), sulla base della relazione dell’ISS.

Con l’ordinanza del 2 aprile 2013, valevole fino al 31 ottobre 2013, il divieto di vendita delle sigarette elettroniche con presenza di nicotina è stato innalzato da 16 a 18 anni, in attesa che vengano adottati ulteriori provvedimenti regolatori (6).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nel maggio 2013 l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha così espresso la propria posizione sulla sigaretta elettronica attraverso la stampa (7):

“In primis, l’AIFA sostiene che le sigarette elettroniche costituiscano a tutti gli effetti dei medicinali, e come tali dunque vadano somministrate esclusivamente sotto costante controllo medico. In seconda istanza, l’ente farmacologico regolamentativo ritiene le e-cig uno strumento efficace per chi ha intenzione di perdere il vizio del fumo, limitando parallelamente il consumo di

sigarette di carta. Il terzo punto infine, evidenzia la potenziale dannosità che le stesse sigarette potrebbero comportare nei fumatori alle prime armi che, considerandole meno dannose, vorrebbero utilizzarle al posto del tabacco o di quelle tradizionali. [...]. Nel comunicato stampa l'AIFA ha ribadito che anche le sigarette elettroniche dovrebbero essere regolamentate secondo la Direttiva 2001/83/CE del DL.vo 219/2006 concernente i prodotti medicinali, in quanto tutto ciò che contiene materie prime farmacologicamente attive (in questo caso la nicotina) deve essere considerato farmaco. [...] Nella constatazione di evidenze sperimentali attestanti la sussistenza di fattori di rischio certi, l'AIFA si è mostrata d'accordo con la decisione varata dall'ex Ministro della Salute, Renato Balduzzi, in relazione all'interdizione della vendita e dell'uso ai minori di 18 anni. Si dunque ad un utilizzo terapeutico, in quanto, se correttamente disciplinate, le sigarette elettroniche possono rappresentare un dispositivo utile all'allontanamento dal tabacco. Da evitare, invece, ha sostenuto l'AIFA, l'utilizzo in persone che non abbiano mai fumato o abbiano già smesso dal momento che questa tipologia di utilizzazione potrebbe aumentarne o rinviarne la dipendenza da nicotina. «Non si può parlare di uno strumento innocuo. – ha ribadito lo stesso direttore di AIFA, Luca Pani – Se caricate con nicotina, che è un principio attivo, diventano medicine e vanno controllate». [...] Viene pertanto promossa dall'Agenzia una capillare e corretta informazione sul tema e soprattutto sui possibili rischi correlati, causati tanto dalla presenza di sostanze dannose, quanto dall'induzione di cambiamenti comportamentali che potrebbero concorrere alla riattivazione e/o all'incremento dell'assuefazione al fumo, così favorendo l'utilizzo del dispositivo come nuova via di assunzione di sostanze da abuso».

L'AIFA, in una nota riportata dall'agenzia di stampa AdnKronos (8), riferisce inoltre che:

“Anche per le sigarette elettroniche prive di nicotina si ravvisano problemi di sicurezza legati al loro uso. In particolare, i possibili problemi di sicurezza “si riferiscono ai prodotti formati nella combustione delle sostanze utilizzate ma anche all'induzione di comportamenti a rischio dovuti alla falsa convinzione che si tratti di prodotti sicuri. Pertanto l'Aifa sottolinea che il liquido da utilizzare nelle sigarette elettroniche, anche qualora privo di sostanze farmacologicamente attive, dovrebbe essere chiaramente etichettato con riferimento al contenuto e all'esposizione durante la somministrazione, tenendo conto che le modalità di classificazione ed etichettatura delle sostanze pericolose non sono adeguate per sostanze che vengono intimamente a contatto con l'uomo, come in questo caso, in cui la via di somministrazione è quella inalatoria”.

Azioni legislative del Governo

Decreto-legge n. 76 del 28 giugno 2013

Il Decreto-legge n. 76 (“Primi interventi urgenti per la promozione dell'occupazione, in particolare giovanile, della coesione sociale, nonché in materia di Imposta sul valore aggiunto (IVA) e altre misure finanziarie urgenti”, di seguito indicato come Decreto IVA-Lavoro) (9) a giugno 2013 equiparava le sigarette elettroniche ai prodotti del tabacco in merito non solo alla questione dibattuta della tassazione (art. 62-quater, comma 1) e della pubblicità (art. 62-quater, comma 23), ma anche per quanto riguarda la vendita di e-cig nelle tabaccherie (art. 62-quater, comma 5) e il divieto di uso nei luoghi pubblici (art. 62-quater, comma 23). In particolare l'art. 11, comma 22, sanciva che:

“[...] 1. A decorrere dal 1° gennaio 2014 i prodotti contenenti nicotina o altre sostanze idonei a sostituire il consumo dei tabacchi lavorati nonché i dispositivi meccanici ed elettronici, comprese le parti di ricambio, che ne consentono il consumo, sono assoggettati ad imposta di consumo nella misura pari al 58,5 per cento del prezzo di vendita al pubblico.

2. La commercializzazione dei prodotti di cui al comma 1, è assoggettata alla preventiva autorizzazione da parte dell'Agenzia delle dogane e dei monopoli nei confronti di soggetti che siano in possesso dei medesimi requisiti stabiliti, per la gestione dei depositi fiscali di tabacchi lavorati, dall'articolo 3 del regolamento di cui al decreto del Ministro delle finanze 22 febbraio 1999, n. 67. [...]

5. In attesa di una disciplina organica della produzione e del commercio dei prodotti di cui al comma 1, la vendita dei prodotti medesimi è consentita, in deroga all'articolo 74 del decreto del Presidente della Repubblica 14 ottobre 1958, n. 1074, altresì per il tramite delle rivendite di cui all'articolo 16 della legge 22 dicembre 1957, n. 1293, [...]

23. All'articolo 51 della legge 16 gennaio 2003, n. 3, e successive modificazioni, dopo il comma 10, è aggiunto il seguente: «10-bis. Il Ministero della salute esercita il monitoraggio, per i profili di competenza, sugli effetti dei prodotti succedanei dei prodotti da fumo, al fine di promuovere le necessarie iniziative anche normative a tutela della salute. Ai prodotti di cui al presente comma si applicano le disposizioni vigenti per i tabacchi lavorati in materia di divieto pubblicitario e promozionale, nonché di tutela della salute dei non fumatori».

Decreto-legge n. 104 del 12 settembre 2013

Nel mese di settembre nell'ambito del Decreto-legge n. 104 ("Misure urgenti in materia di istruzione, università e ricerca"), viene adottato un provvedimento legislativo che regola l'uso della sigaretta elettronica all'interno delle scuole e per quanto riguarda la pubblicità, viene consentita ma con dei limiti a tutela dei minori. Viene quindi modificato una parte del Decreto IVA-Lavoro di giugno 2013 che vietava completamente la pubblicità delle e-cig in quanto equiparate ai prodotti del tabacco (già normati dalla legge 3/2003) (10).

L'art. 4 "Tutela della salute nelle scuole" del Decreto-legge 104 (11), riporta che:

"1. All'articolo 51 della legge 16 gennaio 2003, n. 3, dopo il comma 1 è inserito il seguente: "1-bis. Il divieto di cui al comma 1 è esteso anche alle aree all'aperto di pertinenza delle istituzioni scolastiche statali e paritarie.

2. È vietato l'utilizzo delle sigarette elettroniche nei locali chiusi delle istituzioni scolastiche statali e paritarie, comprese le sezioni di scuole operanti presso le comunità di recupero e gli istituti penali per i minorenni, nonché presso i centri per l'impiego e i centri di formazione professionale.

3. Chiunque violi il divieto di utilizzo delle sigarette elettroniche di cui al comma 2 è soggetto alle sanzioni amministrative pecuniarie di cui all'articolo 7 della legge 11 novembre 1975, n. 584, e successive modificazioni.

4. I proventi delle sanzioni amministrative pecuniarie previste dal comma 3 del presente articolo, inflitte da organi statali, sono versati all'entrata del bilancio dello Stato, per essere successivamente riassegnati, con decreto del Ministro dell'economia e delle finanze, allo stato di previsione del Ministero della salute, per il potenziamento dell'attività di monitoraggio sugli effetti derivanti dall'uso di sigarette elettroniche, nonché per la realizzazione di attività informative finalizzate alla prevenzione del rischio di induzione al tabagismo [...]"

Sono aggiunti, infine, i seguenti commi:

"10-ter. La pubblicità di marchi di liquidi o ricariche per sigarette elettroniche contenenti nicotina è consentita a condizione che riporti, in modo chiaramente visibile:

a) la dicitura: "presenza di nicotina";

b) l'avvertimento sul rischio di dipendenza da nicotina.

10-quater. Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente disposizione, le emittenti radiotelevisive pubbliche e private e le agenzie pubblicitarie, unitamente ai rappresentanti della

produzione, adottano un codice di autoregolamentazione sulle modalità e sui contenuti dei messaggi pubblicitari relativi alle ricariche per sigarette elettroniche contenenti nicotina.

10-quinquies. È vietata la pubblicità di liquidi o ricariche per sigarette elettroniche contenenti nicotina che:

- a) sia trasmessa all'interno di programmi rivolti ai minori e nei quindici minuti precedenti e successivi alla trasmissione degli stessi;
- b) attribuisca efficacia o indicazioni terapeutiche che non siano espressamente riconosciute dal Ministero della salute;
- c) rappresenti minori di anni diciotto intenti all'utilizzo di sigarette elettroniche.

10-sexies. È vietata la pubblicità diretta o indiretta delle ricariche per sigarette elettroniche contenenti nicotina nei luoghi frequentati prevalentemente dai minori.

10-septies. È vietata la pubblicità radiotelevisiva di liquidi o ricariche per sigarette elettroniche contenenti nicotina nella fascia oraria dalle 16 alle 19.

10-octies. È vietata in qualsiasi forma la pubblicità di liquidi o ricariche per sigarette elettroniche contenenti nicotina:

- a) sulla stampa quotidiana e periodica destinata ai minori;
- b) nelle sale cinematografiche in occasione della proiezione di film destinati prevalentemente alla visione da parte dei minori [...].”

Legge n. 128 dell'8 novembre 2013

Con il Decreto Istruzione, convertito in legge a novembre 2013 (Legge n. 128 “Conversione in legge, con modificazioni, del Decreto-legge 12 settembre 2013, n. 104, recante “Misure urgenti in materia di istruzione, università e ricerca”), è stato cancellato il divieto di utilizzo della sigaretta elettronica nei luoghi pubblici, introdotto a giugno con il Decreto IVA-Lavoro. In particolare, è stata stralciata l'ultima parte del comma 10-bis dell'articolo 51 della legge n. 3 del 16 gennaio 2003, con la quale erano state applicate alle sigarette elettroniche le norme «in materia di tutela della salute dei non fumatori» previste per le sigarette di tabacco. La sigaretta elettronica rimane invece vietata nelle scuole, in virtù della norma introdotta dal decreto Istruzione a settembre 2013.

Le modifiche apportate sono descritte nell'allegato della legge di cui si riporta la parte che interessa la sigaretta elettronica (definita come prodotto succedaneo dei prodotti da fumo) (12):

“[...] 5-sexies. All'articolo 51 della legge 16 gennaio 2003, n. 3, come modificato, da ultimo, dal comma 1 del presente articolo, sono apportate le seguenti modificazioni:

- a) il secondo periodo del comma 10-bis è soppresso (“Ai prodotti di cui al presente comma si applicano le disposizioni vigenti per i tabacchi lavorati in materia di divieto pubblicitario e promozionale, nonché di tutela della salute dei non fumatori”).”

Il percorso legislativo sulla sigaretta elettronica non si è comunque concluso con quest'ultima legge n. 128.

Il 18 dicembre 2013, infatti, con il Decreto-legge “Salva-Roma” è stato introdotto e approvato un emendamento che prevederebbe nuovamente che ai “prodotti da fumo e loro succedanei” si applichino “le disposizioni vigenti in materia di divieto pubblicitario e promozionale nonché di tutela della salute dei non fumatori”. Dunque si ritornerebbe al divieto di e-cig nei luoghi pubblici chiusi e al divieto di pubblicità che era stato già introdotto a giugno 2013 con il Decreto-legge n. 76 (13).

Società scientifiche italiane

Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri e Società Italiana di Medicina Respiratoria

I Gruppi di Studio “Prevenzione, controllo del fumo di tabacco e ambiente” dell’Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e “Epidemiologia e prevenzione” della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR), nell’aprile 2013 hanno elaborato congiuntamente un documento che riassume le implicazioni relative alla salute derivanti dall’uso della sigaretta elettronica e orienta gli operatori pneumologi e i professionisti della salute interessati nel fornire una corretta informazione sanitaria.

Il documento definisce sinteticamente l’attuale scenario creato dalla produzione, vendita e diffusione della sigaretta elettronica, con particolare riferimento alla carenza di dati scientifici e alle potenziali implicazioni sanitarie. Il documento (14), che esprime la posizione delle società pneumologiche AIPO e SIMeR giunge alle seguenti conclusioni:

- “1. non ci sono al momento supporti scientifici per approvare l’uso della sigaretta elettronica come alternativa sicura alla sigaretta tradizionale a base di tabacco;
 2. chiunque si accinga ad utilizzare o stia facendo uso della sigaretta elettronica deve essere messo a conoscenza dei suoi potenziali danni alla salute (biologico, e/o di dipendenza fisica e comportamentale) la cui entità è da quantizzare;
 3. non è possibile escludere che l’uso della sigaretta elettronica in ambienti confinati sia nocivo per la salute dei soggetti esposti non fumatori, in particolare quelli potenzialmente più suscettibili (bambini, donne in gravidanza, anziani, pazienti con malattie respiratorie e cardiovascolari croniche);
 4. non ci sono al momento supporti scientifici per approvare l’uso della sigaretta elettronica come metodo per smettere di fumare;
 5. l’uso della sigaretta elettronica può essere valutato in casi selezionati (e pertanto, a livello individuale ma non a livello di popolazione), all’interno di un percorso medico-assistito di disassuefazione dal fumo di tabacco, finalizzato a una possibile strategia di riduzione del rischio (es. in fumatori con grave comorbidità psichiatrica, malattie neoplastiche in stadio terminale, storia di dipendenza da fumo di tabacco non rispondente a ripetuti interventi farmacologici e comportamentali di dimostrata efficacia);
 6. si raccomanda che gli operatori sanitari ricordino e seguano sempre e comunque le attuali linee guida basate sull’evidenza scientifica per il trattamento del tabagismo: il primo consiglio per ogni fumatore è smettere di fumare, e ogni fumatore deve essere informato sull’esistenza di farmaci e programmi di trattamento efficaci che possono aiutarlo nella cessazione del fumo;
 7. l’abolizione o comunque la riduzione dell’abitudine al fumo di sigaretta è uno dei più importanti provvedimenti per la salute pubblica e individuale.
- Pertanto, la comunità scientifica è invitata a implementare studi clinici controllati e studi osservazionali sulla sigaretta elettronica, per valutarne il reale impatto sia in termini di sicurezza per la salute sia nel potenziale ruolo nella cessazione/riduzione del fumo di tabacco”.

Fondazione Italiana Salute Ambiente e Respiro

La Fondazione Italiana Salute Ambiente e Respiro (FISAR), nel giugno 2013, ha espresso diversi dubbi riguardo la sigaretta elettronica (15):

“La sigaretta elettronica dovrebbe venire utilizzata soltanto per smettere di fumare, quindi al massimo per alcuni mesi, mentre invece si sta consolidando la sostituzione della sigaretta normale con quella elettronica, pensando sia meno tossica.

Utilizzando la sigaretta elettronica per un lungo periodo si può andare incontro a problemi respiratori seri, mentre il suo utilizzo dovrebbe essere limitato nel tempo, unicamente allo scopo di smettere di fumare. Inoltre, importanti riviste mediche internazionali stanno pubblicando studi riguardanti le sostanze contenute nelle sigarette elettroniche, con conclusioni non positive. Anzi, le sigarette elettroniche potrebbero essere addirittura più dannose delle normali sigarette. La maggior parte dei prodotti contiene nicotina, con la conseguenza che permane la dipendenza alla sostanza. Alcune marche addirittura non dichiarano la presenza di nicotina, e in questo modo possono indurre dipendenza anche in chi non ha mai fumato le sigarette normali. Sono poi introdotte, spesso senza essere dichiarate e certificate, diverse sostanze aromatiche delle quali non si conosce la trasformazione chimica una volta che vengono vaporizzate durante l'utilizzo della sigaretta elettronica.

In conclusione, le sigarette elettroniche dovrebbero seguire un iter di approvazione almeno come un parafarmaco, indicando le sostanze contenute e i prodotti che si generano con la vaporizzazione”.

Società Italiana Tabaccologia

La Società Italiana di Tabaccologia (SITab), a dicembre 2012, ha riportato la propria posizione sulla e-cig (16):

“Gli studi tossicologici e clinici sulla sigaretta elettronica sono ancora lacunosi e non è possibile al momento valutare e prevedere gli effetti a lungo termine sulla salute. A ciò si aggiunga la notevole variabilità di contenuto di questi dispositivi. Sebbene, dai dati esistenti, si intuisca una pericolosità per la salute umana di molte volte inferiore a quella delle sigarette tradizionali, questi dati non sono esaustivi e sufficienti per raccomandarne l'uso ai fini terapeutici o per attestarne l'assoluta sicurezza.

L'acquisizione di elementi di sicurezza ed efficacia potrebbe aprire all'uso del prodotto a strategie di riduzione del danno e ad interventi volti al sostegno dei fumatori in alcune fasi del percorso di cessazione, che richiedono l'uso di sostitutivi della gestualità. Allo stato attuale va deplorata la mancanza di una normativa che sottoponga la produzione e la vendita di questi dispositivi a disposizioni precise, tali anche da orientare i consumatori e garantire la qualità del prodotto.

Si ritiene di dover considerare in modo sfavorevole ogni forma di pubblicità che sostiene la totale innocuità della sigaretta elettronica e la possibilità di farne uso anche in ambienti chiusi. Con particolare riferimento all'uso nei luoghi pubblici e all'impatto negativo che l'uso di e-cig avrebbe sul piano educativo, specialmente tra i giovani, la SITab auspica l'estensione del divieto di fumo nei luoghi chiusi a questa categoria di prodotti”.

Inoltre, SITab, Associazione Italiana di Epidemiologia (AIE), Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) e Federazione Italiana della Pneumologia (FIP) hanno scritto, a dicembre 2013, una lettera aperta (17) alle istituzioni in cui esprimono preoccupazione sull'uso della e-cig e in particolare sulla già citata legge 128 che ha eliminato l'applicazione alle sigarette elettroniche delle norme in materia di tutela della salute dei non fumatori. Le società scientifiche firmatarie nella lettera sottolineano che:

“[...] ritengono gravissima l'abrogazione della norma sul divieto di uso delle e-cig nei luoghi pubblici ed esprimono preoccupazione che le politiche di salute pubblica vengano influenzate da lobby economiche insensibili ai problemi sanitari. Ritengono inoltre che queste politiche non possano essere delegate a emendamenti inseriti in leggi che nulla hanno di sanitario, contribuendo ancora di più all'impressione che l'interesse del legislatore non sia la salute pubblica. Le società scientifiche firmatarie di questo appello ritengono che, sulla base delle conoscenze attuali, una normativa razionale sulla e-cig che promuova la salute, debba non disincentivare la sostituzione della sigaretta tradizionale con quella elettronica (ad esempio mantenendo per quest'ultima un prezzo più basso di quello della t-cig), contemporaneamente evitando che la sigaretta elettronica

diventi la porta di ingresso dei giovani al tabagismo. L'abrogazione del divieto dell'uso nei luoghi chiusi può contribuire alla rinormalizzazione del fumo di tabacco e rischia di annullare i progressi nella lotta al tabagismo fatti in Italia negli ultimi anni. La e-cig non deve essere usata, né pubblicizzata, come strumento di cessazione, fino a che le evidenze scientifiche non ne dimostrino in modo conclusivo la sua efficacia”.

Società Italiana Tossicodipendenze

Nel numero di settembre 2013, l'editoriale della rivista *Medicina delle Dipendenze*, organo ufficiale della Società Italiana delle Tossicodipendenze, è dedicato alla tematica della e-cig di cui si riporta il testo (18):

“La nicotina è la droga che induce un miliardo di persone ogni giorno ad accendere miliardi di sigarette e inalarne il fumo pur sapendo che “il fumo uccide”, cinque milioni di fumatori all'anno. Molti vogliono smettere ma i loro tentativi alla lunga quasi sempre falliscono nonostante i trattamenti farmacologici, psicologici e comportamentali.

Così eravamo quando nel 2003 il farmacista cinese Hon Lik ha inventato la sigaretta elettronica, “una terapia miracolosa per i fumatori che non riescono a smettere”. Secondo gli entusiasti utilizzatori, e i venditori, la sigaretta elettronica al comando della tua bocca, ti offre la “dose” di nicotina della tua sigaretta preferita, senza sostanze tossiche prodotte dalla combustione del tabacco. Inoltre, essa riproduce il piacere “orale” del portare la sigaretta alle labbra, quello “olfattivo” del tuo tabacco, quello “visivo” del vapore che riproduce il fumo della sigaretta. Quasi dieci anni di esperienza da parte di milioni di utilizzatori permettono di separare la verità dalle narrazioni apologetiche o malevole spesso dettate da conflitti di interesse o ideologie preconcepite. Milioni di fumatori utilizzano la sigaretta elettronica con successo per sostituire il fumo della sigaretta o per diminuire il numero di sigarette fumate. L'uso della sigaretta elettronica è cresciuto progressivamente in molti paesi. Negli USA e in UK il 6% dei fumatori si è convertito alla sigaretta elettronica.

In questi dieci anni non ci sono state segnalazioni di mortalità e morbilità attribuibili alla sigaretta elettronica. Nello stesso periodo i farmaci psicoattivi usati nella disassuefazione dal fumo hanno causato migliaia di eventi psicotici e cardiovascolari. La sigaretta elettronica, eliminando la parte dannosa del fumare dalla nicotina, salva la vita ai fumatori che lasciano le sigarette ma non toglie la dipendenza da questa droga; è per questo che il suo uso viene contrastato dalle autorità sanitarie e condannato dalle lobby dei proibizionisti con argomentazioni ispirate al puritanesimo più che alla ragione. L'opinione di questi censori è condivisa da un recente editoriale del *New York Times*. L'editorialista concede che quello strumento sia innegabilmente meno nocivo che inalare il fumo del tabacco, ma si corrono dei rischi: la nicotina è *extremely addictive* e, in dosi molto alte, può essere dannosa. Inoltre, sono state individuate sostanze tossiche nel liquido di qualche cartuccia (e questo purtroppo è vero).

Ma più che le nitrosamine del tabacco, le cui concentrazioni nella sigaretta elettronica sono undicimila volte inferiori a quelle presenti in una sigaretta tradizionale, preoccupano le autorità sanitarie i vapori profumati che possono indurre i giovani a iniziare a fumare le sigarette elettroniche senza nicotina, passare a quelle con nicotina e infine alle sigarette vere. Una gateway ben più contorta di quella più collaudata e affollata dall'adolescenza alle Marlboro.

