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 pre confezionato (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.