Infine, la preoccupazione che la nicotina sia *extremely addictive* non sembra ragionevole nei confronti di un fumatore che l'ha assunta col fumo per decenni. Perché il fumatore lasci definitivamente la sigaretta per la e-cig occorre che questa gli offra la nicotina alla stessa velocità e quantità di cui ha bisogno, low per qualcuno, medium, high o extra high per altri. Per i più esigenti oggi è disponibile un *e-liquid* contenente tutti gli alcaloidi del tabacco, *Whole Tobacco Alkaloids* (WTA). In conclusione, la sigaretta elettronica è un'invenzione straordinaria per salvare la vita di quei fumatori che non vogliono o non possono smettere di assumere nicotina. Non è uno strumento ideale per smettere di fumare perché ha tutte le caratteristiche per mantenere vivo il ricordo della sigaretta, non per farla dimenticare”.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. *Richiesta di aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Prot. 20/12/12-0046571). Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1882_allegato.pdf; ultima consultazione 26/9/2013.
2. Consiglio Superiore di Sanità. *Sigarette elettroniche, il parere del Consiglio Superiore di Sanità*. Consiglio Superiore di Sanità; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1087; ultima consultazione 30/9/2013.
3. Ministero della Salute. *Circolare del 9 marzo 2010 sulle sigarette elettroniche*. Roma: Ministero della Salute; 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.salute.gov.it/sicurezzaChimica/newsSicurezzaChimica.jsp?id=913&menu=inevidenza&lingua=italiano>; ultima consultazione 30/9/2013.
4. Ministero della Salute. Ordinanza 04 agosto 2011. Divieto di vendita a soggetti minori di anni 16 di sigarette elettroniche contenenti nicotina (11A12783). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 232, del 5/10/2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto?id=40016&completo=false>; ultima consultazione 30/9/2013.
5. Ministero della Salute. Ordinanza 28 settembre 2012. Divieto di vendita ai minori di anni 16 di sigarette elettroniche con presenza di nicotina (12A11292). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 248, del 23/10/2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto?id=44169>; ultima consultazione 30/09/2013.
6. Ministero della Salute. Ordinanza 02 aprile 2013. Divieto di vendita ai minori di anni diciotto di sigarette elettroniche con presenza di nicotina (13A03786). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 100, del 30/4/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto?id=45904&articolo=2>; ultima consultazione 30/09/2013.
7. Sigarette elettroniche: la posizione di Aifa, l'Agencia del farmaco. *LeggiOggi* 29 maggio 2013;13:15. Disponibile all'indirizzo: <http://www.leggioggi.it/2013/05/29/sigarette-elettroniche-la-posizione-di-aifa-lagenzia-del-farmaco/>; ultima consultazione 2/12/2013.
8. Adn Kronos Salute. *Fumo: AIFA, anche in e-cig senza nicotina problemi sicurezza*. 28 maggio 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rassegna/05-28-2013%20-%20Adnkronos%20Salute%20-%20Cit.%20AIFA%20e-cig%20sigarette%20elettroniche.pdf>; ultima consultazione 2/12/2013.
9. Italia. Decreto-legge 28 giugno 2013, n. 76. Primi interventi urgenti per la promozione dell'occupazione, in particolare giovanile, della coesione sociale, nonché in materia di Imposta sul valore aggiunto (IVA) e altre misure finanziarie urgenti. Art.11. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 150, 28/6/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/08/22/13A07089/sg>; ultima consultazione 28/11/12.
10. Italia. Legge 16 gennaio 2003, n. 3. Disposizioni ordinamentali in materia di pubblica amministrazione. Articoli di interesse sanitario: Capo IX Disposizioni in materia di tutela della salute, Art. 51 Tutela della salute dei non fumatori. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 15, 20/1/2003. Disponibile all'indirizzo: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto?id=24010&articolo=51>; ultima consultazione 10/12/2013.
11. Italia. Decreto-legge 12 settembre 2013, n. 104. Misure urgenti in materia di istruzione, università e ricerca. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 214, 12/9/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/11/11/13A09118/sg>; ultima consultazione 28/11/12.
12. Italia. Legge 8 novembre 2013, n. 128. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 12 settembre 2013, n. 104, recante "Misure urgenti in materia di istruzione, università e ricerca".

- Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 264, 11/11/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/11/11/13G00172/sg>; ultima consultazione 28/11/12.
13. Ritorna il divieto di e-cig nei luoghi pubblici. *Il Sole 24 ore* 19 dicembre 2013: 29.
 14. Gruppo di studio AIPO e SIMER. *Implicazioni relative alla salute derivanti dall'uso della sigaretta elettronica. Documento di posizione congiunto dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR)*. AIPO, SIMER; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.simernet.it/home/Download/2013/AIPO_SIMeR_Sigaretta_Elettronica.pdf; ultima consultazione 20/05/2013.
 15. European Respiratory Society (ERS). I medici: "Per fermare la BPCO, no alle sigarette. Anche alle elettroniche". *Focus BPCO* 2013;2:3. Disponibile all'indirizzo: http://www.pazientibpco.it/pages/pubblicazioni/focusBPCO/download/focus_n2_2013.pdf; ultima consultazione 26/9/2013.
 16. Tinghino B. Sigaretta elettronica: luci e ombre. *Tabaccologia* 2012;3-4:36-41. Disponibile all'indirizzo: http://www.tabaccologia.it/PDF/Tabaccologia3-4_12.pdf; ultima consultazione 26/09/2013.
 17. AIE, SItI, FIP, SITaB. *Lettera aperta delle società scientifiche di sanità pubblica sulla sigaretta elettronica*. 3 dicembre 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/temi/fumo/pdf/Lettera_aperta_e-cig_3dicembre2013.pdf; ultima consultazione 09/12/2013.
 18. Gessa GL. Apologia della sigaretta elettronica. *Medicina delle Dipendenze* 2013;11:5. Disponibile all'indirizzo: <http://www.medicinadelledipendenze.it/>; ultima consultazione 07/10/2013.

SIGARETTA ELETTRONICA E TABAGISMO

Alessandra Di Pucchio, Renata Solimini, Ilaria Palmi, Roberta Pacifici, Simona Pichini
Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Utilizzo delle sigarette elettroniche: motivazioni per l'uso e tipologie di consumatori

Le sigarette elettroniche (o e-cig, *electronic cigarette*) sono dispositivi che vaporizzano liquidi che possono contenere molti tipi di aromi e possono o meno contenere nicotina. Sono state disegnate e studiate per “somigliare” e per dare sensazioni simili alle sigarette di tabacco e sono commercializzate e pubblicizzate principalmente come alternative alle sigarette tradizionali, presentate come più salutari e da utilizzare in luoghi in cui è vietato fumare (1). L'uso di e-cig con nicotina viene promosso per ridurre la *craving* da astinenza da nicotina e per smettere di fumare le sigarette di tabacco. Di fatto il sapore, il metodo di inalazione, la possibilità di assumere nicotina fanno sì che chi consuma e-cig riceva sensazioni simili a quelle sperimentate inalando il tabacco di una sigaretta tradizionale (2).

In pochi anni le e-cig sono diventate molto popolari nei Paesi ad alto reddito (3) e dal 2010 hanno conquistato il mercato italiano. Molto del successo delle e-cig è determinato dal marketing dei produttori che si basa sull'utilizzo di elementi che risultano essere estremamente rilevanti e attraenti, soprattutto per i fumatori di sigarette di tabacco e per i giovani.

Particolarmente importante il ruolo assunto dal marketing online e dai social media nella diffusa conoscenza del prodotto (4).

La crescente popolarità e diffusione delle e-cig (2, 3) hanno richiamato l'attenzione delle istituzioni internazionali interessate ad una regolamentazione di tali prodotti basata su evidenze prodotte da studi scientifici indipendenti. Ad oggi la produzione di tali studi non può ritenersi esaustiva e questo rende il dibattito intorno alle sigarette elettroniche piuttosto ampio.

Sebbene vi sia un sostanziale consenso nel considerare il vapore delle e-cig inalato in maniera attiva o passiva meno pericoloso delle sigarette di tabacco (5), allo stato attuale delle conoscenze non sono emerse differenze sostanziali nelle modalità di esposizione alla nicotina assunta attraverso e-cig o sigaretta di tabacco (4,6) e mancano studi sugli effetti a lungo termine dell'uso delle e-cig (7).

I motivi di preoccupazione e di cautela in relazione alle sigarette elettroniche sono di varia natura. Tra le preoccupazioni per la salute pubblica vi è il timore che l'uso di e-cig possa sostituire le sigarette nei luoghi dove è vietato il fumo o rimpiazzare trattamenti efficaci per la cessazione del fumo e di conseguenza interrompere la diminuzione della prevalenza dell'uso di tabacco (8). Infatti l'uso duale delle e-cig e delle sigarette tradizionali viene promosso, tra coloro che non vogliono smettere di fumare, come alternativa alle sigarette nelle aree in cui vige il divieto di fumo, di fatto minando un aspetto di tale regolamentazione che permette una progressiva denormalizzazione del fumo (9).

Una potenziale preoccupazione per la salute pubblica è legata al fatto che le sigarette elettroniche possano avere un impatto sull'iniziazione all'uso di tabacco, soprattutto tra i giovani, e come prodotto che potrebbe causare dipendenza da nicotina. Inoltre, le e-cig sono facilmente reperibili e acquistabili su Internet dai giovani clienti, i quali, secondo uno studio condotto negli Stati Uniti, dimostrano di conoscerle maggiormente rispetto agli adulti (10).

Vi sono problemi dovuti alla mancanza di standardizzazione, assenza o insufficienza di controlli di qualità e alla facilità con cui è possibile manomettere o modificare il dispositivo per inalare sostanze diverse dal liquido preconfezionato (11). Si è a conoscenza, infatti, di utilizzatori di sigarette elettroniche che hanno dichiarato di aver inalato sostanze diverse dal liquido originariamente acquistato: cannabis, vodka, vitamine, erbe, aromi, mentre rimane in dubbio la possibilità di utilizzare le e-cig per assumere altre sostanze illecite (droghe d'abuso) (11). Su Internet, nell'ambito di particolari forum, video o siti, le sigarette elettroniche sono suggerite quali strumenti per inalare sostanze allucinogene come le fenetilammine (25C-NBOMe) a un dosaggio di 5 mg in 2 mL di liquido al sapore di tabacco o i cannabinoidi sintetici come il "k2 e-liquid herbal spice incense".

La mancanza di un'autorità di controllo fa sì che esista un'estrema variabilità dei dispositivi, della loro efficacia, della modalità di dispensare nicotina, dell'etichettatura e del contenuto di nicotina sia tra marchi diversi che all'interno dello stesso marchio (4, 10, 12). Di fatto è necessario conoscere l'esatta composizione dei liquidi utilizzati, la composizione dei vapori che si generano, la qualità e stabilità nel tempo dei materiali e prodotti utilizzati. Allo stesso tempo sono necessari studi sulla farmacodinamica e farmacocinetica delle sostanze inalate, sulla loro potenziale tossicità e carcinogenicità, nonché sugli effetti a lungo termine (13).

Per tutti questi motivi e anche per gli effetti sulla salute non ancora esaurientemente indagati (12), diversi paesi nel mondo quali Australia, Canada, Norvegia, Brasile, Cina, Thailandia, Uruguay, Singapore e Turchia hanno vietato le sigarette elettroniche, fintantoché non vi saranno studi conclusivi (14).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sostiene che se da un lato l'introduzione della e-cig riduce le esposizioni a sostanze nocive per la salute rispetto al fumo di sigaretta, dall'altro rischia di depotenziare le misure di prevenzione e di controllo fino ad ora consolidate e apre nuovi potenziali rischi rispetto alle sostanze inalate (15).

Abitudini, diffusione e modelli di consumo

Con l'aumento della popolarità delle e-cig diventa sempre più necessario documentare e descrivere le caratteristiche degli utilizzatori, come questi le utilizzano e se l'uso delle e-cig è esclusivo o in combinazione con le sigarette convenzionali (10).

Negli Stati Uniti la conoscenza della sigaretta elettronica tra gli adulti di età maggiore o uguale a 18 anni è raddoppiata dal 2009 al 2010, raggiungendo il 32%. Secondo i dati di 2 indagini condotte nel 2010, negli Stati Uniti la sigaretta elettronica è ampiamente utilizzata specialmente tra giovani adulti fumatori ed è molto diffuso anche l'uso duale di sigaretta elettronica e sigaretta di tabacco (16).

Uno studio condotto in Polonia nel 2012 (17) tramite una intervista online che ha coinvolto 179 utilizzatori di e-cig (di età > di 16 anni), ha esplorato uso, motivazioni d'uso e percezione delle e-cig. I risultati della ricerca hanno mostrato che il 90% dei soggetti intervistati utilizzava quotidianamente la e-cig, principalmente con cartucce alla nicotina per smettere di fumare o come alternativa alle sigarette per ridurre i danni associati al fumo di tabacco (41%) oppure solo per curiosità (4%). Il 14% degli intervistati ha dichiarato di non aver mai usato tabacco prima dell'uso di e-cig e tra questi il 20% ha dichiarato di aver iniziato ad usare sigarette di tabacco successivamente all'uso della sigaretta elettronica. La maggior parte dei partecipanti ha considerato le e-cig non completamente sicure e capaci di indurre dipendenza, ma meno delle sigarette tradizionali. La metà circa del campione ha dichiarato di essere diventato dipendente dalle e-cig, riferendo l'uso della sigaretta elettronica entro i primi 30 minuti dal momento in cui si alza la mattina, riproponendo quindi il medesimo pattern comportamentale delle sigarette

tradizionali. Il 64% dei partecipanti che ha dichiarato di essere fumatore quando ha iniziato l'uso di e-cig, ha riferito di non consumare più le sigarette di tabacco.

Il rapporto richiesto dalla Commissione Europea a TNS Opinion & Social sulle attitudini degli Europei verso il tabacco, ha un capitolo dedicato alla sigaretta elettronica. In generale, l'uso della sigaretta elettronica nei paesi europei è recentemente aumentato ma rimane comunque bassa la percentuale, tra quelli che negli ultimi 12 mesi hanno cercato di smettere di fumare da soli, che ha usato la sigaretta elettronica (7%) (18). La conoscenza delle e-cig è molto alta tra gli europei, con circa il 70% che la conosce, e in particolare la fascia d'età più giovane, dai 15 ai 24 anni che la conosce molto bene. I cittadini europei (38%) sono incerti riguardo ai pericoli sulla salute della sigaretta elettronica, mentre il 27% ritiene che sia dannosa verso chi la usa. L'analisi socio-economica rivela che studenti e rispondenti di 15-24 anni ed ex-fumatori sono quelli che più credono alla nocività della sigaretta elettronica.

In un recente studio del 2013 sono state raccolte informazioni su consapevolezza, uso e credenze sulle e-cig tra fumatori ed ex-fumatori di 4 nazioni (Canada, Stati Uniti, Regno Unito e Australia). Il 46,6% dei rispondenti conosce le e-cig; il 7,6% le ha provate e il 2,9% le usa abitualmente. Anche in questo studio la e-cig è maggiormente conosciuta dai giovani, e viene maggiormente provata da chi la ritiene meno dannosa delle sigarette tradizionali. L'uso corrente è maggiore fra i fumatori occasionali e tra i forti fumatori. La scelta delle e-cig è motivata dalla ricerca di un aiuto per smettere di fumare (85,1%), dall'uso di un prodotto ritenuto meno dannoso delle sigarette (79,8%) e per ridurre il consumo di sigarette (75,4%) (19).

I dati sull'uso della sigaretta elettronica tra utenti di *quitline* interessati a smettere di fumare indicano che un terzo degli utenti ha provato le e-cig, con un uso che nel 61,7% dei casi è stato per meno di un mese. La maggior parte dei consumatori riferisce come motivazione d'uso la ricerca di un aiuto per smettere di fumare (51,3%) o per sostituire altri prodotti del tabacco (15,2%) (20).

Un'indagine condotta in Inghilterra ha documentato un incremento del numero di fumatori che dichiarano l'uso della sigaretta elettronica dal 3% nel 2010, al 7% nel 2012, all'11% nel 2013; il numero di persone che dichiara di averla provata è passato dal 9% nel 2010 al 35% nel 2013 (4).

Anche in Italia la conoscenza delle e-cig è molto alta con oltre il 91% dei cittadini che nel 2013 dichiara di conoscerla, in deciso aumento rispetto all'anno precedente (72,1%). Tra gli utilizzatori solo il 10,6% dei consumatori abituali di e-cig ha di fatto smesso di fumare, a fronte di un 44,4% di persone che ha ridotto leggermente il numero di sigarette fumate e un 22,1% di persone che non ha modificato le proprie abitudini tabagiche (21).

Componenti fisiche, sociali e comportamentali dell'uso di tabacco e di nicotina

Un aspetto del dibattito sulle e-cig riguarda la possibilità di considerarle come alternative sicure al fumo di tabacco (22, 23) o come un altro modo di rendere la dipendenza dalla nicotina accettabile socialmente (24).

In uno studio condotto usando la metodologia del focus group, Barbeau *et al.* (25) hanno indagato l'efficacia delle e-cig cercando di identificare gli aspetti che rendono così popolari tali dispositivi e individuare i fattori che influenzano l'efficacia dei diversi prodotti per la cessazione dal fumo. Basandosi sulle percezioni degli utilizzatori di e-cig, i motivi per i quali le e-cig sarebbero considerate efficaci per smettere di fumare fanno riferimento a 5 principali tematiche: 1) il ricevere attraverso l'uso di e-cig sensazioni fisiche e comportamentali simili ad una vera sigaretta di tabacco (sia come mimica, sia come vapore inalato; sia come possibilità di introdurre le e-cig all'interno della loro quotidiana routine da fumatore); 2) la possibilità di entrare in una sorta di comunità di utilizzatori di e-cig con cui scambiarsi idee, consigli e storie; 3) il

considerarlo come un hobby; 4) l'acquisire una identità personale di "svapatore" (se prima era la marca di sigarette utilizzate, con le e-cig è il tipo, il quantitativo di nicotina, l'aroma); 5) la possibilità di utilizzarla per smettere di fumare sigarette ma di continuare con l'uso di nicotina.

I produttori continuano a proporre nuovi modelli e sui nuovi dispositivi emergono dati sulla migliorata capacità di tali dispositivi di somministrare nicotina, sempre più capaci di ridurre il *craving* e di conseguenza di facilitare la riduzione del numero di sigarette fumate (25,26).

Tale presunta maggiore efficacia viene considerata con preoccupazione da autori che richiamano l'attenzione sul pericolo derivante da un prodotto, quale aspira ad essere la e-cig, che mimando la cinetica della nicotina assunta fumando le sigarette di tabacco, espone sempre più al rischio di dipendenza dalla nicotina e dal dispositivo che la somministra, rendendo meno efficace il suo utilizzo per smettere l'uso sia delle sigarette di tabacco che delle e-cig. (27,28).

Di fatto anche la capacità delle e-cig di mimare il gesto "mano-bocca" contribuisce al successo delle e-cig e alla sua capacità di ridurre il *craving*, i sintomi di astinenza e il numero di sigarette consumate (26).

Tuttavia la gestualità è una componente comportamentale che viene mantenuta attraverso l'utilizzo delle e-cig, ed esiste il rischio di potenziare tale componente, soprattutto nei modelli che dispensano vapore tutte le volte che si aspira, rendendo più difficile per il consumatore avere la consapevolezza del numero di volte in cui si usa il dispositivo.

Le componenti comportamentali associate all'assunzione di nicotina possono spiegare i risultati di cessazione dal tabacco e in alcuni casi dalla nicotina ottenuti dagli utilizzatori di e-cig: molti studi hanno documentato che la sola presenza di stimoli comportamentali, anche in assenza di nicotina, possono ridurre il *craving* da fumo (29), e altri studi hanno documentato la capacità delle e-cig di ridurre il *craving* per le sigarette (26,30).

Del resto non è facile predire l'effetto della nicotina, perché a seconda delle dosi e del tempo di somministrazione può produrre attivazione o desensitizzazione recettoriale (27). Non esistono studi clinici controllati sulla sicurezza d'uso nell'uomo della nicotina a dosi piene per un lungo periodo di tempo, come si potrebbero avere in seguito all'uso della sigaretta elettronica.

Soprattutto un uso non terapeutico ma ricreazionale come nel caso dell'uso attraverso le e-cig, riguarda potenzialmente tutta la popolazione senza distinzione di età, sesso, e patologie con conseguente difficoltà di individuare i rischi anche a dosi non elevate; inoltre esiste il rischio per gli utilizzatori di e-cig che la ritengono più sicura di una sigaretta tradizionale, di esporsi ad una maggiore assunzione di nicotina con un conseguente aumento del rischio di dipendenza e di tossicità.

La nicotina, principale sostanza psicoattiva contenuta nel fumo di tabacco, è responsabile della dipendenza da fumo di sigaretta e, indirettamente, dei danni alla salute da esso provocati.

L'esposizione cronica alla nicotina determina fenomeni di neuroadattamento, correlati alla capacità di dare assuefazione (31). Tra le migliaia di sostanze aspirate con il fumo di tabacco la nicotina è responsabile degli effetti psicoattivi e comportamentali che facilitano l'instaurarsi della dipendenza e della sindrome di astinenza. Pertanto, negli ultimi decenni, il riconoscimento della nicotina come droga dall'elevato "potenziale di dipendenza" (32) è stato fondamentale per mettere in atto misure di contenimento dell'uso del tabacco e per ricercare strategie terapeutiche e trattamenti comportamentali contro la dipendenza (31).

In relazione alla valutazione della dipendenza da tabacco e da nicotina, Fagerstrom (28) sostiene la necessità di sviluppare strumenti specifici per i diversi prodotti che dispensano/contengono nicotina disponibili sul mercato, in grado di tener conto di diverse componenti quali la farmacologia della nicotina, le caratteristiche del prodotto, gli stimoli e comportamenti correlati al prodotto. Fagerstrom riporta come alcuni stimoli associati alle e-cig si ripropongano analoghi nelle sigarette di tabacco (es. vedere e sentire il vapore, il movimento di portare alla bocca che accompagna l'inalazione del vapore) mentre per altri stimoli ne prendono le distanze (es. il gusto e l'odore – ci sono molti aromi per le e-cig). Inoltre vi sono

studi che hanno evidenziato che alcuni fumatori hanno iniziato primariamente con l'uso delle e-cig prima di diventare fumatori (28).

Fagerstrom ritiene che il potenziale di dipendenza possa essere una funzione sia della rapidità con la quale la nicotina dispensata dal prodotto raggiunge il cervello, che della stimolazione sensoriale e comportamentale che accompagna il fumare o l'usare il prodotto: a questo va aggiunto il ruolo svolto da altre sostanze non nicotiniche contenute nel tabacco e che contribuiscono ad indurre dipendenza. Unendo alle caratteristiche farmacocinetiche della nicotina (in grado di produrre dipendenza) anche le componenti non nicotiniche, Fagerstrom ipotizza l'esistenza di un *continuum* della dipendenza da livelli più alti (massima capacità di indurre dipendenza) a livelli più bassi: secondo questa interpretazione la sigaretta rappresenterebbe il prodotto più dannoso e maggiormente in grado di indurre dipendenza, i cerotti si collocherebbero nell'estremo inferiore del *continuum* mentre tutti gli altri prodotti che dispensano nicotina si collocherebbero tra questi due estremi. Secondo l'autore le evidenze fino ad ora disponibili sostengono l'idea che le e-cig possano produrre/mantenere la dipendenza da tabacco/nicotina e rafforzano la necessità di effettuare studi sulla valutazione della dipendenza da tabacco/nicotina in consumatori di e-cig.

Tipologie di consumatori

Gli studi che hanno indagato la diffusione della sigaretta elettronica e le percezioni dei consumatori nei confronti delle e-cig hanno permesso di evidenziare le motivazioni all'uso delle sigarette elettroniche utili per caratterizzare alcune principali tipologie di consumatori:

- i fumatori di sigarette convenzionali che scelgono la e-cig come prodotto meno dannoso delle sigarette tradizionali, in particolare per ridurre i danni derivanti dall'inalazione del fumo prodotto dalla combustione della sigaretta. Si tratta di fumatori che sostituiscono la e-cig alle sigarette tradizionali o che ne fanno un uso duale;
- i fumatori che utilizzano la e-cig per aggirare i divieti delle sigarette di tabacco, utilizzandola nei luoghi dove oggi la legislazione vieta di fumare le sigarette di tabacco. Si tratta di fumatori che ne fanno un uso duale;
- i fumatori di sigarette convenzionali che passano alla sigaretta elettronica per cercare di ridurre i consumi di tabacco, di ridurre i costi associati al numero di sigarette fumate, per smettere di fumare le sigarette di tabacco o per smettere sia con le sigarette tradizionali che con le e-cig;
- i non fumatori che usano le e-cig in modo voluttuario e/o per curiosità. Si tratta di una tipologia di consumatori per lo più costituita dai giovani, che navigano maggiormente in Internet e che scelgono la sigaretta elettronica per curiosità o per la novità del prodotto e per farne un uso voluttuario, anche a causa della pubblicità che rende la e-cig sempre più attraente attraverso un design accattivante e la disponibilità molto ampia di sapori o gusti differenti.

Farmacocinetica della nicotina nell'uso della sigaretta elettronica

La nicotina è l'alcaloide psicoattivo contenuto nel tabacco delle sigarette tradizionali, principale responsabile dell'abitudine tabagica (33) e componente anche della sigaretta elettronica. L'assorbimento, la distribuzione e il metabolismo della nicotina proveniente dal fumo delle tradizionali sigarette all'interno dell'organismo sono stati lungamente studiati e recentemente oggetto di una revisione da parte di Benowitz *et al.* (5).

Dopo l'assorbimento, l'emivita di eliminazione della nicotina nell'organismo è di circa due ore (34). L'alcaloide è, infatti, rapidamente metabolizzato nel fegato dall'isoenzima CYP2A6 del citocromo P450 in una serie di metaboliti ossidati, idrossilati e metilati successivamente glucuronati prima di essere escreti principalmente per via urinaria. Il metabolita principale della nicotina assorbita dopo fumo di sigarette è la cotinina, che differentemente dalla sostanza parente, presenta una emivita di eliminazione di circa 20 ore (35) ed è tipicamente rilevabile per diversi giorni dopo l'uso di tabacco. Per tale motivo, tradizionalmente questo metabolita è stato misurato nelle matrici biologiche di fumatori e non fumatori per valutare il fumo attivo, l'esposizione al fumo ambientale e l'eventuale astinenza nei programmi di disassuefazione all'abitudine tabagica. Questo perché uno studio pioniero del 1992 da parte di ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità (36) ha dimostrato che la concentrazione di cotinina nei fumatori allo *steady-state* (stato stazionario) (dopo circa otto ore di astinenza dal fumo di sigaretta) è direttamente proporzionale alla quantità di nicotina fumata diariamente.

La farmacocinetica della nicotina è stata chiamata in causa recentemente nella proposta di direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio (37) sul "ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla lavorazione, alla presentazione e alla vendita dei prodotti del tabacco e dei prodotti correlati" (19 dicembre 2012). Questo documento propone che:

"i prodotti contenenti nicotina, nei quali il livello di nicotina superi i 2 mg oppure nei quali la concentrazione di nicotina superi 4 mg/mL oppure i quali, nell'impiego previsto, determinino una concentrazione plasmatica media di picco superiore a 4 ng/mL possono essere immessi sul mercato solo se autorizzati come medicinali sulla base della loro qualità, sicurezza ed efficacia e di un rapporto rischi/benefici favorevole. Se il livello di nicotina è al di sotto della suddetta soglia, i prodotti contenenti nicotina possono essere venduti come prodotti di consumo, purché recanti un'avvertenza relativa alla salute in forma adattata".

La concentrazione plasmatica di nicotina menzionata nella proposta di direttiva induce una serie di riflessioni.

I pochi studi finora realizzati non appaiono specificatamente progettati per esaminare in maniera esaustiva tutti i parametri farmacocinetici della nicotina dopo l'utilizzo della sigaretta elettronica. Si tratta piuttosto di misurazioni sporadiche di concentrazioni plasmatiche dell'alcaloide nell'arco temporale massimo di due ore dopo un utilizzo singolo o comunque limitato del dispositivo elettronico.

Le prime sperimentazioni cliniche controllate sulla cinetica sono pubblicate nel 2010 da parte del gruppo di Eissenberg *et al.* (38, 39). Si tratta di due studi clinici su 16 (di cui 5 donne) e 32 (di cui 13 donne) fumatori rispettivamente, che per la prima volta provavano ad utilizzare in modo standardizzato (10 aspirazioni con 30 secondi di intervallo fra due aspirazioni successive) ad libitum sigarette elettroniche con un contenuto non trascurabile di nicotina (cartucce da 18 o 16 mg nicotina). In entrambi gli esperimenti non si osservava un aumento significativo della concentrazione plasmatica basale della nicotina. Infatti da un valore medio plasmatico di circa 2 ng/mL, l'incremento massimo osservato durante i primi 45 minuti di fumo ad libitum del dispositivo elettronico era soltanto di circa 1 ng/mL.

Alle stesse conclusioni, sempre nel 2010, era giunto il gruppo di ricerca di Bullen *et al.* (26). Anche in questo caso, l'esperimento prevedeva l'uso di sigarette elettroniche con cartucce contenenti 16 mg di nicotina e veniva indicato ai fumatori di utilizzare il dispositivo elettronico nello stesso modo in cui avrebbero fumato le normali sigarette per cinque minuti. Nella media, l'incremento delle concentrazioni plasmatiche di nicotina nei primi 60 minuti dopo l'uso della sigaretta elettronica variava di 1,3 ng/mL con un range di concentrazioni da 0,0 a 2,6 ng/mL.

Nonostante il mancato incremento significativo di nicotina plasmatica, i fumatori dichiaravano una significativa efficacia nel ridurre il desiderio di fumare.

Alla luce del fatto che il singolo uso del dispositivo elettronico che riproduce il fumo di una sola sigaretta non portava ad una cinetica significativa della nicotina plasmatica, nel 2012 sempre il gruppo di ricerca di Eissenberg *et al.* (40) ha misurato la cinetica della nicotina plasmatica dopo 6 seguenti aspirazioni della sigaretta elettronica in modo standardizzato (10 aspirazioni con 30 secondi di intervallo fra due aspirazioni successive) da parte di 20 fumatori, di cui 9 donne. Soltanto dopo la quarta aspirazione, si osservava un incremento misurabile della nicotina plasmatica che alla fine delle 6 aspirazioni successive risultava essere di circa 5 ng/mL (da 2,2 ng/mL con deviazione standard =0,78 ng/mL a 7,4 ng/mL con deviazione standard =5,1 ng/mL).

Grazie a queste osservazioni del 2012 e alle precedenti del 2010, il gruppo di Eissenberg *et al.* ha ritenuto che l'incremento limitato della nicotina plasmatica negli esperimenti di uso della sigaretta elettronica fosse dovuto all'inesperienza nell'utilizzo di questo dispositivo da parte dei fumatori delle sigarette tradizionali. Per tanto nella più recente sperimentazione (41) sono stati arruolati ex fumatori di tabacco che nel processo di disassuefazione dell'abitudine tabagica utilizzavano il dispositivo elettronico da almeno sei mesi. Agli 8 ex-fumatori reclutati è stato permesso di utilizzare il proprio dispositivo che conteneva in 6 casi 18 mg/mL di nicotina, in un caso 24 mg/mL e nell'altro 9 mg/mL. In questo caso, la cinetica della nicotina plasmatica è stata misurata non soltanto dopo la prima aspirazione della sigaretta elettronica, ma anche nei 75 minuti successivi lasciando i fumatori liberi di usare ad libitum tale dispositivo. La nicotina plasmatica presentava un incremento medio di 8,3 ng/mL nei primi 5 minuti dopo la prima aspirazione e raggiungeva una concentrazione media massima di 16,3 ng/mL alla fine del periodo di fumo ad libitum.

Il fatto che l'esperienza nell'uso della sigaretta fosse determinante nell'assorbimento della nicotina e il conseguente incremento delle concentrazioni plasmatiche è confermato dal recente studio di Bullen *et al.* (42) in cui i 20 partecipanti avevano una esperienza di una sola settimana nell'uso di un dispositivo contenente da 10 a 16 mg/mL di nicotina. In questo caso, la nicotina plasmatica non si incrementava oltre i 3-4 ng/mL dopo aver fumato *ad libitum* per un'ora.

In ogni caso, in nessuna sperimentazione, l'incremento di nicotina plasmatica presenta valori simili a quelli che si osservano dopo il fumo delle normali sigarette.

Secondo quanto riportato da Benowitz nella sua dettagliata revisione sulla farmacocinetica della nicotina (5) i fumatori regolari presentano un range di concentrazioni plasmatiche di tale sostanza molto ampio sia allo *steady state* (10-37 ng/mL), sia al momento di picco (19-50 ng/mL). Similmente dopo il fumo di una singola sigaretta, l'incremento della concentrazione plasmatica di nicotina varia da 5 a 30 ng/mL, in funzione di come la sigaretta viene fumata, con valore medio di 10,9 ng/mL.

I risultati ottenuti in questi pochi studi non permettono delle conclusioni sul reale livello di assorbimento della nicotina dalla sigaretta elettronica e la sua successiva distribuzione nell'organismo e inoltre al momento non sono presenti studi che misurino l'accumulazione della nicotina plasmatica durante una intera giornata di utilizzo della sigaretta elettronica.

È inoltre importante ricordare che la nicotina non è certo un biomarcatore specifico e sensibile dell'esposizione ad essa stessa. Infatti, a causa della sua breve emivita, i livelli plasmatici di nicotina scendono rapidamente nei 20 minuti successivi al fumo di una singola sigaretta, generando una grande variabilità interindividuale di concentrazioni plasmatiche corrispondenti al fumo di uno stesso numero di sigarette, influenzata anche dal modo di fumare.

Per poter valutare il reale assorbimento di questo alcaloide nell'uso della sigaretta elettronica e poterlo associare ad una eventuale soppressione del *craving*, al potenziale di abuso e

dipendenza al dispositivo, sarebbe interessante studiare la farmacocinetica del biomarcatore più specifico e accurato della nicotina, la cotinina suo principale metabolita plasmatico.

Sigaretta elettronica: efficacia rispetto a quale obiettivo?

Di fronte ad un fenomeno così articolato emerge quindi la domanda sull'efficacia delle sigarette elettroniche.

A livello europeo viene sottolineato come in effetti non sia sufficiente parlare di efficacia delle e-cig o delle NRT (*Nicotine Replacement Therapies*) ma bisogna definire qual è l'obiettivo a lungo termine che si intende raggiungere o indagare. Infatti in letteratura troviamo sia lavori che confrontano l'efficacia delle e-cig e delle NRT prendendo come obiettivo a lungo termine lo smettere di fumare (*smoking cessation*) o lo smettere anche con l'assunzione di nicotina (*nicotine cessation*); generalmente gli studi sull'efficacia delle e-cig riportano solo il dato dei tassi di cessazione dal fumo mentre gli studi sull'efficacia delle NRT riportano misure combinate dei tassi di cessazione da fumo/nicotina (7).

Nel report del 2013, l'inglese *Action on Smoking and Health* (ASH) indica che il grado di efficacia dipende da quale effetto viene misurato e quindi da cosa intendiamo per efficacia. Dal punto di vista dei fumatori, la percezione dell'efficacia delle e-cig viene valutata su alcuni benefici riferiti dai fumatori stessi, derivanti dall'uso delle e-cig: il grado con il quale soddisfano il desiderio di fumare; l'aiuto a ridurre il numero di sigarette fumate; l'aiuto a smettere completamente; l'eliminazione dell'odore di fumo. L'efficacia deve anche essere valutata considerando che esiste un'ampia variabilità tra prodotti, e che ogni consumatore ha una propria personale modalità ed esperienza d'uso. Inoltre si sottolinea come in sanità pubblica, l'efficacia ricercata sia la cessazione dai consumi di tabacco e di nicotina (4).

I primi studi sull'efficacia delle e-cig sono stati condotti per lo più attraverso indagini online e dati provenienti da frequentatori di siti web. I risultati hanno mostrato un'alta proporzione di rispondenti che considerano le e-cig un accettabile sostituto delle sigarette convenzionali; gli autori sottolineano come non sia chiaro se le e-cig possano dare dipendenza dalla nicotina e stabilire comportamenti correlati al fumare analoghi a quelli da sigarette tradizionali (17).

Alcuni studi hanno riportato effetti derivanti dall'uso di e-cig sulla riduzione dell'astinenza in soggetti che non intendevano smettere di fumare (43).

Alcuni autori mettono in dubbio la possibilità di generalizzare i risultati degli studi di efficacia quando si considerano marchi diversi di e-cig (17), diversi sia per modelli, sia per etichettatura (12).

L'OMS non considera le e-cig come terapie "provate" di sostituzione della nicotina e quindi non le ritiene assimilabili ai prodotti NRT (2,14,32).

E-cig e cessazione dal consumo di tabacco e/o nicotina

La domanda per la cessazione e/o la riduzione del fumo di tabacco è molto sentita tra i fumatori e questo spiega in parte l'interesse suscitato dalla sigaretta elettronica.

La dipendenza dal fumo di tabacco è piuttosto difficile da vincere e solo il 5-20% dei fumatori riesce a smettere, qualsiasi sia l'approccio seguito (5).

In uno studio longitudinale prospettico multicentrico condotto in Italia con 41 centri antifumo del Servizio sanitario nazionale, distribuiti in 16 regioni, è emerso che i programmi terapeutici comportano tutti una riduzione della percentuale di fumatori: il tasso di cessazione

va dal 25% per i pazienti che hanno effettuato il solo colloquio motivazionale al 65,3% per coloro che hanno effettuato terapia sostitutiva nicotinicata associata a gruppo. Confrontando i programmi terapeutici con il colloquio motivazionale, il programma terapeutico con tassi di successo a 6 mesi più elevati risulta essere la terapia sostitutiva nicotinicata associata a terapia di gruppo (OR 5,4; IC 95% 2,5-12,0). Indipendentemente dalla tipologia, il completamento del programma terapeutico è un forte determinante del successo del programma stesso (OR 4,8; IC 95% 3,5-6,4) (44).

Una sintesi delle revisioni Cochrane ha evidenziato che sono disponibili trattamenti farmacologici e interventi psicologici di documentata efficacia per la cessazione del fumo (45).

Gli studi che hanno indagato l'uso delle e-cig come metodo per smettere di fumare sono ancora pochi. Secondo uno studio che ha avuto l'obiettivo di monitorare le richieste su Google tra gennaio 2008 e settembre 2010, l'interesse online per le sigarette elettroniche ha superato quello per i trattamenti sostitutivi a base di nicotina o altri prodotti a base di tabacco senza fumo (10).

In una indagine anonima condotta tramite Internet nel 2010 è stata determinata l'efficacia delle e-cig per smettere di fumare (46), definita come astinenza dai consumi di sigarette a sei mesi dal primo utilizzo di e-cig. I risultati mostrano che a 6 mesi il 31% dei rispondenti ha smesso l'uso di sigarette di tabacco e fra questi il 65,7% ha continuato ad usare e-cig con nicotina o sostituti nicotinici, mentre un terzo è libero dall'assunzione di ogni tipologia di nicotina, sebbene non venga specificato se sia stato mantenuto l'uso della e-cig senza nicotina. I risultati migliori di cessazione dal tabacco sono stati ottenuti dai rispondenti che hanno dichiarato un'alta frequenza d'uso della e-cig (maggiore di 20 volte al giorno).

In un trial clinico condotto con fumatori non intenzionati a smettere di fumare è stato rilevato che il 32,5% dei fumatori attraverso l'utilizzo della e-cig aveva ridotto di almeno il 50% il consumo di sigarette e a sei mesi il 22,5% dei soggetti aveva smesso di fumare, ma non emerge se vi fosse o meno uso di e-cig al momento della rilevazione a sei mesi (43). In un successivo studio osservazionale (47) condotto su 40 soggetti è stata osservata la riduzione e/o cessazione dal fumo in fumatori non intenzionati a smettere. A 24 mesi il 27,5% dei soggetti aveva diminuito il numero di sigarette fumate in media di circa 4 sigarette/die e il 12,5% aveva smesso di fumare. Si tratta di uno studio interessante su una popolazione di soggetti non intenzionati a smettere che tuttavia ha molti limiti sia per l'esiguo numero di soggetti, sia in quanto la riduzione del numero di sigarette fumate si accompagna all'uso prolungato di e-cig, con un conseguente uso duale di sigarette ed e-cig.

In uno studio pubblicato su *The Lancet* (42) sono stati presentati i risultati di un trial clinico randomizzato (*Randomized Clinical Trial*, RCT) in cui i fumatori intenzionati a smettere di fumare sono stati randomizzati in tre gruppi per l'utilizzo di e-cig con 16 mg di nicotina, NRT cerotto di 21 mg di nicotina e e-cig senza nicotina. A 6 mesi sono risultati astinenti il 7,3% dei partecipanti del gruppo e-cig nicotina, il 5,8% di partecipanti nel gruppo NRT cerotto e il 4,1% nel gruppo e-cig senza nicotina. Gli autori dell'RCT concludono che poiché si aspettavano una differenza tra e-cig e cerotto più alta a favore delle e-cig che invece non è stata rilevata (7,3%) l'RCT non ha la potenza statistica sufficiente per fare conclusioni circa la superiorità della e-cig rispetto al cerotto o alle e-cig senza nicotina. Questo studio ha suscitato molta attenzione nella comunità scientifica e insieme ai dati sono state sottolineate anche criticità dello studio (48). Un limite riguarda la scelta di un setting non convenzionale per la conduzione dello studio in cui viene valutata l'efficacia delle e-cig rispetto all'NRT cerotto: è possibile che i soggetti nel gruppo NRT cerotto siano stati meno attratti da un prodotto di fatto disponibile sul mercato da anni e che l'efficacia sia stata ridotta in quanto si tratta di un prodotto che per essere adeguatamente utilizzato necessita di un supporto, mentre maggiore curiosità e interesse sia

stato riservato alle e-cig con nicotina, un prodotto non disponibile alla vendita sul mercato della Nuova Zelanda, ad eccezione dell'importazione per uso personale o di ricerca.

In un successivo lavoro (49) Etter e Bullen hanno valutato attraverso una *Internet survey*, i cambiamenti comportamentali nell'uso di e-cig e tabacco dopo 12 mesi. Gli autori concludono che le e-cig possono contribuire alla prevenzione delle ricadute in ex fumatori e alla cessazione dal fumo di tabacco in fumatori correnti, avendo riscontrato che tra i fumatori e utilizzatori di e-cig al baseline, dopo un anno il 46% di questi aveva smesso di fumare tabacco e solo il 6% degli ex fumatori aveva ripreso a fumare. Dallo studio emerge anche che la maggior parte degli utilizzatori di e-cig al baseline, continuava ad utilizzarla ad un anno (89%). È importante tuttavia precisare che tali osservazioni provengono da uno studio condotto tramite internet dove i risultati, su un campione finale di ex fumatori piuttosto esiguo, sono del tipo "self report".

Inoltre il campione era per lo più composto da ex-fumatori che dichiaravano di utilizzare la e-cig come aiuto per rimanere astinenti e/o per smettere di fumare, arruolati attraverso forum on line sulla e-cig frequentati da individui con una opinione favorevole verso l'utilizzo delle sigarette elettroniche. L'alta percentuale di soggetti che dopo un anno continuava ad utilizzare la e-cig ci indica anche che questa popolazione è passata dall'essere fumatore ad essere "svapatore" a lungo termine con una assunzione di nicotina attraverso e-cig. Una proporzione di tali soggetti era inoltre un utilizzatore duale di tabacco e sigaretta elettronica. Non è chiaro dallo studio se tra gli utilizzatori di e-cig che compongono il campione ci sia anche una quota di nuovi consumatori che non erano mai stati fumatori.

Riflessioni conclusive

Dalla letteratura presa in considerazione emerge un panorama molto ampio di argomenti che attengono alle e-cig, e non si dispone di evidenze conclusive.

Molti studi hanno iniziato a mettere in evidenza nuove modalità di consumo, e come molti fumatori utilizzatori di e-cig, pur modificando i consumi di tabacco, rimangano fumatori. Nello studio di Bullen *et al.* (42) circa un terzo del gruppo e-cig nicotina riferisce un uso continuativo di e-cig a sei mesi: tali soggetti vengono definiti "long term e-cig users". Questa nuova tipologia di consumatori viene riscontrata anche in uno studio successivo (49).

Il policonsumo di più prodotti nicotinici e del tabacco è una modalità che si è manifestata con l'introduzione sul mercato di nuovi prodotti che dispensano nicotina, con l'interessamento soprattutto di giovani adulti (50).

L'uso duale combinato di prodotti del tabacco e nicotinici è di fatto una modalità che porta meno benefici rispetto a smettere di fumare completamente (24).

L'ultimo rapporto del NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) (51) è dedicato alle *policy* sulla riduzione del danno associato ad un comportamento: tra i prodotti testati per la riduzione del danno da fumo di tabacco per le persone che non vogliono o che non sono in grado di smettere, il NICE cita anche gli studi sulle e-cig.

L'ASH, in un aggiornamento di giugno 2013 sulle sigarette elettroniche, si dichiara favorevole alla guida del NICE sulla riduzione del danno, in cui viene dato parere favorevole all'uso di prodotti nicotinici autorizzati per sostituire, aiutare a smettere o a ridurre il fumo di sigaretta (4).

Molte domande restano ancora aperte per le quali sono necessari adeguati studi provenienti dalla ricerca indipendente sia in merito a sicurezza e tossicità delle e-cig, sia sull'impatto dell'uso nel tempo di tali dispositivi e sull'efficacia per smettere di fumare tabacco e di assumere nicotina.

Bibliografia

1. Weinberg MA, Segelnick SL. A profile of electronic cigarettes. *U.S. Pharmacist* 2011;36(7):37-41.
2. World Health Organization-Framework Convention on Tobacco Control. *Electronic nicotine delivery systems, including electronic cigarettes*. Seoul: WHO Convention Secretariat; 2012. (FCTC/COP5/13). Disponibile all'indirizzo: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop5/FCTC_COP5_13-en.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
3. Ayers JW, Ribisl KM, Brownstein JS. Tracking the rise in popularity of electronic nicotine delivery systems (electronic cigarettes) using search query surveillance. *Am J Prev Med* 2011;40(4):448-53.
4. Action on Smoking and Health. *ASH briefing: electronic cigarettes*. London: ASH; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_715.pdf; ultima consultazione 02/12/13.
5. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(192):29-60.
6. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011;106(11):2017-28.
7. Erbach G. Electronic cigarettes. *Library briefing of the European Parliament* 27/03/2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.europarl.europa.eu/eplibrary/Electronic-cigarettes.pdf>; ultima consultazione 20/05/13.
8. Choi K, Fabian L, Mottey N, Corbett A, Forster J. Young adults' favorable perceptions of snus, dissolvable tobacco products, and electronic cigarettes: findings from a focus group study. *Am J Public Health* 2012;102(11):2088-93.
9. Lee S, Kimm H, Yun JE, Jee SH. Public health challenges of electronic cigarettes in South Korea. *J Prev Med Public Health* 2011;44(6):235-41.
10. Ayers JW, Ribisl KM, Brownstein JS. Tracking the rise in popularity of electronic nicotine delivery systems (electronic cigarettes) using search query surveillance. *Am J Prev Med* 2011;40(4):448-53.
11. O'Connor RJ. Non-cigarette tobacco products: what have we learnt and where are we headed? *Tob Control* 2012;21(2):181-90.
12. Trtchounian A, Talbot P. Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? *Tob Control* 2011;20(1):47-52.
13. Brusaferrò S, Ricciardi W. La sigaretta elettronica e la sanità pubblica: una sfida per promuovere e tutelare la salute. *Medicina delle Dipendenze* 2013;11:41-8.
14. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. *Report on the scientific basis of tobacco product regulation*. Geneva: World Health Organization; 2010. (WHO Technical Report Series no. 955). Disponibile all'indirizzo: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241209557_eng.pdf; ultima consultazione 11/12/13.
15. Nardini S, Pacifici R. E-cigarettes, smokers and health policies. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013;79(1):6-7.
16. Pearson JL, Richardson A, Niaura RS, Vallone DM, Abrams DB. e-Cigarette awareness, use, and harm perceptions in US adults. *Am J Public Health* 2012;102(9):1758-66.
17. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an Internet survey. *Drug Alcohol Rev* 2013;32(2):133-40.
18. European Commission. *Attitudes of European toward tobacco*. Report. (Special Eurobarometer 385). Bruxelles: Directorate-General Health and Consumers; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_385_en.pdf; ultima consultazione 12/10/2012.

19. Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, Hyland A, Borland R, Yong HH, Cummings KM, McNeill A, Thrasher JF, Hammond D, Fong GT. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med* 2013;44(3):207-15.
20. Vickerman KA, Carpenter KM, Altman T, Nash CM, Zbikowski SM. Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. *Nicotine Tob Res* 2013;15(10):1787-91.
21. DOXA. *Il fumo in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità-DOXA; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/fumo/index.php?lang=1&id=318&tipo=18>; ultima consultazione 28/11/13.
22. Etter JF. Should electronic cigarettes be as freely available as tobacco? Yes. *BMJ* 2013;346:f3845.
23. Wagener TL, Siegel M, Borrelli B. Electronic cigarettes: achieving a balanced perspective. *Addiction* 2012;107(9):1545-8.
24. Chapman S. Should electronic cigarettes be as freely available as tobacco cigarettes? No. *BMJ* 2013;346:f3840.
25. Barbeau A, Burda J, Siegel M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addict Sci Clin Pract* 2013;8(1):5.
26. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomized cross-over trial. *Tob Control* 2010;19(2):98-103.
27. Clementi F. Nicotina: una sostanza dalle mille sfaccettature. *Medicina della Dipendenze* 2013;11;7-16.
28. Fagerström K, Eissenberg T. Dependence on tobacco and nicotine products: a case for product-specific assessment. *Nicotine Tob Res* 2012;14(11):1382-90.
29. Dar R, Rosen-Korakin N, Shapira O, Gottlieb Y, Frenk H. The craving to smoke in flight attendants: relations with smoking deprivation, anticipation of smoking, and actual smoking. *J Abnorm. Psychol* 2010; 119(1):248-53.
30. Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy* 2011;32(1):16-31.
31. Pistis M, Sgheddu C, Trattamenti farmacologici per la dipendenza da nicotina. *Medicina delle Dipendenze* 2013;11:31-37.
32. World Health Organization. *Report on the global tobacco epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco*. Geneva: WHO; 2011.
33. USDHHS (U.S. Department of Health and Human Services). *The health consequences of smoking: nicotine addiction: a report of the surgeon general*. Rockville, MD: Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health; 1988. (DHHS publication no. (CDC) 88-8406). Disponibile all'indirizzo: <http://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/NNBBZD.pdf>; ultima consultazione 04/12/2013.
34. Benowitz NL, Jacob P, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;221(2):368-72.
35. Matsukura S, Sakamoto N, Seino Y, Tamada T, Matsuyama H, Muranaka H. Cotinine excretion and daily cigarette smoking in habituated smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25(5 pt 1):555-61.
36. Rosa M, Pacifici R, Altieri I, Pichini S, Ottaviani G, Zuccaro P. How the steady-state cotinine concentration in cigarette smokers is directly related to nicotine intake. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52(3):324-9.
37. European Commission. *Proposal for a directive of the European parliament and of the council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products*. Bruxelles:

- European Commission; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/com_2012_788_en.pdf; ultima consultazione 20/05/2013.
38. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control* 2010;19(1):87-8.
 39. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(8):1945-53.
 40. Vansickel AR, Weaver MF, Eissenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. *Addiction* 2012;107(8):1493-500.
 41. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013;15(1):267-70.
 42. 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(9905):1629-37.
 43. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health* 2011;11:786.
 44. Belleudi V, Bargagli AM, Davoli M, Di Pucchio A, Pacifici R, Pizzi E, Zuccaro P, Perucci CA; Gruppo di Studio dei Servizi Territoriali per la Cessazione dal Fumo. Characteristics and effectiveness of smoking cessation programs in Italy. Results of a multicentric longitudinal study. *Epidemiol Prev* 2007;31(2-3):148-57.
 45. Amato L, Mitrova Z, Davoli M, Zuccaro P, Pichini S, Solimini R, Pacifici R. *Sintesi delle revisioni sistematiche Cochrane sulla efficacia degli interventi di cessazione e prevenzione del fumo di tabacco*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011.
 46. Siegel MB, Tanwar KL, Wood KS. Electronic cigarettes as a smoking-cessation: tool results from an online survey. *Am J Prev Med* 2011;40(4):472-5.
 47. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, Campagna D, Russo C, Alamo A, Amaradio M, Fisichella A. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med* 2013.
 48. Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Lancet* 2013;382(9905):1614-6.
 49. Etter JF, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav* 2014;39(2):491-4.
 50. Rath JM, Rubenstein RA, Curry LE, Shank SE, Cartwright JC. Cigarette litter: smokers' attitudes and behaviors. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(6):2189-203.
 51. National Institute for Health and Care Excellence. *Tobacco: harm-reduction approaches to smoking*. London: NICE; 2013. (Public Health Guidance 45). Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14178/63996/63996.pdf>; ultima consultazione 02 /12/13.

VALUTAZIONE DEL PERICOLO CONNESSO ALL'USO DELLE MISCELE UTILIZZATE COME LIQUIDI DI RICARICA PER LE SIGARETTE ELETTRONICHE

Paola Di Prospero Fanghella, Leonello Attias, Paolo Izzo, Maria Alessandra Nania,
Sonia D'Ilio, Domenico Spagnolo, Rosa Draisci
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

La miscela liquida che è sottoposta a vaporizzazione all'interno della sigaretta elettronica (o e-cig, *electronic cigarette*) può essere acquistata pronta per l'uso oppure approntata dal consumatore acquistando separatamente i componenti desiderati.

In generale la miscela è costituita da una sostanza di base insapore e inodore in grado di vaporizzare e da sostanze con caratteristiche aromatiche generalmente gradite ai fumatori, spesso caratteristiche di alimenti particolari e infine, se desiderata, dalla nicotina in concentrazioni variabili.

La miscela base di partenza contiene generalmente acqua, glicole propilenico e glicerolo. Ad essa sono aggiunti gli aromi che imitano l'odore del tabacco. Si stima che le sostanze aromatiche presenti nel fumo del tabacco siano nell'ordine delle migliaia, ma che quelle principali si possano ricondurre a una cinquantina delle quali poco più di una decina sono selezionate per conferire al vapore della sigaretta elettronica l'aroma desiderato.

La nicotina, qualora aggiunta, è dosata a partire da soluzioni a varia concentrazione allo scopo di ottenere la concentrazione finale voluta.

I liquidi di ricarica in commercio contengono nicotina in genere in concentrazioni da 0% a 3,6% e anche fino a 4,8%.

Effetti tossici della nicotina

La nicotina (3-(1-metilpirrolidin-2-il)piridina) aumenta l'attività motoria negli animali da laboratorio sottoposti a sperimentazione (1-4), e induce comportamenti già osservati a seguito di assunzione di altre sostanze che provocano dipendenza (2, 3, 5-7). Quando la somministrazione è sospesa si verifica dipendenza e i relativi sintomi scompaiono quando viene ripresa (8, 9).

La nicotina è una molto tossica per ingestione e per contatto con la pelle. La dose letale, DL50, per via orale nel ratto, è pari a 50-60 mg/kg, e nel topo è pari a 3 mg/kg (10) e quella per via cutanea nel coniglio è pari a 50 mg/kg (11).

Dosi elevate di nicotina provocano nausea e vomito fino ad essere letali per l'uomo (adulto) in quantità assunte pari a 40-60 mg. Dosi pari a circa 1-4 mg possono provocare effetti tossici in alcuni individui e dosi più basse possono provocare comunque malessere. Quando la nicotina è assunta ripetutamente in piccole quantità, si sviluppano tolleranza e dipendenza correlate alla richiesta dell'organismo di mantenere alti i livelli di dopamina che agisce sul sistema nervoso producendo sensazioni piacevoli, ma anche aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. La nicotina è un agonista dei recettori nicotinici: a basse concentrazioni aumenta

l'attività dei neurorecettori dell'acetilcolina, un neurotrasmettitore responsabile della trasmissione nervosa nel sistema nervoso centrale e periferico, mentre ad alte concentrazioni blocca i neurorecettori nicotinici con conseguenti effetti tossici.

Presenza di altre sostanze potenzialmente pericolose e relativi effetti

Le sostanze presenti nei liquidi di ricarica sono generalmente utilizzate come additivi alimentari per i quali la via di esposizione prevista è principalmente la via orale.

Tra queste il *glicerolo*, di per sé non pericoloso, potrebbe rappresentare un pericolo a causa della temperatura raggiunta all'interno dell'atomizzatore. Alcune fonti (12-14) riportano che a temperatura di circa 290°C il glicerolo dà luogo a decomposizione termica e forma acroleina (CAS 107-02-8), sostanza nota per le sue caratteristiche di corrosività e di elevata tossicità acuta per le vie orale, cutanea e inalatoria.

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha classificato il *glicole propilenico* (CAS 57-556) tra gli additivi "generalmente riconosciuti sicuri" per l'uso nei prodotti alimentari. La sostanza presenta bassa tossicità per la salute umana, è rapidamente escreta invariata o biotrasformata attraverso una semplice coniugazione (15).

Tra le sostanze potenzialmente pericolose che possono essere presenti nei liquidi di ricarica è stata rilevata in alcuni casi l'*acetaldeide* (N. CAS 75-07-0), sostanza usata per le sue proprietà organolettiche, che non è espressamente vietata negli alimenti. Tale sostanza risulta classificata in Tabella 3.1 dell'allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008 (16) nel seguente modo:

- Flam. Liq. 1 H224 Liquido e vapori altamente infiammabili
- Carc. 2 H351 Sospettato di provocare il cancro
- Eye Irrit. 2 H319 Provoca grave irritazione oculare
- STOT SE 3 H335 Può irritare le vie respiratorie

In generale le concentrazioni sono inferiori a 0,1%, ma qualora l'acetaldeide risultasse presente in concentrazioni superiori a 1%, ne conseguirebbe la classificazione della miscela come cancerogena di categoria 2: "possibilità di effetti cancerogeni, ma con prove insufficienti a supportare la classificazione rispettivamente come cancerogeno di classe 1 A oppure 1 B accertato nell'uomo o nell'animale da laboratorio".

In alcuni casi sono state riscontrate anche tracce di benzene in concentrazione generalmente inferiori al limite di 0,1% previsto dalla restrizione dell'allegato XVII del Regolamento (CE) n. 1907/2006 (Regolamento REACH, *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) che ne vieta l'immissione sul mercato in miscele per la vendita al pubblico.

Classificazione ed etichettatura di pericolo delle miscele contenenti nicotina

Le miscele contenenti nicotina rientrano nel campo di applicazione del DL.vo n. 65/2003 (17) e s.m.i. che recepisce la Direttiva 99/45/CE (18) relativa alla classificazione imballaggio ed etichettatura dei preparati pericolosi e nel campo di applicazione del Regolamento (CE) 1272/2008 relativo alla classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele pericolose (*Classification, Labelling, Packaging, CLP*).

È in essere un regime transitorio che permette di anticipare l'applicazione del Regolamento CLP che si applicherà in tutte le sue parti solo a partire dal 1° giugno 2015. Tale regolamento, infatti, è attualmente obbligatorio solo per la classificazione ed etichettatura delle sostanze.

Il responsabile dell'immissione in commercio di una miscela può classificare secondo il Regolamento CLP, e di conseguenza anticiparne l'applicazione etichettando in conformità ad esso anche prima del 1° giugno 2015.

La classificazione della miscela è in relazione alle sostanze in essa contenute e in particolare alla nicotina (CAS 54-11-5), classificata ufficialmente in Unione Europea e presente nell'allegato VI del Regolamento CLP nelle Tabelle 3.1 e 3.2.

In Tabella 3.2 secondo i criteri della Direttiva 67/548/CE (19) è riportata come:

- T+;R27 (molto tossico a contatto con la pelle), TR25 (tossico in caso di ingestione);
- N; R51-53 (tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico);

Di conseguenza le miscele contenenti nicotina si classificano e si etichettano in base a alla normativa cogente secondo lo schema seguente:

- $\text{Conc} \geq 25\%$: T+;R27 (molto tossico a contatto con la pelle)
T;R25 (tossico in caso di ingestione)
N;R51-53 (tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico)
- $7\% \leq \text{Conc} < 25\%$: T+;R27 (molto tossico a contatto con la pelle) T;R22 (nocivo in caso di ingestione)
R52-53 (nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico)
- $3\% \leq \text{Conc} < 7\%$: T;R24 (tossico a contatto con la pelle) T;R22 (nocivo in caso di ingestione)
R52-53 (nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico)
- $2,5\% \leq \text{Conc} < 3\%$: T;R24 (tossico a contatto con la pelle) R52-53 (nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico)
- $1\% \leq \text{Conc} < 2,5\%$: T;R24 (tossico a contatto con la pelle)
- $0,1\% \leq \text{Conc} < 1\%$: Xn;R21 (nocivo a contatto con la pelle)
- $\text{Conc} < 0,1\%$: Non classificata come pericolosa

In Tabella 3.1, relativa alla classificazione secondo i criteri del CLP, è riportata come:

- Acute Tox. 1 H310: Letale a contatto con la pelle
- Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito (*)
- Aquatic Chronic 2 H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata

L'asterisco (*) indica la classificazione minima da applicare in assenza di dati specifici, ma se si dispone di dati che portano ad una classificazione più severa, quest'ultima dovrà essere applicata. La conversione dalla classificazione preesistente secondo i criteri della Direttiva 67/548/CEE (Tabella 3.2) è stata, infatti, effettuata all'atto della emissione del Regolamento CLP utilizzando le tabelle di conversione dell'allegato VII del CLP e non rivalutando la classificazione della sostanza applicando i nuovi criteri del Regolamento CLP. A tale proposito il Regolamento CLP riporta:

“1.2.1. Classificazione minima

Per alcune classi di pericolo, compresa la tossicità acuta e STOT — esposizione ripetuta, la classificazione secondo i criteri enunciati nella direttiva 67/548/CEE non corrisponde direttamente alla classificazione in una classe e categoria di pericolo secondo il presente regolamento. In questi casi la classificazione figurante nel presente allegato è da considerarsi una classificazione minima e si applica se non si dà nessuna delle seguenti condizioni:

— il fabbricante o l’importatore ha accesso a dati o altre informazioni di cui alla parte 1 dell’allegato I che giustificano una classificazione in una categoria di maggiore gravità rispetto alla classificazione minima. Deve allora essere applicata la classificazione nella categoria di maggiore gravità”

Di conseguenza laddove i valori della DL50 cutanea ratto (50 mg/kg) e orale ratto (50 mg/kg) comportavano la classificazione, secondo i criteri della Direttiva 67/548/CEE, come T+ R27 (molto tossico a contatto con la pelle) ed R25 (tossico in caso di ingestione), gli stessi valori comporterebbero la classificazione della sostanza secondo i criteri del Regolamento CLP come: Acute Tox.1 H310: Letale a contatto con la pelle e Acute Tox.2 H300: Letale se ingerito; quest’ultima non corrispondente alla classificazione minima riportata in Tabella 3.1 come Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito (*).

È opportuna inoltre una ulteriore considerazione: per la valutazione della tossicità acuta per via orale o per inalazione la specie animale raccomandata è il ratto. Quando sono disponibili dati sperimentali sulla tossicità acuta riferiti a più specie animali, per la scelta del valore DL50 più appropriato, tra i risultati di prove valide e correttamente eseguite, si ricorre al giudizio scientifico e, in generale, la classificazione è basata sull’ATE (*Acute Toxicity Estimates*) più basso, cioè più restrittivo (come riportato dalla guida ECHA (*European Chemical Agency*) all’applicazione dei criteri di classificazione secondo il Regolamento CLP pag. 197-198, paragrafo 3.1.2.3.2).

Nel caso in oggetto è disponibile un valore di DL50 acuta orale topo pari a 3 mg/kg (10) che porta a classificare la nicotina come Acute Tox. 1 H300: Letale se ingerito.

In generale per classificare una miscela in relazione al pericolo di tossicità acuta si procede per tappe successive, in funzione delle informazioni disponibili per la miscela stessa e per i suoi componenti. La procedura da seguire è descritta dal diagramma della Figura 3.1.1 (Fasi della procedura di classificazione delle miscele classificate per la tossicità acuta) dell’allegato 1 del CLP.

Nel caso in cui non fossero disponibili dati sperimentali relativi alla miscela stessa e dati su miscele simili (sottoposte a sperimentazione) sufficienti per stimare la classificazione, si ricorre al metodo di calcolo.

Tale metodo di calcolo per la classificazione delle miscele secondo CLP prevede l’applicazione della formula:

$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum \frac{C_i}{ATE_i}$$

dove: ATE_{mix} è la stima della tossicità acuta della miscela;
ATE_i è quella del componente iesimo.

L’ATE coincide con la DL50 quando si dispone del dato sperimentale, altrimenti si ricava dalla Tabella 3.1.2 (conversione da intervalli di valori sperimentali di tossicità acuta (o da categorie di pericolo per la tossicità acuta) a stime puntuali della tossicità acuta ai fini della classificazione per le diverse vie di esposizione).

Quindi si può risalire all’ATE conoscendo la classificazione secondo CLP della sostanza presente in miscela.

Poiché per la nicotina è nota la DL50 topo pari a 3 mg/kg, l'applicazione della formula diventa per la tossicità acuta orale:

Acute Tox. 4 H302: Nocivo se ingerito a partire da 0,15% usando ($100/2000 = C/3$);

Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito a partire da 1% usando ($100/300 = C/3$);

Acute Tox. 2 H300: Letale se ingerito a partire da 6% usando ($100/50 = C/3$);

Acute Tox. 1 H 300: Letale se ingerito a partire da 60% usando ($100/5 = C/3$).

Per la tossicità acuta cutanea (DL50 ratto: 50 mg/kg) coerente con la classificazione Acute Tox. 1 cutanea la miscela contenente nicotina si classifica come:

Acute Tox. 4 H312: Nocivo a contatto con la pelle a partire da 2,5% usando ($100/2000 = C/50$)

Acute Tox. 3 H311: Tossico a contatto con la pelle a partire da 5% usando ($100/1000 = C/50$)

Acute Tox. 2 H310: Letale a contatto con la pelle a partire da 25% usando ($100/200 = C/50$)

Inoltre le miscele contenenti nicotina si classificano per l'ambiente come:

- Aquatic Chronic 2 H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata a partire da 25%
- Aquatic Chronic 3 H412: Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata a partire da 2,5%

La Tabella 1 riporta in modo schematico le classificazioni risultanti a seconda degli intervalli di concentrazione riferite ai criteri delle Direttive 67/548/CE e 99/45/CE e ai criteri del Regolamento 1272/2008 (CLP).

Alla luce di quanto esposto si può osservare che poiché i criteri per la classificazione delle sostanze secondo la Direttiva 67/548/CE e quelli secondo il Regolamento CLP differiscono si può giungere, a parità dei parametri (DL50) utilizzati, ad assegnare alle sostanze diverse classi/categorie di pericolo.

Le formule del CLP utilizzate per la classificazione delle miscele a partire dalle concentrazioni dei singoli componenti e della loro classificazione di pericolo sono diverse da quelle utilizzate a norma della Direttiva 99/45/CE per la classificazione dei preparati (DPP) e possono portare quindi a risultati diversi.











Si deve inoltre tenere presente che quanto descritto per la classificazione delle miscele di ricarica in base al contenuto di nicotina tiene conto solo della presenza di nicotina ed è applicabile a meno che non siano presenti nelle miscele altre sostanze pericolose, o impurezze, che contribuiscano alla classificazione finale della miscela, oppure a meno che il responsabile dell'immissione in commercio non disponga di dati derivanti da saggi effettuati direttamente sulla miscela.

Qualora le miscele contengano altre sostanze classificate o classificabili come pericolose, le miscele saranno classificate applicando il sistema di calcolo previsto dalla direttiva 1999/45/CE recepita in Italia con il DL.vo n. 65/2003 e s.m.i. oppure anticipando l'applicazione del Regolamento CLP e dovranno essere rispettati anche tutti gli altri requisiti rispettivamente del decreto o del regolamento citato relativi all'etichettatura e all'imballaggio delle miscele in oggetto.

A tale proposito si ricordano i requisiti relativi alla apposizione delle indicazioni/avvertenze tattili per i non vedenti e delle chiusure di sicurezza per i bambini.











Secondo il DL.vo n. 65/2003: "I recipienti di qualsiasi capacità contenenti preparati offerti o venduti al dettaglio ed etichettati come molto tossici, tossici, corrosivi, nocivi, estremamente infiammabili o facilmente infiammabili, devono recare un'indicazione di pericolo riconoscibile al tatto". Inoltre: "I recipienti di qualsiasi capacità contenenti preparati offerti o venduti al dettaglio e etichettati come molto tossici, tossici o corrosivi, devono essere muniti di chiusure di sicurezza per bambini".

Tabella 1. Classificazione di pericolo in base alla concentrazione di nicotina secondo i criteri delle Direttive 67/548/CE e 99/45/CE e i criteri del Regolamento (CE) 1272/2008

Direttiva 67/548/CEE e Direttiva 1999/45/CE		Regolamento (CE) 1272/2008	
Concentrazione di nicotina (%)	Classificazione (comprensiva di simboli e frasi R)	Concentrazione di nicotina (%)	Classificazione (comprensiva di pittogrammi e frasi H) usando DL 50 cutanea ratto 50 mg/kg e orale topo 3 mg/kg
100	T+; R27 (molto tossico a contatto con la pelle), T; R25 (tossico in caso di ingestione) N; R51-53: Tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico  T+  N	100	-Acute Tox. 1 H310: Letale a contatto con la pelle -Acute Tox. 1 H300: Letale se ingerito -Aquatic Chronic 2 H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata   Pericolo
		60≤Conc<100	-Acute Tox. 2 H310: Letale a contatto con la pelle -Acute Tox. 1 H300: Letale se ingerito -Aquatic Chronic 2 H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata   Pericolo
Conc ≥ 25	T+; R27 (molto tossico a contatto con la pelle), T; R25 (tossico in caso di ingestione) N; R51-53: Tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico  T+  N	25≤Conc<60	-Acute Tox. 2 H310: Letale a contatto con la pelle -Acute Tox. 2 H300: Letale se ingerito -Aquatic Chronic 2 H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata   Pericolo

segue

continua

Direttiva 67/548/CEE e Direttiva 1999/45/CE		Regolamento (CE) 1272/2008	
7 ≤ Conc < 25	T+; R27 (molto tossico a contatto con la pelle); T; R22 (nocivo in caso di ingestione) R52-53: Nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico  T+	6 ≤ Conc < 25	- Acute Tox. 3 H311: Tossico a contatto con la pelle - Acute Tox. 2 H300: Letale se ingerito - Aquatic Chronic 3 H 412: Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata  Pericolo
3 ≤ Conc < 7	T; R24; (tossico a contatto con la pelle); R22 (nocivo in caso di ingestione) R52-53: Nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico  I	5 ≤ Conc < 6	- Acute Tox. 3 H311: Tossico a contatto con la pelle - Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito - Aquatic Chronic 3 H 412: Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata  Pericolo
2,5 ≤ Conc < 3	T; R24 (tossico a contatto con la pelle) R52-53: Nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico  I	2,5 ≤ Conc < 5	- Acute 4 H312: Nocivo a contatto con la pelle - Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito - Aquatic Chronic 3 H 412: Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata  Pericolo
1 ≤ Conc < 2,5	T; R24 (tossico a contatto con la pelle)  I	1 ≤ Conc < 2,5	- Acute Tox. 3 H301: Tossico se ingerito  Pericolo
0,1 ≤ Conc < 1	Xn; R21 (nocivo a contatto con la pelle)  Xn	0,15 ≤ Conc < 1	- Acute Tox. 4 H302: Nocivo se ingerito  Attenzione

Tali disposizioni sono riprese all'art. 33 del CLP per le chiusure di sicurezza da applicare a miscele fornite al pubblico e classificate per la tossicità acuta, categorie da 1 a 3, STOT SE (esposizione singola) categoria 1, STOT RE (esposizione ripetuta) categoria 1 o corrosione della pelle categoria 1 e per le avvertenze riconoscibili al tatto da applicare a sostanze o miscele sono fornite al pubblico e classificate come presentanti pericoli di tossicità acuta, corrosione della pelle, mutagenicità sulle cellule germinali categoria 2, cancerogenicità categoria 2, tossicità per la riproduzione categoria 2, sensibilizzazione delle vie respiratorie o STOT, categorie 1 e 2, come pericolose in caso di aspirazione o come gas, liquidi e solidi infiammabili categorie 1 e 2.

In generale una classificazione di pericolo e conseguente etichettatura più severa di quella richiesta in conformità alla norma vigente (Direttiva 67/548/CEE) oppure alla norma applicata volontariamente (Regolamento CLP) possono indurre confusione i consumatori e chi deve applicare le misure di sicurezza banalizzando il reale pericolo connesso all'uso di tali sostanze o miscele con la conseguente mancanza di armonizzazione dei prodotti immessi sul mercato: stesse miscele con classificazioni ed etichette diverse a seconda del fornitore.

Sulla base della normativa succitata il fabbricante/importatore è responsabile della corretta classificazione ed etichettatura delle ricariche sia sotto forma di "cartucce", sia come flaconi contenenti la miscela di sostanze sulla base della composizione quali/quantitativa.

Divieti e limitazioni d'uso vigenti applicabili alle sigarette elettroniche

La sigaretta elettronica è considerata un articolo e al momento non sono previsti procedimenti di tipo autorizzativo per questa tipologia di prodotti. La nicotina non è soggetta a divieti o limitazioni d'uso e, secondo i criteri del Regolamento REACH (21).

Inoltre la sigaretta elettronica, in base alla recente Proposta di Decisione del Parlamento Europeo dell'8 ottobre 2013, non deve essere considerato un medicinale e i prodotti dovrebbero avere concentrazioni non superiori a 30 mg/mL di nicotina, riportare avvertenze sanitarie, essere vietati ai minori di 18 anni e soggetti alle stesse restrizioni sulla pubblicità esistenti per i prodotti di tabacco (dal comunicato stampa del Parlamento Europeo in data 8/10/2013).

Va altresì notato che, nel testo approvato, si riscontra l'Emendamento 165, *Proposta di direttiva Considerando 33* che recita:

“Sul mercato dell'Unione sono in vendita prodotti contenenti nicotina, tra cui le sigarette elettroniche. Tuttavia, gli Stati membri hanno adottato diversi approcci normativi per rispondere alle preoccupazioni per la salute e la sicurezza suscitate da tali prodotti. Sono necessarie norme armonizzate ed è pertanto opportuno che tutti i prodotti contenenti nicotina siano disciplinati dalla presente direttiva come prodotti correlati al tabacco. Data la capacità dei prodotti contenenti nicotina di contribuire alla disassuefazione dal fumo, gli Stati membri dovrebbero garantirne la disponibilità almeno nella stessa misura dei prodotti del tabacco”.

A livello nazionale con Ordinanza del Ministro della Salute, 4 agosto 2011 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 232 del 5 ottobre 2011) è stato disposto il divieto di vendita a soggetti minori di anni 16 di sigarette elettroniche contenenti nicotina. Il 28 settembre 2012 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale*, n. 248 del 23 ottobre 2012) il divieto è stato prorogato il divieto di fumo per i minori di anni 18 e con l'ordinanza del Ministero della Salute del 2 aprile 2013 efficace sino al 31 ottobre 2013 (*Gazzetta Ufficiale* n. 100 del 30 aprile 2013), le sigarette elettroniche contenenti nicotina sono state soggette al divieto di acquisto da parte dei minori di anni 18, assimilandole alle sigarette convenzionali. Tale divieto è stato confermato e prorogato

per mesi 12 dall'Ordinanza del 26 giugno 2013 del Ministero della Salute (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 176 del 29 luglio 2013).

Con il Decreto-legge n.76/2013 (IVA-Lavoro) approvato dal parlamento in data 8 agosto 2013, le sigarette elettroniche sono state equiparate ai tabacchi lavorati, con conseguente divieto di utilizzo nei luoghi pubblici, ed è stata imposta loro una tassa di consumo del 58,5% che dovrebbe partire dal 1° gennaio 2014.

In virtù dell'emendamento 4.25 al Decreto Istruzione (Decreto-legge 12 settembre 2013, n. 104 "Misure urgenti in materia di istruzione, università e ricerca" (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 214 del 12 settembre 2013) è stata stralciata l'ultima parte del comma 10-bis dell'articolo 51 della legge Sirchia (introdotto appunto con il succitato Decreto-legge IVA-Lavoro) e quindi di fatto viene reso possibile utilizzare l'e-cig in uffici, ristoranti, cinema, mezzi pubblici e bar mentre permane il divieto d'uso negli edifici scolastici.

Non è stata ancora emessa (dicembre 2013) alcuna normativa nazionale ed europea in relazione a sostanze consentite e/o a sostanze vietate con i relativi limiti nei liquidi di ricarica.

La possibile presenza di sostanze indesiderate, quali residui dovuti all'estrazione degli aromi dal tabacco e/o impurezze delle sostanze usate per la miscela base o della nicotina evidenzia la necessità di individuare quelle più probabili al fine di vietarne o consentirne l'uso, se necessario adottando limiti specifici, regolamentando di conseguenza la produzione e l'importazione dei liquidi di ricarica.

Bibliografia

1. Corrigan WA, Coen KM. Nicotine maintains robust self-administration in rats on a limited-access schedule. *Psychopharmacology* 1989;99:473-8.
2. Stolerman IP, Shoaib M. The neurobiology of tobacco addiction. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12(12):467-73.
3. Corrigan WA. Nicotine self-administration in animals as a dependence model. *Nicotine Tob Res* 1999;1(1):11-20.
4. Karan L, Dani JA, Benowitz N. The pharmacology of nicotine and tobacco. In: Graham AW, Schultz TK, Mayo-Smith MF, Ries RK, Wilford BB (Ed.). *Principles of addiction medicine*. Chevy Chase, Maryland, USA: American Society of Addiction Medicine; 2003. p. 225-48.
5. Clarke PB. Nicotinic receptor blockade therapy and smoking cessation. *Br J Addict* 1991;86(5):501-5.
6. Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996;16(5):905-8.
7. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(14):5274-8.
8. Stolerman IP, Jarvis MJ. The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology* 1995;117(1):2-10. discussion 14-20.
9. Salas R, Pieri F, De Biasi M. Decreased signs of nicotine withdrawal in mice null for the beta4 nicotinic acetylcholine receptor subunit. *J Neurosci* 2004;24(45):10035-9.
10. US Environmental Protection Agency. *Reregistration Eligibility Decision for nicotine. List B Case No. 2460*. Washington, D.C.: US EPA 2008. (OPP-2005-0231). Disponibile all'indirizzo: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/nicotine_red.pdf; ultima consultazione 19/12/13.
11. Krieger R (Ed.). *Handbook of pesticide toxicology. 2nd ed*. San Diego, California: Academic Press; 2001. Disponibile all'indirizzo: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/nicotine_red.pdf; ultima consultazione 19/12/13.

12. O'Neil MJ (Ed.). *The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 14th ed. New Jersey: Merck; 2006.
13. Pohanish RP. *Sittig's handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens*. 6th ed. Oxford, UK: Elsevier Inc; 2012.
14. US Environmental Protection Agency. *Crude glycerol combustion*. Washington, DC: EPA; 2013.
15. National Institute for Occupational Safety and Health. *Health hazard evaluation Report No. 98-0111*. Cincinnati, Ohio: NIOSH; 1998. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/1998-0111-2731.pdf>; ultima consultazione 19/12/13.
16. Unione Europea. Regolamento (CE) N. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L.353, 31/12/2008.
17. Italia. Decreto legislativo 14 marzo 2003, n.65. Attuazione delle direttive 1999/45/CE e 2001/60/CE relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale* n. 87 - *Supplemento Ordinario* n. 61, 14/4/2003.
18. Unione Europea. Direttiva 1999/45/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 maggio 1999 concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* n. L 200, 30/7/1999.
19. Italia. Direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale* n. 196, 16/8/1967.
20. Unione Europea. Regolamento N.1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 18 dicembre 2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*. n. L.136, 29/5/2007.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO ASSOCIATO ALL'ESPOSIZIONE ATTIVA E PASSIVA A NICOTINA E A BENZENE RILASCIATI MEDIANTE L'UTILIZZO DI SIGARETTE ELETTRONICHE

Leonello Attias, Paola Di Prospero Fanghella, Domenico Spagnolo, Rosa Draisci
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

In tempi recenti sono stati immessi in commercio vari tipi di sigaretta elettronica (o e-cig, *electronic cigarette*), pensata per imitare la sigaretta convenzionale evitando gli effetti dannosi dovuti alla combustione del tabacco. La sigaretta elettronica, o ENDS (*Electronic Nicotine Delivery System*), infatti è costituita da un oggetto che contiene un "atomizzatore", una batteria, una cartuccia e un filtro.

A seguito dell'inalazione il flusso d'aria attiva una batteria e a ricaduta l'atomizzatore che vaporizza per riscaldamento la soluzione liquida contenuta nella cartuccia. Si possono utilizzare miscele contenenti nicotina a differenti concentrazioni oppure prive di nicotina.

La sigaretta può essere ricaricata sia sostituendo la cartuccia esaurita con una cartuccia nuova oppure ricaricando manualmente la cartuccia con il liquido per sigaretta elettronica, oppure utilizzando un serbatoio denominato "tank" ricaricabile.

Il liquido (miscela di sostanze) da vaporizzare è in genere costituito da glicerina, glicole propilenico, aromi (mentolo, vaniglia, liquirizia, caramello, svariati tipi di frutta, ecc.) e acqua e può eventualmente contenere nicotina a varie concentrazioni. Si può acquistare il liquido premiscelato oppure si possono acquistare separatamente i componenti base (glicole propilenico, glicerolo, soluzione contenente nicotina e aromi) e formare la miscela alle concentrazioni volute in base alle proprie esigenze.

Le sigarette elettroniche sono molto pubblicizzate, anche attraverso Internet, e in alcuni casi sono pubblicizzate come ausilio per smettere di fumare, poiché è possibile scalare nel tempo la quantità di nicotina che viene assunta, con la riduzione dell'astinenza da nicotina. A tale proposito sono in essere *trial* specifici (1) per effettuare una comparazione della sigaretta elettronica con altri strumenti di somministrazione della nicotina (2). Questa funzione non è stata ancora dimostrata scientificamente come è stato anche rilevato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel novembre del 2010.

È stato inoltre rivendicato l'uso delle sigarette elettroniche anche come metodo per ridurre i danni derivanti da fumo di seconda mano (fumo passivo), poiché ritenute emettere solo vapore e non sostanze prodotte dalla combustione. Per questo aspetto sono stati pubblicati studi che invece indicano un significativo rilascio di nicotina e particolato (3).

Le sigarette elettroniche sollevano preoccupazioni per la salute pubblica per una serie di motivazioni, tra le quali l'iniziazione al fumo di sigarette convenzionali a base di tabacco e di potenziale dipendenza della nicotina nei giovani (4-6).

Nicotina: valutazione del rischio per l'esposizione attiva

Stima dell'esposizione attiva a nicotina

Considerando le informazioni disponibili sui prodotti in commercio, è stata eseguita una stima dell'esposizione. Sono stati valutati gli scenari di esposizione relativi alle diverse concentrazioni di nicotina presenti nel liquido di ricarica e sono stati calcolati i livelli di esposizione per le diverse tipologie di utilizzatori (moderati, medi e forti), sia nel caso dell'adulto di 60 kg, sia dell'adolescente di 40 kg.

Ai fini della stima dell'esposizione sono state quindi considerate le informazioni disponibili sui manuali presenti nella confezione dell'articolo.

Ogni ricarica può contenere fino a 1 grammo di liquido da vaporizzare che può essere utilizzato fino a un numero di 400-500 aspirazioni. Considerando un contenuto di nicotina variabile, sulla base delle informazioni disponibili sui foglietti illustrativi presenti nella confezione dei dispositivi disponibili (Tabella 1), l'esposizione viene calcolata mediante il seguente algoritmo:

$$D = \frac{Ql \cdot Fn \cdot 1000 \cdot Fr \cdot Fa \cdot naE \cdot Freq}{naT \cdot BW}$$

Tabella 1. Determinanti dell'esposizione umana alla nicotina presente nei prodotti in commercio

Parametro	Simbolo	Quantità
Esposizione giornaliera (mg/kg/d)	D	
Quantità di liquido (g)	Ql	1
Aspirazioni totali (n.)	naT	400
Frazione nicotina	Fn	range 0,0009-0,036
Frazione respirata	Fr	0,5
Frazione assorbita	Fa	0,75
Aspirazioni per evento	naE	15
Eventi al giorno	Freq	5, 10, 20 (fumatori moderati, medi e forti)
Peso corporeo (kg)	BW	60 (adulto); 40 (adolescente)

Nella Tabella 2 vengono riportate le dosi calcolate per adulti e adolescenti con differenti livelli di consumo e per differenti concentrazioni di nicotina nel liquido delle sigarette elettroniche.

Tabella 2. Dosi sistemiche (mg/kg/d) di nicotina calcolate in base alla tipologia di utilizzatore, al numero di eventi e alla concentrazione nei liquidi di ricarica delle sigarette elettroniche

Concentrazione di nicotina	Utilizzatore moderato		Utilizzatore medio		Utilizzatore forte	
	n. eventi giorno		n. eventi giorno		n. eventi giorno	
	5		10		20	
	adulto	adolescente	adulto	adolescente	adulto	adolescente
0,09%	0,0011	0,0016	0,0021	0,0032	0,0042	0,0063
0,60%	0,0070	0,0105	0,0141	0,0211	0,0281	0,0422
1,20%	0,0141	0,0211	0,0281	0,0422	0,0563	0,0844
2,40%	0,0281	0,0422	0,0563	0,0844	0,1125	0,1688
3,60%	0,0422	0,0633	0,0844	0,1266	0,1688	0,2531

Considerando che, nelle confezioni attualmente a disposizione, la quantità massima di liquido presente in una ricarica è pari a 1g e che tale quantità viene considerata utile per circa 400 aspirazioni, si calcola che per ogni aspirazione vengano inalati 0,0025 g di liquido vaporizzato che diventano 0,0125 g assumendo una frazione respirata pari a 0,5.

Pertanto considerando un fattore di assorbimento specifico per la nicotina per via inalatoria di 0,75 e l'utilizzo da parte di un forte consumatore con 20 eventi espositivi al giorno (paragonabili a 20 sigarette ordinarie) con 15 aspirazioni per evento, con un contenuto di nicotina nel liquido di ricarica pari ad esempio allo 0,6%, si calcola una dose sistemica pari a 0,028 mg/kg/d per un adulto di 60 kg e pari a 0,042 per un adolescente di 40 kg. Considerando invece solo 5 eventi espositivi al giorno (fumatore moderato o leggero) tale valore risulta pari a 0,007 mg/kg/d per un adulto di 60 kg e pari a 0,0105 per un adolescente di 40 kg.

Derivazione dei livelli di non effetto per l'uomo e caratterizzazione del rischio

L'EFSA (*European Food Safety Authority*, Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) (1) calcola un ADI (*Acceptable Daily Intake*, dose giornaliera accettabile) di 0,0008 mg/kg/d a partire da un LOAEL (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) di 0,0035 mg/kg per effetti farmacologici dopo somministrazione endovena applicando un fattore di incertezza 10 e un fattore di correzione di 0,44 per l'estrapolazione dalla via endovenosa alla via orale.

Per la derivazione del livello di non effetto per l'uomo a livello sistemico (*Derived No Effect Level*, DNEL), nella presente valutazione, si applica al LOAEL di 0,0035 mg/kg esclusivamente il fattore di correzione 10 per la variabilità intraspecifica calcolando pertanto un DNEL sistemico di 0,00035 mg/kg/d. I valori di esposizione calcolati (*vedi* Tabella 2) risultano sempre superiori al valore di riferimento relativo al DNEL di 0,00035 mg/kg/d.

Si evince di conseguenza che le sigarette elettroniche utilizzate con ricariche contenenti nicotina come nello scenario espositivo descritto, che ha considerato un range di concentrazione 0,09-3,6%, presentano potenziali livelli di assunzione di nicotina per i quali non si possono escludere effetti dannosi per la salute umana, in particolare per i consumatori in giovane età. Poiché gli effetti osservati consistono principalmente nell'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa si ritiene che le sigarette elettroniche possano costituire un rischio per le persone ipertese o affette da cardiopatie.

Nicotina: valutazione del rischio per l'esposizione passiva

Stima dell'esposizione passiva a nicotina in aria legata all'utilizzo di sigaretta elettronica in ambiente *indoor*

È stata inoltre condotta una valutazione preliminare dell'esposizione passiva a nicotina rilasciata in ambiente indoor a seguito dell'utilizzo di sigarette elettroniche.

Ai fini della valutazione della potenziale esposizione passiva di astanti in ambienti *indoor* in presenza di utilizzatori di sigarette elettroniche, sono stati considerati i seguenti scenari:

- *Scenario 1 (es. ufficio)*
n. 1 utilizzatore moderato in ambiente indoor di 20 m³ con concentrazione di nicotina pari allo 0,6% per una durata di 12 ore.

- *Scenario 2 (es. ufficio)*
n. 1 utilizzatore forte in ambiente indoor di 20 m³ con concentrazione di nicotina pari allo 0,6% per una durata di 12 ore.
- *Scenario (3 es. carrozza treno)*
n. 6 utilizzatori forti in ambiente indoor di 160 m³ con concentrazione di nicotina pari allo 3,6% per una durata di 3 ore.

Ai fini della stima dell'esposizione è stata presa in considerazione, sulla base delle informazioni attualmente disponibili, una quantità massima di liquido presente in una ricarica o di preparato (miscela) contenente nicotina, pari a 1 g e che tale quantità viene considerata dai fornitori/responsabili dell'immissione in commercio, utile per circa n. 400 aspirazioni, pertanto in coerenza con il modello elaborato per la valutazione dell'esposizione degli utilizzatori, è possibile calcolare per ogni aspirazione un'inalazione pari a 0,0025 g di liquido vaporizzato (1/400). Considerando ad esempio una concentrazione di nicotina nel liquido pari allo 0.6%, si calcola una quantità di 0.015 mg di nicotina per aspirazione. Assumendo una frazione respirata pari al 50%, il restante 50%, ovvero 0,0075 mg di nicotina vengono rilasciati in aria dall'utilizzatore di sigaretta. Moltiplicando questo valore per 15 aspirazioni si ottiene un valore di 0,1125 mg rilasciati in aria per evento.

L'andamento della concentrazione in aria viene calcolato tramite l'utilizzo del modello ConsExpo v. 4.0 *rilascio costante*, comunemente utilizzato per la valutazione dell'esposizione in ambito dell'Unione Europea (7). L'andamento della concentrazione in aria è legato al numero di eventi e al tasso di ventilazione del locale. Come valore di riferimento per quest'ultimo parametro è stato considerato il valore di 0,5 ricambi di aria per ora corrispondente al 50° percentile dei valori riportati nell'*Exposure Factor Handbook* dell'US EPA (8) in ambiente residenziale.

Per l'utilizzo del modello vengono quindi utilizzati i dati di input riportati in Tabella 3.

Tabella 3. Parametri di input per il modello ConsExpo v. 4.0 *rilascio costante* in diversi scenari

Parametro	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Volume locale (m ³)	20	20	160
Ricambi aria per ora	0,5	0,5	0,5
Quantità di prodotto rilasciata per evento (mg)	1,13 x 10 ⁻¹	1,13 x 10 ⁻¹	16,2*
Concentrazione sostanza (%)	100,0	100,0	100,0
Densità prodotto (g/cm ³)	1	1	1
Temperatura locale (°C)	25,0	25,0	25,0
Durata esposizione astanti (min)	720	720	180
Concentrazione nicotina (%)	0,6	0,6	3,6
Utilizzatori (n.)	1	1	4
Durata emissione (min)	10	10	180
Eventi (n.)	5	20	24
Aspirazioni per evento (n.)	15	15	15
Intervallo di tempo tra eventi (min)	120	36	1

* per lo scenario 3 la quantità di nicotina rilasciata si riferisce all'intera durata del periodo di riferimento (3 ore).

La concentrazione viene calcolata mediante il seguente algoritmo:

$$C_{air} = \frac{A_o \times W_f / t_r}{qV} \times (1 - e^{-qt_r}) \times e^{-q(t-t_r)}$$

exposure $t > t_r$

dove: C_{air} è la concentrazione della sostanza [g/m^3]
 t_r è il tempo di rilascio [s]
 A_o è la quantità di prodotto rilasciata [g]
 w_f è la frazione in peso [-]
 V è il volume indoor [m^3]
 Q è il tasso di ricambio dell'aria [1/s]

Sulla base del modello utilizzato, si calcolano le seguenti concentrazioni medie in aria per i diversi scenari:

- Scenario 1: 0,000253 mg/m^3 ;
- Scenario 2: 0,01594 mg/m^3 ;
- Scenario 3: 0,0325 mg/m^3 .

Gli Scenari di esposizione 1 e 2 si riferiscono all'impiego di sigarette elettroniche da parte di utilizzatori moderati e forti per un numero di eventi espositivi pari rispettivamente a 5 e 20 e considerando n. 15 aspirazioni per evento. Inoltre si assume una distribuzione uniforme degli eventi nell'arco di 12 ore con la durata di 10 minuti per ogni evento.

Pertanto nello Scenario 1 si considera una pausa di 120 minuti tra un evento espositivo e l'altro mentre nello Scenario 2 una pausa di 36 minuti. I due grafici relativi della Figura 1 descrivono l'andamento della concentrazione nell'arco delle 12 ore con i picchi corrispondenti alla fine dell'evento (di 15 aspirazioni). L'andamento discendente dopo ogni picco corrisponde alla pausa, tra un evento e l'altro, durante la quale la sostanza viene rimossa in funzione del ricambio di aria.

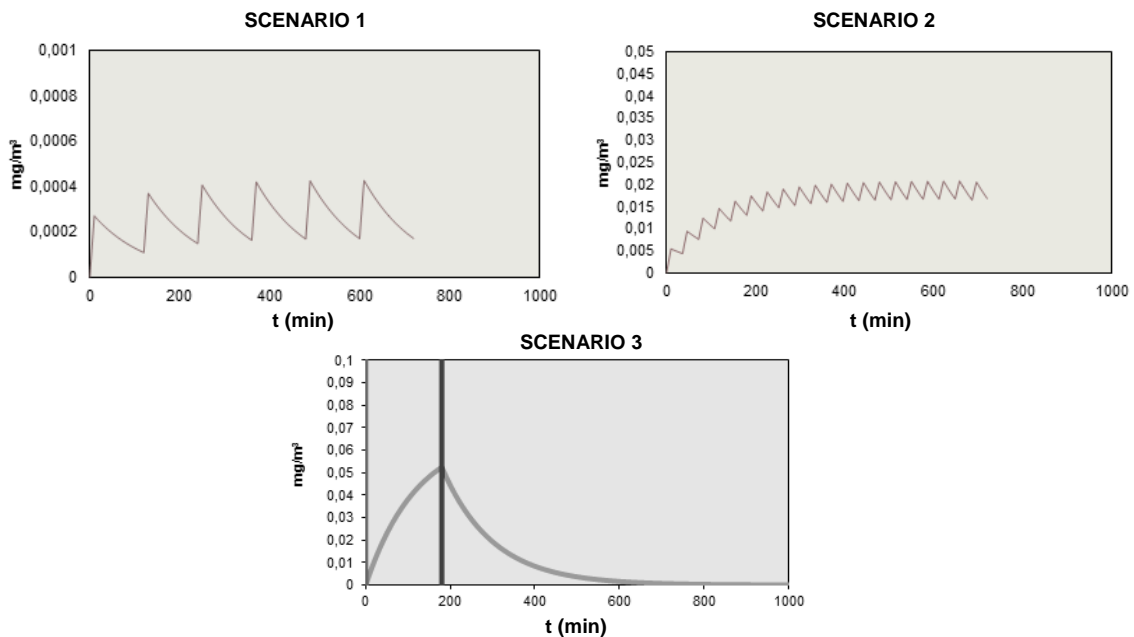


Figura 1. Andamento della concentrazione di nicotina negli scenari di esposizione indoor sviluppati

Lo Scenario 3 (cronico) si riferisce all'utilizzo di sigarette elettroniche da parte di 6 forti utilizzatori in un ambiente *indoor* del volume di 160 m³ paragonabile ad esempio alla carrozza di un treno per una durata di 3 ore (es. pendolari). In questo scenario si ipotizzano 360 aspirazioni totali (6 utilizzatori x 4 eventi x 15 aspirazioni/evento) da parte degli utilizzatori e si calcola l'esposizione per gli astanti.

Caratterizzazione del rischio associato all'esposizione passiva

Scenari 1 e 2

Ai fini di una stima cautelativa del rischio per la salute umana si considerano gli scenari 2 e 3. Considerando un tasso respiratorio a riposo di 0,51 m³/h per adulti di 60 kg e di 0,4 per adolescenti di 40 kg ricavato mediante l'algoritmo $Q_{inh} = 1,05 \times BW^{0,6}/24$ (Q_{inh} = tasso inalatorio giornaliero) (9), assumendo una frazione respirata del 50% e una frazione assorbita per via inalatoria del 75%, in coerenza con la stima dell'esposizione attiva del precedente parere, si calcolano i seguenti valori di esposizione sistemica per gli astanti in ambiente *indoor* esposti a nicotina nelle condizioni descritte nello Scenario 2 (Tabella 4).

Tabella 4. Valori di esposizione sistemica (mg/kg/d) per gli astanti in ambiente *indoor* esposti passivamente a nicotina rilasciata dagli utilizzatori di sigarette elettroniche

Durata esposizione (h)	Adulti (60 kg)	Adolescenti (40 kg)
4	0,0002	0,00024
8	0,00041	0,00048
12	0,0006	0,00072

In conclusione per una durata dell'esposizione di 8 ore giornaliere alla concentrazione media di nicotina calcolata dal modello pari allo 0.6%, ovvero a un valore di concentrazione tra i più bassi tra quelli presenti nelle ricariche in commercio, si ottengono per esposizioni prolungate (fumatore forte, 20 eventi) (≥ 8 ore), valori di esposizione per i potenziali astanti superiori al livello sistemico di non effetto ottenuto per l'uomo e pari a 0,00035 mg/kg/giorno (DNEL). Tale valore è stato calcolato a partire dal LOAEL di 0,0035 mg/kg/giorno derivato dallo studio del Lindgren *et al.* (10) per via intravenosa sull'uomo con l'applicazione di un fattore di incertezza pari a 10 per le sole differenze intraspecifiche (variabilità nella sensibilità della popolazione generale). Tale studio è stato preso come riferimento dall'EFSA per la determinazione della ADI per via orale apportando un ulteriore fattore che prende in considerazione la biodisponibilità per via orale (11).

Scenario 3 (cronico)

Per lo scenario considerato sono possibili superamenti del DNEL per gli adolescenti (40 kg) esposti. In considerazione dei risultati preliminari e della variabilità dei determinanti dell'esposizione, quali il numero di utilizzatori nello stesso ambiente, la tipologia degli astanti, il contenuto di nicotina nella miscela e il volume del locale (volume *indoor*), si ritiene plausibile l'esistenza di scenari a rischio che tuttavia richiedono ulteriori studi di conferma al fine di garantire l'affidabilità dei risultati, anche mediante studi sperimentali.

Benzene: classificazione di pericolo e valutazione del rischio

In relazione alla presenza di sostanze estremamente preoccupanti (*Substances of Very High Concern*, SVHC) in liquidi/miscele utilizzati per ricariche di sigarette elettroniche risulta di particolare interesse per la salute dei consumatori, procedere ad una valutazione del rischio connesso alla presenza di benzene (N. CAS 71-43-2; N. CE 200-753-7), sostanza presente in allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008 (Regolamento CLP, *Classification, Labelling and Packaging*), disposizione vigente in materia di classificazione delle sostanze, con la classificazione di pericolo riportata in Tabella 5.

Tabella 5. Classificazione di pericolo del benzene secondo il Regolamento CLP

Categoria di pericolo	Indicazioni di pericolo	
Flam. Liq. 2	H225	Liquido e vapori facilmente infiammabili.
Carc. 1A	H350	Può provocare il cancro <i>(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)</i>
Muta. 1B	H340	Può provocare alterazioni genetiche <i>(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)</i>
STOT RE 1	H372	Provoca danni agli organi <i>(o indicare tutti gli organi interessati, se noti)</i> in caso di esposizione prolungata o ripetuta <i>(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo).</i>
Asp. Tox. 1	H304	Può essere letale in caso di ingestione e di penetrazione nelle vie respiratorie.
Eye Irrit. 2	H319	Provoca grave irritazione oculare.
Skin Irrit. 2	H315	Provoca irritazione cutanea.

Inoltre, il benzene è presente nell'allegato XVII del Regolamento (CE) 1907/2006 (REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) alle voci 28 e 29 che prevede per le sostanze classificate rispettivamente come cancerogene e/ o mutagene di categoria 1A o 1B:

“Non sono ammessi l'immissione sul mercato o l'uso: — come sostanze, — come componenti di altre sostanze, o — nelle miscele, per la vendita al pubblico quando la concentrazione singola nella sostanza o nella miscela è pari o superiore: — al pertinente limite di concentrazione specifico indicato nell'allegato VI, parte 3, del regolamento (CE) n. 1272/2008, o — alla pertinente concentrazione specificata nella direttiva 1999/45/CE”

Quanto sopra è inoltre riportato alla voce n. 5 dello stesso allegato che riporta per il benzene: “Non è ammesso in concentrazione pari o superiore allo 0,1% della massa in sostanze e preparati immessi sul mercato”.

Nell'allegato VI del Regolamento CLP la classificazione armonizzata fa riferimento al limite generico per la classificazione pari a 0,1%, riportato anche nel DL.vo n. 65/2003.

Ai fini della valutazione del rischio si effettua la simulazione considerando livelli di concentrazione nei liquidi di ricarica pari a 0,01%, 0,1% e 1% equivalenti a valori inferiori, pari e superiori al limite della restrizione in allegato XVII del REACH.

Si fa presente inoltre che sulla base della normativa vigente – quali il DL.vo n. 65/2003 sulla classificazione, etichettatura e imballaggio dei preparati pericolosi – il responsabile dell'immissione sul mercato dei preparati pericolosi (fabbricanti/importatore/distributore) è fra l'altro responsabile della corretta classificazione ed etichettatura delle ricariche sia sotto forma di "cartucce", sia come flaconi contenenti la miscela di sostanze sulla base della composizione quali/quantitativa e deve sempre tenere a disposizione delle competenti Autorità di controllo i dati sulla composizione del preparato, intendendo anche i rapporti di prova (certificati di analisi) o altra documentazione dalla quale si evincano i dati impiegati per la classificazione e l'etichettatura del preparato.

L'esposizione a benzene è associata all'insorgenza di diverse forme di leucemia e gli studi epidemiologici disponibili non consentono di stabilire una soglia di effetto per l'insorgenza di leucemia (12, 13).

Si ritiene necessario, in considerazione della classificazione del benzene come cancerogeno 1A (accertato per l'uomo) e mutageno 1B, effettuare la valutazione del rischio cancerogeno.

L'US EPA riporta per il rischio di cancro associato all'esposizione quantitativa per inalazione di benzene un valore di rischio unitario (*unit risk*) nell'intervallo $2,2 \times 10^{-6} - 7,8 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (13). Per effettuare l'estrapolazione del rischio in considerazione dell'esposizione sistemica (conversione da rischio per esposizione per inalazione a rischio per dose sistemica (dose interna presente nell'organismo), lo *unit risk* per inalazione viene convertito in unità di dose espressa in $\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$. Considerando i valori standard adottati per la valutazione del rischio in ambito europeo, ovvero: un tasso inalatorio standard di 20 m^3 al giorno, un peso corporeo standard di 60 kg e un fattore di assorbimento del 50% per inalazione specifico per il benzene (13), la dose di $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per un'esposizione giornaliera continua corrisponde a:

$$1 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 20 \text{ m}^3/\text{d} \times 0,5 \times (1/60) \text{ kg} = 0,167 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}.$$

Il rischio di insorgenza di tumore (leucemia, tumore specifico per esposizione a benzene) associato all'esposizione per il tempo di vita a $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ di benzene viene calcolato mediante il seguente rapporto:

$$\begin{aligned} & [\text{Rischio per } 1 \mu\text{g}/\text{m}^3] \div [\text{dose sistemica corrispondente in } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}] = \\ & = 2,2 \times 10^{-6} / 0,167 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} - 7,8 \times 10^{-6} / 0,167 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} = \\ & = 1,31 \times 10^{-5} - 4,67 \times 10^{-5} \text{ per } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d} \end{aligned}$$

ovvero si stima un'insorgenza di 1,31 – 4,67 casi per 100.000 persone esposte per il tempo vita a benzene a $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$.

L'esposizione per il tempo di vita (70 anni) a benzene assunto mediante utilizzo di sigarette elettroniche con le concentrazioni rilevate dall'Università degli Studi di Torino, considerando una durata dell'esposizione pari a 40 anni, viene calcolata mediante l'utilizzo del seguente algoritmo:

$$D = \frac{Ql \cdot Fn \cdot 1000 \cdot Fr \cdot Fa \cdot naE \cdot Freq}{naT \cdot BW} \times \frac{40}{70}$$

In Tabella 6 vengono riportati i determinanti dell'esposizione umana al benzene presente nei prodotti in commercio.

Tabella 6. Determinanti dell'esposizione umana al benzene presente nei prodotti in commercio

Parametro	Simbolo	Quantità
Esposizione giornaliera (mg/kg/d)	D	
Quantità di liquido (g)	Ql	1
Aspirazioni totali (n.)	naT	400
Frazione nicotina	Fn	range 0,0001-0,01
Frazione respirata	Fr	0,5
Frazione assorbita	Fa	0,50
Aspirazioni per evento	naE	15
Eventi al giorno	Freq	5, 10, 20 (fumatori moderati, medi e forti)
Peso corporeo (kg)	BW	60 (adulto)

Per tutte le concentrazioni considerate si calcola un valore di rischio cancerogeno incrementale superiore al valore di 1 caso su 1.000.000 (1×10^{-6}) di persone esposte per il tempo di vita alla sostanza (Tabella 7).

Tabella 7. Dosi sistemiche (mg/kg/d) di benzene calcolate in base alla tipologia di utilizzatore, al numero di eventi e alla concentrazione nei liquidi di ricarica delle sigarette elettroniche e valori di rischio cancerogeno incrementale per il tempo di vita

Concentrazione di benzene	Utilizzatore moderato		Utilizzatore medio		Utilizzatore forte	
	n. eventi giorno		n. eventi giorno		n. eventi giorno	
	5		10		20	
	adulto	rischio	adulto	rischio	adulto	rischio
0,01000%	0,00007813	2,08E-06	0,000156	4,17E-06	0,000313	8,34E-06
0,10000%	0,00078125	2,08E-05	0,001563	4,17E-05	0,003125	8,34E-05
1,00000%	0,00781250	2,08E-04	0,015625	4,17E-04	0,031250	8,34E-04

Il DL.vo del 16 gennaio 2008, n. 4 che apporta "Ulteriori disposizioni correttive e integrative del decreto legislativo 3 aprile 2006, n. 152, recante norme in materia ambientale", considera 1×10^{-6} come valore di rischio massimo incrementale accettabile per la singola sostanza cancerogena".

Pertanto qualora si riscontrino concentrazioni di Benzene, anche inferiori al limite previsto al punto 5 dell'allegato XVII REACH, si ritiene che, in considerazione del tipo di utilizzo che prevede un'assunzione volontaria e della via di esposizione, siano ipotizzabili potenziali rischi per i consumatori.

Bibliografia

1. 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(9905):1629-37.
2. Bullen C, Williman J, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Walker N. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. *BMC Public Health* 2013;13:210.

3. Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut* 2014;184:523-9.
4. McCarthy M. E-cigarette use doubles among US middle and high school students. *BMJ* 2013;347:f5543.
5. Camenga DR, Delmerico J, Kong G, Cavallo D, Hyland A, Cummings KM, Krishnan-Sarin S. Trends in use of electronic nicotine delivery systems by adolescents. *Addict Behav* 2013;39(1):338-40.
6. Peters RJ, Meshack A, Lin MT, Hill M, Abughosh SJ. The social norms and beliefs of teenage male electronic cigarette use. *Ethn Subst Abuse* 2013;12(4):300-7.
7. Delmaar JE, Park MVDZ, van Engelen JGM. *ConsExpo 4.0. Consumer Exposure and Uptake Models. Program Manual*. Bilthoven: RIVM; 2005. (RIVM report 320104004).
8. U.S. Environmental Protection Agency. *Exposure factors handbook*. Washington, DC: US EPA; 1997. (EPA/600/P-95/002F a-c).
9. Freijer JI, Cassee FR, Bree L van. *Modelling of particulate matter deposition in the human airways*. Bilthoven: RIVM; 1997. (RIVM report 624029001).
10. Lindgren M, Molander L, Verbaan C, Lunell E, Rosen I. Electroencephalographic effects of intravenous nicotine: A dose-response study. *Psychopharmacology* 1999;145(3):342-50.
11. European Food Safety Authority. Statement. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms (Question No EFSA-Q-2009-00527). *The EFSA Journal* 2009;RN-286:1-47.
12. EU RAR. Benzene Risk assessment. *European Union Risk Assessment Report* 2008.
13. U.S. EPA. Benzene. In: *Integrated Risk Information System (IRIS)*. 0276. Environmental Protection Agency; 2003.

LIQUIDI DI RICARICA PER LA SIGARETTA ELETTRONICA: METODI DI PROVA E CRITERI DI CONTROLLO

Rosanna Mancinelli, Luca Palleschi, Marco Famele, Carolina Ferranti, Carmelo Abenavoli, Rosa Draisci
Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Gli *Electronic Nicotine Delivery Systems* (ENDS) sono dispositivi elettronici simili a sigarette, alimentati a batterie, che vaporizzano dei liquidi appositamente preparati (liquidi di ricarica/*e-juice* oppure *e-liquid*) producendo un vapore simile al fumo di tabacco che viene inalato dall'utilizzatore. I liquidi di ricarica possono essere privi di nicotina o contenenti nicotina a concentrazioni diverse, insieme a varie sostanze umettanti e aromatizzanti. Il principio di funzionamento degli ENDS non si basa sulla combustione e quindi gli utilizzatori non espongono se stessi od altri a molti dei costituenti pericolosi del fumo di tabacco prodotti dalle normali sigarette. Per questo gli ENDS sono stati proposti sul mercato come strumenti utili a ridurre gli effetti dannosi del fumo. Un'altra funzione proposta per gli ENDS è quella di ausilio per smettere di fumare.

Alcuni studi recenti riguardo gli effetti degli ENDS sulla astinenza e sul *craving* (desiderio compulsivo) da tabacco sembrano suggerire buone potenzialità come aiuto nella disassuefazione dal fumo, ma i risultati necessitano di essere ulteriormente approfonditi con osservazioni a lungo termine (1-2).

Attualmente l'uso delle sigarette elettroniche (o e-cig, *electronic cigarette*) viene proposto principalmente ai fini della riduzione del danno per diminuire il rischio di patologie, tra cui malattie respiratorie e cardiovascolari, dovute all'esposizione attiva e passiva al fumo derivato dalla combustione del tabacco. Il problema della riduzione del danno da fumo è stato affrontato già da tempo dall'industria farmaceutica che nel corso degli anni ha proposto come soluzione farmaci e prodotti sostitutivi della nicotina quali cerotti, gomme da masticare, compresse, ecc.

La soluzione proposta dagli ENDS è sicuramente innovativa perché, oltre a consentire la somministrazione di nicotina senza combustione, conserva anche le caratteristiche morfologiche della sigaretta e quindi la gestualità e le abitudini del fumatore. Questo aspetto è fondamentale perché, rispetto ad altri metodi potenzialmente alternativi al fumo tradizionale, l'uso degli ENDS consente al fumatore stesso una maggior soddisfazione sensoriale complessiva.

La diffusione degli ENDS ha subito un forte incremento già a partire dal 2007, anno di introduzione sul mercato statunitense.

Il potere regolatorio della *Food and Drug Administration* (FDA) su questi articoli è limitato alla loro classificazione come prodotti del tabacco dal momento che i produttori non dichiarano un effetto terapeutico, come accade invece nel caso delle terapie sostitutive di nicotina.

In mancanza di una collocazione legislativa, l'uso, la sicurezza, il contenuto di sostanze chimiche e l'efficacia degli ENDS sono ancora oggetto di ampio dibattito nella comunità scientifica (3).

Le non poche perplessità suscitate dal rapido e ampio diffondersi dell'uso di questi articoli hanno indotto anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e la FDA ad intervenire nel dibattito con documenti specificamente dedicati a questo argomento (4-5).

Cartucce e liquidi di ricarica

Molti degli effetti tossici dovuti al fumo di sigaretta, come ad esempio lo stress ossidativo, derivano dal processo di combustione. Negli ENDS non ha luogo il processo di combustione e il liquido è vaporizzato e inalato dall'utilizzatore.

Nonostante le sigarette elettroniche in commercio presentino forme differenti, esse risultano generalmente costituite dagli stessi componenti: un filtro, un atomizzatore, una batteria ricaricabile e un circuito elettronico interno.

Il filtro, costituito da materiale plastico, ospita al suo interno una cartuccia contenente il liquido di ricarica. Il filtro può essere riutilizzato sostituendo la cartuccia presente al suo interno con una cartuccia nuova (cartuccia monouso).

In alcuni casi cartuccia e atomizzatore sono combinati in una singola unità chiamata cartomizzatore, dall'inglese "cartomizer".

I nuovi modelli di sigarette sono invece dotati di un serbatoio denominato "tank" che consente una vaporizzazione diretta del liquido. Tale serbatoio, completamente trasparente o dotato di una finestrella per il controllo del livello del liquido, può essere in un unico blocco con l'atomizzatore e costituisce uno dei sistemi attualmente più diffusi (clearomizzatore, dall'inglese "clearomizer"). Il serbatoio viene riempito dall'utilizzatore con liquidi di ricarica premiscelati o miscelati autonomamente. Un fenomeno possibile è il cosiddetto *dry puff* che si verifica quando il liquido è insufficiente per lo stoppino dell'atomizzatore e si genera un aumento di temperatura. Questo fenomeno è percepito dall'utilizzatore come uno sgradevole odore di bruciato che si evita riducendo la durata del tiro (*puff*) e aumentando l'intervallo tra le boccate.

Le procedure di aromatizzazione delle ricariche per renderne più gradevole il gusto, come pure i dispositivi per la produzione di vapore, sono ampiamente variabili da Paese a Paese e da produttore a produttore.

I liquidi di ricarica possono essere facilmente acquistati da venditori diversi, tramite Internet, nei centri commerciali e nei negozi specializzati, e sono composti principalmente da una base di propilene glicole e glicerina vegetale, aromatizzanti ed eventualmente nicotina in concentrazioni variabili comunemente da 6 mg/mL a 36 mg/mL. Sia il propilene glicole che il glicerolo sono classificati da FDA e FEMA (*Flavor and Extracts Manufacturers Association*) come additivi "generalmente riconosciuti come sicuri" per uso alimentare e sono usati anche nelle sigarette di tabacco come umettanti anche se possono essere pirolizzati ad acroleina e formaldeide (6).

Le sostanze aromatizzanti contenute nelle ricariche sono di solito quelle autorizzate per l'industria alimentare. Alcune ditte riportano anche l'uso di estratto naturale di tabacco come additivo nei liquidi all'aroma di tabacco ma questo aromatizzante non è approvato per uso alimentare. Data l'estrema variabilità di questi liquidi, sia per produzione che per composizione, è necessario valutare potenziali effetti negativi dovuti ai liquidi stessi e/o al vapore da essi generato. Infatti, mentre gli effetti negativi della sigaretta convenzionale sono molto ben documentati, ancora pochi studi sono stati condotti sugli ENDS e sui liquidi di ricarica. Il propilene glicole e la glicerina, i principali ingredienti dei liquidi di ricarica, non sono considerati dannosi ma essi costituiscono solo una parte del liquido di ricarica che spesso non è adeguatamente etichettata. Ad esempio, le verifiche sperimentali hanno dimostrato la presenza di nicotina anche in liquidi di ricarica etichettati come *nicotine free* (7).

Gli additivi come nicotina e aromatizzanti variano anche all'interno di prodotti che dall'etichetta risultano di uguale marca e uguale aroma, e inoltre possono essere presenti dei contaminanti dovuti al processo di produzione. Per quello che se ne sa ad oggi, la tossicità a breve termine sembra essere bassa ma non si conosce la tossicità a lungo termine.

Come già riportato, la reale efficacia degli ENDS per smettere di fumare non è supportata da sufficienti dati clinici soprattutto a lungo termine. Gli ENDS non sono soggetti a regolamentazioni e quindi non devono essere sottoposti a tutti i rigorosi test necessari per assicurare sicurezza ed efficacia d'uso e per verificare la minore pericolosità rispetto alle sigarette di tabacco.

Metodi per la determinazione di nicotina

Le indagini di laboratorio effettuate nei liquidi di ricarica, pur se ancora limitate, dimostrano che in alcuni casi sono presenti impurità o componenti tossici e che non sempre il contenuto corrisponde a quanto riportato in etichetta. Inoltre, non ci sono normative cogenti per la fabbricazione degli ENDS, pur essendoci molti produttori in gran parte in Cina, Europa e USA. Inoltre gli ENDS non sono prodotti secondo gli standard imposti ai farmaci o ai dispositivi di somministrazione dei farmaci.

Elementi di base presenti nei liquidi sono la nicotina e relative impurezze, il propilene glicole e le sue impurezze (diethylene glicole e etilene glicole) e la glicerina. La nicotina impiegata è estratta dal tabacco e il processo di estrazione può produrre delle impurezze. Secondo la Farmacopea Europea, la nicotina per uso farmaceutico può contenere fino a 0,3% di ciascuna impurezza (anatabina, beta-nicotirina, cotinina, miosmina, nicotina-*N*-ossido, normicotina, anabasina) più lo 0.1% di impurezze varie per un totale non superiore a 0,8%. Poco si sa riguardo gli *e-juice* ed è necessario incentivare gli studi sperimentali per verificare se essi siano conformi ai requisiti europei.

L'elevato numero di prodotti e di marche presenti sul mercato rende difficile la selezione di un campione realmente rappresentativo. La determinazione della nicotina e delle sue impurezze può essere effettuata tramite differenti tecniche analitiche, quali quelle basate sulla cromatografia liquida accoppiata alla spettrofotometria nell'ultravioletto (*High Performance Liquid Chromatography – Ultra Violet*, HPLC-UV) o alla spettrometria di massa e spettrometria di massa tandem (*Liquid Chromatography–Mass Spectrometry*: LC-MS, LC-MS/MS). Inoltre possono essere utilizzate anche tecniche gas-cromatografiche con rivelatori a ionizzazione di fiamma (*Gas Chromatography- Flame Ionization Detector*, GC-FID), a spettrometria di massa e a spettrometria di massa tandem (GC-MS/MS, GC-MS).

Il metodo pubblicato sulla Farmacopea americana (*United States Pharmacopoeia*, USP) per la determinazione della purezza della nicotina per preparati farmaceutici (*chromatographic purity*) (8) prevede l'analisi in GC-FID, mentre la Farmacopea europea prevede l'utilizzo di un metodo HPLC-UV (9). In un rapporto emesso dalla Divisione di Analisi Farmaceutica della FDA nel 2009, in seguito alla richiesta da parte dell'*Office Compliance* di analizzare due marche di sigarette elettroniche per verificarne il contenuto di nicotina e impurezze, è stata utilizzata come procedura analitica quella pubblicata nella sezione *Nicotine Transdermal System Assay* della USP, che prevedeva l'estrazione dalle cartucce tramite due differenti solventi prima dell'analisi in HPLC-UV (10).

Uno studio pubblicato nel 2012 sulla rivista *Tobacco Control* (11) in cui sono stati testati i contenuti di nicotina e glicoli di alcune sigarette elettroniche in commercio, ha dimostrato che le informazioni riportate sulle confezioni delle cartucce erano limitate e incomplete. In particolare si evinceva una difformità tra il reale contenuto di nicotina e quanto dichiarato in etichetta.

Più recentemente, uno studio pubblicato sulla rivista *Addiction* nel 2013 (12) ha evidenziato che il numero delle difformità riscontrate tra il contenuto di nicotina dichiarato e quello effettivamente presente nei prodotti in commercio si è ridotto rispetto agli anni precedenti,

indicando che nel corso degli anni si è verificato un progressivo miglioramento dei processi di produzione.

Sviluppo e validazione di un metodo HPLC-MS/MS per la determinazione di nicotina in cartucce e liquidi di ricarica per e-cig

Per la verifica della conformità delle etichette di *e-liquid* e di cartucce in commercio rispetto al contenuto di nicotina, nel laboratorio del Centro nazionale Sostanze Chimiche (CSC) dell'Istituto Superiore di Sanità è stato sviluppato e validato un metodo basato sulla cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS). La LC-MS/MS è stata scelta in quanto essa costituisce un rapido, sensibile e selettivo mezzo per la determinazione di tale alcaloide. Inoltre, numerosi sono i metodi presenti in letteratura scientifica sviluppati con questa tecnica analitica per la determinazione del contenuto di nicotina e suoi metaboliti sia in relazione al tabacco e al fumo di tabacco, sia negli *e-liquid* (13-17).

Preparazione dei campioni

Le modalità operative per la preparazione dei campioni per l'analisi strumentale in LC-MS/MS sono differenti per gli *e-liquid* rispetto alle cartucce, per queste ultime infatti il liquido di ricarica è adsorbito su di un supporto (tampone in cotone). Pertanto, la fase preparativa del campione è preceduta dalle operazioni di estrazione del liquido. Generalmente una cartuccia monouso contiene un tampone di cotone imbevuto di *e-liquid* e ha una forma cilindrica, aperta alle due estremità: un'estremità è collegata al corpo della sigaretta elettronica mentre l'altra serve per aspirare, fungendo da bocchino. Nei primi modelli di sigarette elettroniche, le cartucce erano scorperate dall'atomizzatore. In questa tipologia, la cartuccia contiene a una delle due estremità un tappo di protezione di materiale plastico da rimuovere quando essa viene inserita nell'atomizzatore. La rimozione del tappo permette di accedere al tampone che può essere facilmente estratto attraverso l'utilizzo di pinzette per poter essere analizzato (16). Nei modelli più recenti di sigarette elettroniche, atomizzatore e cartuccia sono stati assemblati in un'unica unità detta "cartomizzatore". Questa tipologia di cartuccia è dotata di un'estremità metallica fissa da avvitare direttamente alla batteria della sigaretta elettronica. L'elemento riscaldante, costituito da un filamento di rame, è avvolto dalle fibre di cotone del tampone alloggiato all'interno di un cilindretto metallico (16, 18). In questo caso, il tampone può essere estratto mediante pinzette solo dopo la rimozione forzata dell'estremità metallica e dopo recisione dei fili del circuito elettronico che corrono lungo l'elemento riscaldante. I cartomizzatori risultano essere più sicuri per l'utilizzatore in quanto sono sigillate da una estremità metallica e impediscono all'utilizzatore stesso di entrare in contatto con il liquido. Diversamente, nelle cartucce sprovviste di elemento riscaldante e prive di un sigillo sicuro può accadere che il liquido assorbito sul tampone si depositi sul tappo di gomma e/o fuoriesca dalla cartuccia stessa. Ciò costituisce un rischio per il consumatore specialmente nel caso di liquidi ad alto contenuto di nicotina.

Il recupero del liquido assorbito può avvenire strizzando semplicemente il tampone o sottoponendolo a centrifugazione. I liquidi, essendo altamente viscosi a causa dell'elevato contenuto di propilene glicole (circa 90% del liquido), possono rendere difficoltosa la preparazione del campione: l'esatto volume è difficile da "pipettare" e può portare a campioni

non omogenei, producendo differenze nelle determinazioni analitiche (12). Pertanto è necessario prelevare l'aliquota da destinare all'analisi mediante opportuna microsiringa in vetro per ottenere un dato più accurato e ripetibile. Il liquido, diluito con metanolo e, dopo aggiunta di standard interno, è sottoposto ad analisi in LC-MS/MS. In alternativa, il liquido può essere recuperato anche trasferendo il tampone in becker contenente metanolo o etanolo, ed estraendo sotto agitazione magnetica (16). Un'aliquota dell'estratto viene successivamente prelevata, addizionata con lo standard interno e sottoposta ad analisi. Nel caso si ricorra ad estrazione con solvente, la procedura analitica permetterà di ricavare solo la quantità assoluta di nicotina (mg di nicotina per cartuccia) e non la concentrazione, poiché sulle confezioni delle cartucce non viene riportato il volume di liquido. Nel caso di cartucce dotate di tappo rimovibile di materiale plastico (silicone), può determinarsi un adsorbimento di parte della nicotina e quindi una sottostima del contenuto presente nella cartuccia (16). Pertanto in questo caso, è buona norma porre nel contenitore di estrazione non solo il tampone ma tutte le parti in materiale plastico e non, con cui il tampone entra in contatto.

I liquidi di ricarica (*e-liquid*) non adsorbiti su tamponi, vengono sottoposti direttamente ad analisi dopo opportuna diluizione e aggiunta dello standard interno.

Analisi strumentale

Il metodo sviluppato dal CSC per l'analisi in LC-MS/MS, prevede l'eluizione isocratica a temperatura ambiente su colonna a fase inversa *Synergi Polar RP 80 A (Phenomenex)* 250 mm x 4.60 mm I.D., 4 μ m. La fase mobile è costituita da una soluzione di acido formico allo 0.1% (fase mobile A, 30%) e acetonitrile (fase mobile B, 70%) con flusso 0.6 mL/min e il tempo di analisi è 12 minuti. Lo spettrometro di massa è un triplo quadrupolo API 3000 con sorgente *Turbo IonSpray* operante in modalità ioni positivi e alla temperatura di 400 °C.

Le soluzioni utilizzate per la costruzione della curva di taratura sono preparate, attraverso diluizioni seriali, a partire da soluzioni in metanolo a 10 mg/mL di nicotina e di standard interno (SI). Come SI è stato utilizzata la (\pm)-nicotina-(piridina- d_4) di purezza e contenuto di atomi di deuterio pari a 98%. Le soluzioni di lavoro, preparate giornalmente, vengono conservate al buio e a 4 °C. Le soluzioni madre di nicotina e SI vengono analizzate ad intervalli regolari entro sei mesi dalla preparazione per verificare la stabilità e l'assenza di prodotti di degradazione.

L'identificazione degli analiti è effettuata secondo criteri basati sia sulla cromatografia (tempo di ritenzione relativo) che sulla spettrometria di massa (due transizioni ione precursore - ione prodotto e intensità ioniche). Lo ione più abbondante nello spettro di massa ottenuto in Q_1 -scan è rappresentato da $[M+H]^+$ per nicotina e (\pm) - nicotina-(piridina- d_4). Gli ioni precursori, selezionati nel primo quadrupolo Q_1 , sono ulteriormente frammentati nel secondo quadrupolo Q_2 . Gli ioni prodotto (Tabella. 1) così ottenuti sono selezionati registrando uno spettro di massa in Q_3 -scan.

Tabella1. Transizioni per la nicotina e la nicotina- d_4

Analita	Transizioni
Nicotina	163,2 m/z > 130,0 m/z 163,2 m/z > 117,0 m/z
(\pm) - Nicotina-(piridina- d_4)	167,1 m/z > 134,0 m/z 167,1 m/z > 121,3 m/z

Gli ioni 130.0 m/z e 134.4 m/z rappresentano rispettivamente gli ioni prodotto più abbondanti per la nicotina e nicotina deuterata e derivano da successive frammentazioni dello ione precursore in seguito a perdite consecutive di CH_3NH_2 e H_2 (19). I parametri strumentali sono stati ottimizzati in modalità MRM (*Multiple Reaction Monitoring*) per ciascuna transizione monitorata al fine di ottenere la più alta sensibilità per entrambi gli analiti.

L'analisi quantitativa viene effettuata impiegando curve di taratura in matrice costruite riportando i rapporti delle aree misurate dello ione prodotto selezionato per l'analita e dello standard interno in funzione dei rapporti delle loro rispettive concentrazioni, usando il modello della regressione lineare dei minimi quadrati.

Per la costruzione della curva di taratura, campioni di matrice bianca vengono addizionati con soluzioni standard di nicotina, al fine di ottenere attraverso diluizioni seriali cinque livelli di concentrazione (1,0 ng/mL, 2,5 ng/mL, 5,0 ng/mL, 10,0 ng/mL, 20,0 ng/mL). Se il valore riscontrato nella misura di un campione risulta superiore a quello corrispondente al livello più alto della curva di taratura, è necessario diluire ulteriormente il campione. Il fattore di diluizione dei campioni dipenderà dalla quantità presunta di nicotina presente all'interno del liquido. La matrice bianca può essere rappresentata da liquidi di ricarica commercialmente disponibili in cui è stata verificata la completa assenza di nicotina o da semplice propilene glicole. Il metodo è stato validato (20) attraverso valutazione di parametri sia qualitativi e che quantitativi. Il limite di rivelazione (LOD) e di quantificazione (LOQ) sono pari rispettivamente a 0,3 ng/mL e 1,0 ng/mL. I valori di precisione, espressi come coefficienti di variazione *intra-day* (CV%), risultano al di sotto dell'11% al valore del LOQ mentre i valori di CV% *intra-day* agli altri livelli di validazione (10 ng/mL e 20 ng/mL) sono compresi tra 4% e 6%. I valori di ripetibilità *inter-day* sono al di sotto del 12% al LOQ e al di sotto del 6% agli altri livelli di validazione.

L'esattezza del metodo è stata valutata utilizzando un materiale di riferimento certificato (nicotina 99,7%, *LGC Standards*) e applicando un test statistico *t-Student* ad un livello di probabilità del 95%.

Valutazione del contenuto di nicotina in liquidi e cartucce di ricarica disponibili in commercio

Sono stati analizzati oltre 30 campioni tra le tre tipologie possibili: *e-liquid*, cartucce di ricarica e sigarette usa e getta corrispondenti a 6 diverse tipologie di sigarette elettroniche. Il contenuto di nicotina variava in un intervallo compreso tra 85.0 – 114.5% rispetto al contenuto dichiarato. Tali difformità nel contenuto riflettono probabilmente l'assenza di standard di produzione obbligatori. Nonostante le difformità riscontrate, non sono stati rilevati casi in cui la quantità di nicotina dichiarata fosse differente da quella determinata ai fini della etichettatura tossico/nocivo.

Si ravvisa inoltre la presenza di tracce di nicotina in circa il 43% dei campioni “*nicotina zero*” in un intervallo di concentrazione compreso tra 1,2 - 16,6 $\mu\text{g/mL}$. Tali valori risultano inferiori al limite di concentrazione di 0,1% che comporta la classificazione delle miscele contenenti nicotina come “nocivo per contatto con la pelle”, secondo i criteri del Regolamento CE n. 1272/2008 (*Classification, Labelling and Packaging, CLP*) e dei decreti legislativi n. 52/1997 e n. 65/2003 relativi alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura rispettivamente delle sostanze e dei preparati pericolosi. Pertanto la concentrazione di nicotina in questi campioni è tale da non comportare la classificazione della miscela come pericolosa.

Qualità del dato e interpretazione del risultato

Le attività analitiche relative ai liquidi di ricarica per la sigaretta elettronica rientrano nelle attività analitiche di controllo previste dai Regolamenti REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*) e CLP per la verifica della conformità alle restrizioni dell'allegato XVII del REACH, la ricerca di sostanze estremamente preoccupanti, la verifica della conformità delle sostanze, delle miscele e degli articoli, nonché la verifica dell'applicazione dei criteri di classificazione ed etichettatura delle sostanze e miscele.

Altre attività di prova possono comprendere i controlli richiesti dalle Autorità competenti per situazioni sospette, allerte e/o emergenze sanitarie. I laboratori preposti ad effettuare le analisi nell'ambito del controllo ufficiale sono tra l'altro le Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente (ARPA), i Laboratori di Sanità Pubblica (LSP) e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS). In tale contesto, pur non essendo esplicitamente previsto da disposizioni cogenti europee e nazionali, si ritiene necessario che i laboratori preposti ai controlli in ambito REACH/CLP operino conformemente ai criteri generali di funzionamento previsti dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 (di seguito norma 17025) "Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura", con particolare riferimento alla validazione dei metodi di prova, alla stima dell'incertezza di misura e all'assicurazione della qualità dei dati.

La validazione è la conferma attraverso l'esame e l'apporto di evidenza oggettiva che i requisiti particolari per l'utilizzazione prevista siano soddisfatti (punto 5.4.5.1 della norma 17025).

La validazione di un metodo comprende attività quali la specifica dei requisiti, la determinazione delle caratteristiche/parametri del metodo, il controllo che i requisiti siano soddisfatti utilizzando il metodo e l'elaborazione della dichiarazione di validità. Il laboratorio deve pertanto chiarire innanzitutto i requisiti per l'idoneità all'uso dei metodi di prova nella fase precedente agli studi di validazione. Può a tal fine utilizzare quanto specificato in norme, leggi, decreti, decisioni, direttive e regolamenti UE, parametri di prestazione di metodi di riferimento, linee guida nazionali o internazionali, criteri fissati dalla direzione del laboratorio in base ad esigenze di carattere economico e di mercato, o richieste specifiche del cliente. Il laboratorio prima dell'utilizzo di metodi normati e ufficiali, deve dimostrare che le sue prestazioni (in termini di precisione ed esattezza) siano compatibili con quelle riportate sul metodo e verificarne il mantenimento nel tempo. Per i metodi di prova ufficiali o normalizzati che non riportino i dati di precisione ed esattezza, il laboratorio determina la propria ripetibilità ed esattezza, eseguendone la verifica del mantenimento nel tempo, e verifica inoltre che tale ripetibilità sia congruente con eventuali disposizioni normative cogenti. In assenza di tali disposizioni la ripetibilità *target* può essere definita dal laboratorio sulla base di altre specifiche riscontrabili per analoghe matrici o analoghi analiti. Il laboratorio è tenuto a validare i metodi sviluppati internamente, i metodi non normati e i metodi normati e ufficiali qualora essi siano utilizzati al di fuori del proprio campo di applicazione, modificati dal laboratorio o che non riportino una adeguata validazione (caratteristiche di prestazione del metodo non determinate).

Il laboratorio deve registrare i dati ottenuti, le procedure utilizzate per la validazione, così come una dichiarazione circa la validità del metodo per l'utilizzo previsto. I metodi di prova sviluppati dal laboratorio, sono metodi messi a punto o adottati dal laboratorio sulla base di conoscenze desunte dalla letteratura scientifica e/o dall'esperienza pratica. I metodi sviluppati dal laboratorio devono essere interamente validati indicando, ove possibile, tutti i parametri che descrivono le caratteristiche del metodo analitico (punto 5.4.5.3 della norma 17025). Nel caso del controllo sui liquidi di ricarica per le sigarette elettroniche relativamente ai parametri nicotina e benzene, non ci sono ancora metodi normati o emessi da organizzazioni tecniche rinomate nazionale e internazionali per questa particolare matrice. Ai fini della valutazione del

contenuto di nicotina in tale matrice il laboratorio del CSC ha sviluppato un metodo in LC-MS/MS idoneo allo scopo. Il metodo è stato validato in accordo ai criteri stabiliti dalla norma 17025 che prevede caratteristiche di prestazioni quali: selettività/specificità, limite di rilevabilità (*Limit Of Detection*, LOD), limite di quantificazione (*Limit Of Quantification*, LOQ), intervallo di lavoro e intervallo di linearità, precisione (ripetibilità e riproducibilità), accuratezza, sensibilità, robustezza, recupero, incertezza di misura. L'incertezza di misura è definita come un parametro non negativo che caratterizza la dispersione dei valori di una grandezza attribuiti ad un misurando, sulla base delle informazioni utilizzate. L'intervallo di incertezza di misura fornisce indicazioni sulle prestazioni del metodo nel laboratorio. La norma 17025 richiede che il laboratorio implementi procedure per la stima dell'incertezza dei propri risultati e dichiari l'incertezza di misura nel rapporto di prova quando tale informazione può essere rilevante ai fini delle decisioni che devono essere prese in base al risultato ottenuto. In particolare il risultato relativo alla concentrazione di nicotina negli *e-liquid*, deve essere associato all'incertezza per poter correttamente valutare la conformità o meno della etichettatura.

Esistono differenti approcci per il calcolo dell'incertezza di misura, ma in ogni caso questa viene espressa come incertezza estesa nelle stesse unità di misura del risultato di prova. In conformità al documento EA-4/16, viene riportata sul Rapporto di Prova una dichiarazione relativa al livello di fiducia e al fattore di copertura utilizzato per il calcolo dell'incertezza estesa (è generalmente accettato utilizzare un fattore di copertura $k = 2$ che per una distribuzione normale fornisce un livello di fiducia del 95%). La stima dell'incertezza di misura ha importanti implicazioni nell'interpretazione dei risultati analitici soprattutto in presenza di un limite di legge, come nel caso degli *e-liquid* ai fini della classificazione di pericolosità. In generale l'interpretazione del risultato accompagnato dall'incertezza di misura ai fini del confronto con limiti di legge dovrebbe essere quanto più possibile uniforme, per garantire l'applicazione univoca delle normative a livello nazionale e internazionale, in particolare per quanto riguarda la protezione della salute dei consumatori e la libera circolazione delle merci. La norma 17025 a tal proposito specifica che i rapporti di prova devono contenere per l'interpretazione dei risultati di prova, quando pertinente, una dichiarazione circa la conformità/non conformità ai requisiti e/o alle specifiche. In assenza di disposizioni specifiche, non è possibile applicare un criterio generale per l'interpretazione del risultato rispetto alla dichiarazione (o meno) di conformità con un limite. L'interpretazione del risultato dovrà tenere conto delle particolari situazioni, del contesto legislativo e dei rischi associati con le decisioni prese. Indicazioni generali a questo riguardo sono contenute nella linea guida ILAC-G8.

La qualità dei dati analitici e la loro corretta valutazione richiedono che il laboratorio applichi un sistema di gestione della qualità che includa procedure di controllo qualità interno ed esterno, utilizzo regolare di materiali di riferimento e la partecipazione a programmi di confronto interlaboratorio o prove valutative, analisi periodica dei dati del controllo qualità, in modo tale che le tendenze siano rilevabili (carte di controllo). La partecipazione a circuiti interlaboratorio è fondamentale per consentire la valutazione delle prestazioni del laboratorio per prove specifiche e il loro monitoraggio, e l'identificazione di problemi correlati a procedure di prova inadeguate, all'efficacia della formazione del personale e alla taratura delle apparecchiature.

Conclusioni

Lo stato dell'arte dimostra che, nell'ambito dello studio degli effetti della sigaretta elettronica, sono necessari ulteriori ricerche per verificare i risultati già ottenuti e per sviluppare modelli sperimentali che consentano lo studio degli effetti dei vapori e non solo dei liquidi. Il

vapore rappresenta infatti la principale via di esposizione per i consumatori e dal punto di vista sperimentale non c'è ancora consenso sulle procedure per il campionamento dei vapori provenienti dagli ENDS, e sui modelli che consentano di ottenere una simulazione il più possibile realistica delle condizioni di esposizione umana.

Gli studi condotti sino ad oggi sono limitati al contenuto di sostanze potenzialmente tossiche nei liquidi, e scarsi sono le valutazioni effettuate sul vapore e sugli effetti in vivo. Inoltre i dati disponibili riguardano solamente gli effetti a breve termine degli ENDS e poco o nulla sappiamo sugli effetti a lungo termine. Allo stato attuale la ricerca quali-quantitativa delle sostanze contenute nei liquidi di ricarica appare un punto di partenza essenziale per la valutazione dei rischi connessi all'uso sistematico di *e-liquid*, al contatto accidentale con essi e all'esposizione al vapore da essi generato. Risulta quindi necessario ottimizzare e armonizzare le condizioni preanalitiche e analitiche per la determinazione quali-quantitativa dei componenti chimici dei liquidi di ricarica incluso l'eventuale contenuto di nicotina e la presenza di contaminanti potenzialmente pericolosi come, ad esempio, il benzene.

Bisogna anche considerare che, a prescindere dalle quantità di nicotina presenti all'interno della sigaretta elettronica, sono disponibili in commercio interi flaconi di liquidi contenenti fino a 1700 mg di nicotina che vengono utilizzati per le preparazioni "fai da te". Queste quantità sono estremamente pericolose poiché è noto che la dose minima letale di nicotina in seguito ad esposizione acuta è pari a 40-60 mg (0,8-1,0 mg per kg di peso corporeo negli adulti non fumatori) e sono sufficienti dosi molto minori per avere effetti tossici, quindi anche 3 o 4 mg se assorbiti rapidamente, potrebbero produrre fenomeni rilevanti. In pratica, un flacone contenente 1700 mg di nicotina contiene circa 20 volte la dose letale (21).

Le attività di ricerca dell'ISS quale ulteriore contributo allo sviluppo di metodi per la ricerca di ingredienti e di contaminanti, potranno fornire ulteriori elementi su questa problematica di grande impatto sulla salute pubblica e potranno contribuire in modo significativo all'individuazione di strategie di prevenzione e riduzione del danno.

Bibliografia

1. Etter JF, Bullen C. A longitudinal study of electronic cigarette users. *Addict Behav* 2014;39(2):491-4.
2. 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(9905):1629-37.
3. Rankin KV. E-cigarettes: What's known, what's unknown. *Tex Dent J* 2013;130(5):446-52.
4. Chen IL. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013;15(2):615-6.
5. World Health Organization. *Statement: questions and answers on electronic cigarettes or Electronic Nicotine Delivery (ENDS)*. Geneva; WHO: 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic_cigarettes/en/index.html; ultima consultazione 19/12/13.
6. Stein YS, Antal MJ, Jones MJ. A study of the gas-phase pyrolysis of glycerol. *J Anal Appl Pyrol* 1983;4:283-96.
7. Pepper JK, Brewer NT. Electronic nicotine delivery system (electronic cigarette) awareness, use, reactions and beliefs: a systematic review. *Tob Control* 2013. In press
8. United States Pharmacopeia Convention. United States Pharmacopeia 35 - National Formulary 30. United States Pharmacopeia; 2012. (USP 35/NF 30; vol. 3: 4045-6).
9. European Pharmacopoeia Commission. *European Pharmacopoeia* 6.0. 2008; vol. 2:2500-1.
10. Westenberger BJ. *Evaluation of e-cigarettes*. St. Louis, MO: Department of Health & Human Services, Food and Drug Administration; 2009. (DPATR-FY-09-23).

11. Cheah NP, Chong NWL, Tan J, Morsed FA, Yee SK. Electronic nicotine delivery systems: regulatory and safety challenges: Singapore perspective. *Tob Control* 2012;in press.
12. Etter JF, Z  ther E, Svensson S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes. *Addiction* 2013;108(9):1671-9.
13. Kataoka H, Inoue R, Yagi K, Saito K. Determination of nicotine, cotinine, and related alkaloids in human urine and saliva by automated in-tube solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography-mass spectrometry. *J Pharmaceut Biomed* 2009;49(1):108-14.
14. Kataoka H, Inoue R, Yagi K, Saito K. Simultaneous quantification of nicotine, cotinine, trans-3'-hydroxycotinine, norcotinine and mecamylamine in human urine by liquid chromatography-tandem mass-spectrometry. *Clin Chim Acta* 2012;413(11-12):978-84.
15. Miller EI, Norris HRK, Rollins DE, Tiffany ST, Wilkins DG. A novel validated procedure for the determination of nicotine, eight nicotine metabolites and two minor tobacco alkaloids in human plasma or urine by solid-phase extraction coupled with liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878(9-10):725-37.
16. Trehy M, Ye W, Hadwiger ME, Moore TW, Allgire JF, Woodruff JT, Ahadi SS, Black JC, Westenberger BJ. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 2011;34(14):1442-58.
17. Laugesen M. *Safety report on the Ruyan® e-cigarette cartridge and inhaled aerosol*. Christchurch: Health New Zealand Ltd; 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.healthnz.co.nz/RuyanCartridgeReport30-Oct-08.pdf>; ultima consultazione 19/12/13.
18. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *Plos One* 2013;8(3):e57987.
19. Smyth TJ, Ramachandran VN, McGuidan A, Hopps J, Smyth WF. Characterisation of nicotine and related compounds using electrospray ionisation with ion trap mass spectrometry and with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and their detection by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21(4):557-66.
20. European Commission. Commission Decision 2002/657/EC of 12 August, implementing Council Directive 93/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results. *Official Journal of the European Communities* L221, 17/8/2002.
21. Salamon ME. Nicotine and tobacco preparations. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS (Ed.). *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1221-30.

ESPOSIZIONI PERICOLOSE A SIGARETTE ELETTRONICHE RILEVATE DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO

Franca Davanzo (a), Laura Settimi (b), Giovanni Milanese (a), Ida Marcello(c), Fabrizio Sesana (a), Felice Giordano (d), Anna Celentano (a), Elisabetta Urbani (b), Giscardo Panzavolta (a), Luciana Cossa (e), Adriana Tomoiaga (a), Angelo Travaglia (a), Valeria Dimasi (a)

(a) *Centro Antiveleeni di Milano, AO Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano*

(b) *Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Centro Nazionale Sostanze Pericolose, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(d) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Università "Sapienza", Roma*

(e) *Dipartimento di Ambiente e Connessa Salute Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Introduzione

Il Centro Antiveleeni (CAV) di Milano viene consultato ogni anno per la gestione in emergenza di circa 42.000 nuovi casi di esposizione umana ad agenti pericolosi, sia farmaci che non farmaci, che si verificano sull'intero territorio nazionale. Gran parte delle prestazioni richieste sono eseguite per via telefonica da medici specialisti che, nel corso della consulenza, rilevano tramite una scheda informatizzata le seguenti principali categorie di informazione: caratteristiche della richiesta di consulenza (es. tipologia del richiedente, provenienza geografica); caratteristiche del paziente (età, genere, peso, patologie preesistenti); caratteristiche dell'esposizione (es. circostanza, modalità, via di esposizione, latenza tra esposizione e richiesta di consulenza); agente coinvolto (nome commerciale del prodotto e principi attivi di rilevanza tossicologica in esso contenuti) effetti clinici; interventi terapeutici; esiti (variabile raccolta nel corso del follow-up del paziente).

In considerazione della rilevanza in termini sanitari e di prevenzione delle informazioni raccolte, il CAV di Milano e l'Istituto Superiore di Sanità hanno avviato nel 2001 un piano di attività per la sistematica revisione e analisi dei dati dei CAV. Questa collaborazione ha portato nel 2004 all'implementazione del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI) (1-4), recentemente inserito nel Piano Statistico Nazionale, cui possono partecipare tutti i CAV che operano secondo quanto indicato dall'Accordo tra Stato Regioni e Province Autonome del 2008, riguardante la definizione di attività e i requisiti basilari di funzionamento dei Centri Antiveleeni (accessibile all'indirizzo: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_017682_56%20csr.pdf).

Nell'ambito del SIN-SEPI viene dedicata una particolare attenzione alla manutenzione del sistema di codifica degli agenti rilevati. Infatti, questo strumento garantisce che la denominazione del prodotto commerciale/articolo rilevato nel corso della consultazione telefonica venga automaticamente messa in relazione con i componenti chimici o biologici in esso presenti e che pongono un rischio potenziale di intossicazione. Il sistema di codifica adottato fornisce un supporto operativo di primaria importanza per la gestione informatica dei dati concernenti l'esposizione sia nelle fasi di rilevazione dei dati da parte del CAV e di trasmissione al SIN-SEPI, che nelle successive fasi di revisione e analisi. Inoltre, il sistema di codifica risulta di particolare utilità per la tempestiva identificazione e caratterizzazione di problematiche emergenti che possono derivare da variazioni nella modalità di

commercializzazione di prodotti/articoli già presenti sul mercato o dalla disponibilità di nuovi prodotti/articoli/agenti che pongono un rischio di intossicazione non rilevato in precedenza o che ne modifichino la rilevanza sia in termini di frequenza di esposizione sia di gravità degli effetti clinici associati (5-8).

Tra i nuovi prodotti esaminati dal CAV di Milano sono state recentemente identificate le sigarette elettroniche, ovvero, le esposizioni a miscela contenenti nicotina utilizzate per il loro funzionamento. Il presente lavoro è finalizzato a una prima caratterizzazione degli incidenti associati all'uso di sigarette elettroniche in Italia, con l'intento di fornire un contributo per valutazioni post-marketing della sicurezza di questa tipologia di prodotti.

Revisione, classificazione e analisi dei dati

Sono stati estratti dal database del CAV di Milano tutti i casi di esposizione umana associati all'uso di sigarette elettroniche e ad esposizione ai liquidi utilizzati per il loro funzionamento che si sono verificati a partire dal 1 gennaio 2010, anno in cui è stato rilevato il primo caso di esposizione a questa tipologia di prodotti, sino al 31 giugno 2013. I dati disponibili per ogni caso di interesse sono stati esaminati da un tossicologo clinico che ha valutato la verosimiglianza dell'associazione tra l'esposizione rilevata e i segni/sintomi riportati.

A questo fine sono stati classificati come casi di intossicazione acuta i pazienti con effetti clinici che si sono sviluppati a seguito di esposizioni singole o ripetute alle miscele utilizzate per il funzionamento della sigaretta elettronica e che sono risultati compatibili con le caratteristiche di tossicità della nicotina e/o di altri componenti in esse presenti, in considerazione delle latenze tra esposizione e manifestazione, degli effetti clinici e della dose stimata. La gravità dell'intossicazione è stata classificata con riferimento alle categorie del *Poisoning Severity Score* definite come segue (7): *lieve*, per manifestazioni di breve durata che possono regredire anche in assenza di terapia.

Tipicamente, sono considerati lievi effetti irritazioni della pelle, occhi o vie respiratorie superiori, tuttavia, possono rientrare in questa categoria anche segni e sintomi quali febbre, vomito, nausea, cefalea, affaticamento, vertigini; *moderata*, per manifestazioni simili a quelle classificate come lievi, ma più pronunciate e prolungate nel tempo, quali ad esempio, vomito ripetuto, brevi episodi di apnea, lesioni corneali, e per le quali risulti opportuno un intervento terapeutico; *elevata*, per effetti clinici che possono mettere in pericolo la sopravvivenza del paziente, quali coma, arresto cardiaco, insufficienza renale, e/o depressione respiratoria; *mortale*, qualora si verifichi il decesso del paziente come conseguenza diretta o delle complicanze degli effetti che da questa sono derivati.

Osservazioni effettuate

Nel periodo in esame il CAV di Milano ha preso in esame 187 casi di esposizione umana per i quali sono stati indicati come agenti causali la sigaretta elettronica e/o i liquidi utilizzati per il suo funzionamento. Le informazioni disponibili per 15 dei soggetti identificati sono risultate indicative di una non verosimiglianza dell'esposizione e, conseguentemente, questi casi sono stati esclusi dalle successive analisi. Dei 172 casi risultati di interesse, uno è stato segnalato nel 2010 e nel 2011, 41 sono stati segnalati nel 2012 e 129 nel corso dei primi sei mesi del 2013.

Come mostrato in Tabella 1, le regioni con il numero più elevato di richieste di consulenza riferite a sigarette elettroniche sono state: Lombardia (n. 45, 26%), Campania (n. 21, 12%), Sicilia (n. 15, 9%), Emilia Romagna (n. 14, 8%), Lazio (n. 13, 8%), Veneto (n. 12, 7%).

Tabella 1. Distribuzione dei casi esposti a sigarette elettroniche per regione di provenienza (CAV di Milano, periodo 1.1.2010-30.6.2013)

Regione	Casi di esposizione	
	n.	%
Lombardia	45	26,2
Campania	21	12,2
Sicilia	15	8,7
Emilia Romagna	14	8,1
Lazio	13	7,6
Veneto	12	7,0
Friuli Venezia Giulia	8	4,7
Puglia	7	4,1
Calabria	6	3,5
Marche	6	3,5
Sardegna	6	3,5
Piemonte	4	2,3
Toscana	4	2,3
Abruzzo	3	1,7
Liguria	3	1,7
Umbria	3	1,7
Trentino-Alto Adige	2	1,2
Molise	0	0,0
Basilicata	0	0,0
Valle d'Aosta	0	0,0
Totale	172	100,0

La richiesta di consulenza è stata effettuata da privato cittadino per il 67% dei casi (n. 116), da servizio ospedaliero per il 24% (n. 41), principalmente pronto soccorso (n. 25, 14%) e reparti di pediatria (n. 18, 10%), medico non ospedaliero per il 6% (n. 10). Una richiesta di consulenza è stata effettuata dal 118 e una da un farmacista; solo in un caso il richiedente non è risultato noto.

Le principali caratteristiche dei pazienti esaminati in Tabella 2. Per quanto riguarda il genere, i soggetti di genere maschile rappresentano il 59% dei casi (n. 102) e quelli di genere femminile il 40% (n. 68), mentre per due casi non è indicato il genere di appartenenza. La distribuzione per classe di età ha evidenziato che il 16% dei pazienti (n. 28) è di età <5 anni, l'8% (n. 13) di età compresa tra 5 e 19 anni, il 38% (n. 65) di età compresa tra 20 e 34 anni, il 26% (n. 44) di età compresa tra 35 e 49 anni, l'8% (n. 13) di età compresa tra 50 e 64 anni, il 2% (n. 4) di età pari o superiore ai 65 anni. Per cinque casi (3%) l'età non è risultata nota. La maggior parte dei pazienti esaminati (n. 165, 96%) è risultata esposta in modo accidentale, principalmente mentre utilizzavano la sigaretta elettronica (n. 116, 67%), oppure, a seguito di accesso incontrollato (n. 31, 18%), circostanza di esposizione quest'ultima che ha principalmente coinvolto bambini di età <5 anni. Sono stati rilevati anche sette pazienti con esposizione causata da errore terapeutico dovuto allo scambio del contenitore della miscela di ricarica per le cartucce per farmaco monodose in gocce, principalmente di tipo oftalmico. Per un caso non sono risultate disponibili informazioni dettagliate sulle modalità dell'esposizione accidentale.

**Tabella 2. Principali caratteristiche dei casi esposti a sigarette elettroniche (172 casi)
(CAV di Milano, periodo 1.1.2010-30.6.2013)**

Variabile	Casi di esposizione	
	n.	%
Genere		
Maschile	102	59,3
Femminile	68	40,0
Non noto	2	1,2
Classe di età (anni)		
<5	28	16,3
5-19	13	7,5
20-34	65	37,8
35-49	44	25,6
50-64	13	7,5
65+	4	2,3
Non nota	5	2,9
Circostanza di esposizione		
Accidentale	165	95,9
Normale utilizzo	116	(67,4)
Accesso incontrollato	31	(18,0)
Errore terapeutico	7	(4,1)
Travasato	4	(2,4)
Errore generico	7	(4,1)
Non specificata	4	(2,4)
Intenzionale	6	3,5
Non nota	1	0,6
Via di esposizione		
Ingestione	80	46,5
Mucosa orale	50	29,1
Oculare	15	8,7
Inalazione	10	5,8
Cutanea	6	3,5
Iniezione	3	1,7
Multipla	8	4,7
Gravità dell'intossicazione		
Nessuna	110	63,9
Lieve	59	34,3
Moderata	2	1,2
Non valutabile	1	0,6
Segni/sintomi		
Irritazione orofaringea	10	5,8
Irritazione oculare	10	5,8
Nausea	8	4,7
Vomito	8	4,7
Iperemia oculare	6	3,5
Dolore oculare	5	2,9
Altro	30	17,4
Terapie		
Nessuna	60	34,9
Prevenzione assorbimento	17	24,4
Sintomatica	70	40,7
Prevenzione assorbimento e sintomatica	25	14,5

Tra i pazienti con esposizione intenzionale (n. 6, 4%) sono stati rilevati quattro casi di abuso, due dei quali con esposizione prolungata a vapori di sigaretta elettronica, uno con sovradosaggio causato da aggiunta di nicotina liquida sul filtro, un caso di iniezione sotto cute di liquido di sigaretta elettronica, e due tentativi di suicidio tramite ingestione di cartucce. Per un caso la modalità di esposizione non è risultata nota.

La via di esposizione più frequentemente indicata è stata l'ingestione (n. 80, 47%) seguita da contatto con mucosa orale (n. 50, 29%), contatto oculare (n. 15, 9%), inalazione (n. 10, 6%), contatto cutaneo (n. 6, 4%), inoculo (n. 3, 2%). Otto pazienti (5%) sono risultati esposti attraverso più vie. Centodieci casi (64%) sono risultati asintomatici. I casi con segni/sintomi associabili all'esposizione in esame sono stati 62 (36%). Di questi, un caso non è risultato valutabile in termini di gravità dell'intossicazione mentre, per 59 (34%) casi con effetti clinici, l'intossicazione è stata classificata *lieve* e per due *moderata*. Gli effetti clinici più frequentemente rilevati hanno compreso: irritazione soggettiva orofaringea e irritazione oculare (n. 10, rispettivamente); nausea e vomito (n. 8, rispettivamente); iperemia oculare (n. 6), dolore oculare (n. 5). Due pazienti con manifestazione cutanee comprendenti papule, ponfo e prurito in un caso, prurito e rash nell'altro, sono stati classificati come casi di sospetta reazione allergica.

Questi ultimi hanno compreso: un bambino di 2 anni di età che, a seguito di accesso incontrollato a miscela liquida contenente il 36% di nicotina, ha inizialmente sviluppato atassia, rallentamento motorio e vomito ripetuto e, successivamente, tachicardia (130/min); un paziente di 34 anni che ha ingerito accidentalmente nicotina liquida mentre aspirava dalla sigaretta elettronica e ha manifestato dopo 30 minuti cefalea, vertigini, pirosi gastrica e dispnea. Non sono stati rilevati casi con segni/sintomi di gravità elevata o mortale.

Il CAV di Milano ha fornito indicazione di intervento domiciliare o di non intervento per il 68% dei casi di esposizione esaminati (n. 117), mentre per il 32% (n. 55) l'intervento indicato è stato di tipo ospedaliero. Per il 68% (n. 126) dei pazienti è stato prescritto almeno un intervento terapeutico. In particolare, è stata data indicazione di sola terapia sintomatica per il 41% (n. 70) dei casi o di sola terapia per la prevenzione dell'assorbimento per il 10% (n. 17) mentre, per il 16% (n. 25) dei pazienti è stata prescritta sia la terapia sintomatica sia di prevenzione assorbimento. Non è stato necessario alcun intervento terapeutico per il 32% (n. 60) dei casi. Le terapie sintomatiche più frequentemente indicate sono state finalizzate alla protezione delle mucose (n. 66, 48%). Per cinque casi è stata prescritta l'assunzione di sedativi, per quattro la somministrazione di anti H2, per tre una terapia cortisonica e per due è stata data indicazione di idratazione. Gli interventi mirati alla prevenzione dell'assorbimento hanno compreso: CVA bolo (n. 24, 14%), lavaggio oculare (n. 14, 8%), lavaggio cutaneo (n. 10, 6%), gastrolusi (n. 3, 2%). L'emesi a domicilio e il purgante salino sono stati indicati per due casi e un caso, rispettivamente.

Commenti e considerazioni

Il rilevante incremento di richieste di consulenza sottoposte al CAV di Milano per la gestione di esposizioni umane alle miscele liquide e/o ai vapori della sigaretta elettronica, passate da 42 casi nel 2012 a 129 nel corso dei primi 6 mesi del 2013, risulta indicativo del rapido diffondersi dell'uso di questo articolo. Conseguentemente, la disponibilità sul mercato di miscele contenenti nicotina a concentrazioni che possono risultare pericolose pone un problema di sicurezza e di assunzione di adeguate misure di prevenzione. Infatti, esposizioni a breve termine a nicotina possono causare irritazione degli occhi e della pelle, effetti a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale, cui possono seguire convulsioni e insufficienza respiratoria (9). La dose media letale per l'adulto è stimata tra 40 e 60 mg,

corrispondente a 0,6-1,0 mg/kg peso corporeo, mentre nei bambini circa 10 mg possono dar luogo ad effetti con conseguenze letali (9). Le miscele disponibili sul mercato possono contenere quantitativi variabili di nicotina, generalmente compresi tra 6 e 26 mg/mL, che possono arrivare anche a 36 mg/mL per le confezioni acquistabili su internet (10).

In una recente indagine condotta negli USA è stato evidenziato come le soluzioni contenenti nicotina possono contenere quantitativi di questa sostanza che sono potenzialmente letali nell'adulto e nel bambino. Per esempio, un contenitore di 5 ml contenete una soluzione di 20 mg/mL contiene 100 mg di nicotina (11).

In considerazione delle caratteristiche tossicologiche, la nicotina è presente nell'Allegato VI del Regolamento 1272/2008 con la seguente classificazione armonizzata (12): *Acute Tox. 1; Acute Tox. 3**, *Aquatic Chronic 2* e le relative indicazioni di pericolo:

- H310 Letale per contatto con la pelle
- H301 Tossico se ingerito
- H411 Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Tale classificazione comporta che i flaconi contenenti miscele di nicotina devono essere classificati ed etichettati in base alla differente concentrazione di nicotina presente (13).

Le osservazioni attualmente disponibili in Italia tramite il contributo del CAV di Milano e del SIN-SEPI evidenziano che la maggior parte degli incidenti riferiti a sigarette elettroniche (n. 116, 67%) si verifica durante il normale utilizzo di questo articolo ed è principalmente causata dalla perdita di liquido dalla cartuccia in esso contenuta, con conseguente esposizione per via cutanea e/o orale dell'utilizzatore. Altro aspetto di rilievo è l'osservazione di ripetuti incidenti (n. 31, 18%) causati da accesso incontrollato da parte di pazienti in età pediatrica alle miscele liquide presenti nei contenitori per la ricarica o nelle cartucce. Sono stati anche osservati alcuni casi di errore terapeutico (n. 7, 4%) dovuto allo scambio tra cartucce e confezioni monodose di farmaci da applicare nell'occhio (n. 6) o nell'orecchio (n. 1). Infine, sono stati identificati due casi di sospetta reazione allergica, con sviluppo di effetti cutanei a seguito di esposizione ripetuta per via inalatoria, in un caso, e per vie multiple nell'altro.

I casi con segni/sintomi associabili all'esposizione sono stati tutti classificati come intossicazioni di gravità lieve, con l'eccezione di due casi, considerati di gravità moderata. Entrambi i pazienti avevano ingerito la miscela liquida: uno di questi casi, di 2 anni di età, è risultato esposto a seguito di accesso incontrollato mentre l'altro, un paziente di età adulta, ha ingerito il liquido a seguito di aspirazione.

Nel loro insieme, i risultati presentati in questo contributo evidenziano la necessità di un'attenta verifica delle caratteristiche funzionali delle sigarette elettroniche in commercio al fine di evitare il rilascio di liquidi durante il loro utilizzo. Per quanto riguarda le modalità di confezionamento delle miscele liquide, i dati disponibili suggeriscono l'opportunità di un'attenta verifica delle misure di sicurezza sino ad ora adottate per prevenire la possibilità di accesso incontrollato da parte di minori alle confezioni e per evitare che queste risultino attrattive per i bambini per il loro colore o per la presenza di particolari aromi.

Dalle osservazioni effettuate risulta opportuno considerare la criticità legata alla possibilità che i contenitori delle miscele liquide non siano adeguatamente differenziati da quelli adottati per i farmaci monodose e possano pertanto dar luogo a confusione. Ulteriore aspetto di particolare interesse è dato dall'osservazione di due sospetti casi di reazione allergica che pongono il problema di un'attenta disamina dei diversi componenti delle soluzioni liquide, tra cui gli aromi utilizzati.

Bibliografia

1. Settimi L, Davanzo F, Volpe C, Maiozzi P, Urbani E, Cossa L. *Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose e le Intossicazioni: casi rilevati nel 2006. Primo rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/39).
2. Settimi L, Davanzo F, Volpe C, Urbani E, Maiozzi P. *Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose e le Intossicazioni: casi rilevati nel 2007. Secondo rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/26).
3. Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L, Milanese G. *Sistema Informativo nazionale sulle esposizioni pericolose e le intossicazioni: casi rilevati nel 2008. Terzo rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/13).
4. Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L, Milanese G. *Sistema Informativo nazionale sulle esposizioni pericolose e le intossicazioni: casi rilevati nel 2009. Quarto rapporto annuale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/8).
5. Davanzo F, Settimi L, Condò M, Marcello I, Zoppi F, Binetti R. Un cluster di intossicazioni da metanolo in Sicilia: descrizione dei casi e identificazione delle fonti di esposizione. *Epidemiol Prev* 2009;33(3):104-12.
6. Settimi L, Severgnini P, Davanzo F, Fracassi A, Miceli G, Marcello I, Binetti R. Bystanders acute exposure related to soil use of metam-sodium and metam potassium: observations performed by the Italian Program for Surveillance of Acute Pesticide-related Illnesses. *Clin Toxicol* 2010;48:301.
7. Davanzo F, Settimi L, Stefanelli P, Bartollini G, Barciocco D, Sesana F, Borghini R, Panzavolta G, Fonda A. A case of contact dermatitis to dimethylfumarate in shoes identified in Italy. *Ann Ist Super Sanita* 2010;46:366-9.
8. Settimi L, Davanzo F, Lauria L, Casini ML, Ferrazin F. Oral ingestion of a topical benzydamine hydrochloride-containing gynaecological preparation in association with television advertising in Italy: analysis of cases managed by a National Poison Control Centre. *BMJ Open* 2012;2:e000204.
9. EFSA Statement. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms *The EFSA Journal* 2009; RN-286, 6-47. Disponibile all'indirizzo: <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/286r.pdf>; ultima consultazione 30/10/2013.
10. German Cancer Research Center. *Electronic Cigarettes – An Overview*. Red Series Tobacco Prevention and Tobacco Control; Volume 19. Heidelberg; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.dkfz.de/en/presse/download/RS-Vol19-E-Cigarettes-EN.pdf>; ultima consultazione 02/12/13.
11. Etter J-F, Bullen C, Fluoris AD, Laugensen M, Eissenberg T. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control* 2011. Doi:10.1136/tc.2010.042168.
12. Parlamento Europeo e Consiglio. Regolamento CE 1272/2008 del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica ed abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea* L 353, 31 dicembre 2008.
13. Ministero della Salute. *Circolare n. 11014 09 marzo 2010 Elementi per verifica di corretta etichettatura sigarette elettroniche/inalatore di nicotina*. Roma: Ministero della Salute; 2010. Disponibile all'indirizzo: http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=uoKIECXJQS52Ckv0QtvJ4g_.sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=32610&parte=1%20&serie=; ultima consultazione 11/12/13.

*Stampato da De Vittoria srl
Via degli Aurunci, 19 - 00185 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n. 4) 28° Suppl.