

LE SIGARETTE ELETTRONICHE ED I LORO EFFETTI SUL SISTEMA RESPIRATORIO

A cura del dott. Luigi Francesco Iannone

HIGHLIGHTS

- Nel 2018, 6.9 milioni di persone nel mondo utilizzavano sigarette elettroniche (*e-cig*);
- L'esposizione all'aerosol delle *e-cig* nei topi porta a rapidi cambiamenti a livello cellulare e proteico;
- Nell'estate del 2019, negli Stati Uniti, sono stati segnalati diverse centinaia di casi di malattia respiratoria acuta associata all'uso di *e-cig*;
- Gli Stati Uniti e l'Unione Europea, così come altri paesi, hanno posizioni sulle *e-cig* che variano da una riduzione del danno rispetto alle tradizionali sigarette ad un principio di precauzione nel loro utilizzo;
- Ulteriori studi sono necessari per determinare il rischio sulla salute, assoluto e relativo rispetto alle sigarette tradizionali, delle *e-cig*.

INTRODUZIONE

La sigaretta elettronica (*e-cig*) è un dispositivo ideato per simulare e sostituire, nell'utilizzo e nell'aspetto, le sigarette tradizionali ed i sigari. Solitamente, contengono al loro interno una quantità variabile di nicotina (tra 6 e 24 mg per singola cartuccia) insieme ad una miscela chimica composta da acqua, glicole propilenico, glicerolo ed altre sostanze (solitamente aromatizzanti)¹. Tramite una resistenza metallica, tale miscela (trasportata dal serbatoio alla bobina metallica) è fatta vaporizzare passando dallo stato liquido a quello di vapore per effetto del calore². Dalla loro introduzione 15 anni fa, le *e-cig* hanno subito importanti cambiamenti nel design consentendo un maggiore controllo dell'utente sulla composizione del liquido, sulla concentrazione di nicotina e sulla modalità/quantità di liquido che viene vaporizzato. L'epidemia di tabacco è una delle maggiori minacce alla salute pubblica a livello globale, uccidendo oltre 8 milioni di persone all'anno. Più di 7 milioni di questi decessi sono il risultato dell'uso diretto del tabacco, mentre circa 1.2 milioni sono il risultato di non fumatori esposti al fumo passivo³. Nel 2016, più di un miliardo di persone in tutto il mondo fumavano tabacco. Nel 2017, solo negli Stati Uniti, 34.3 milioni (14%) di adulti erano fumatori, di questi, 6.9 milioni (2.8%) utilizzatori di *e-cig* con tassi più elevati nei giovani ed in rapida crescita³. Gli effetti sulla salute dell'esposizione alle *e-cig*, soprattutto dell'esposizione cronica, sono ancora incerti sebbene le *e-cig* emettano carbonili volatili, specie reattive dell'ossigeno, furani e metalli (nichel, piombo, cromo) i quali sono di per sé tossici per i polmoni.

L'EVOLUZIONE DEL DISPOSITIVO

Come precedentemente accennato, negli anni le *e-cig* hanno subito notevoli cambiamenti nel design per fornire nicotina in modo più efficiente ed inizialmente, la maggior parte delle vendite proveniva da prodotti "*ciga-like*", ossia simili esteticamente alle sigarette tradizionali. I primi modelli di *e-cig* con sistemi modulari contenenti batterie, serbatoi riempibili per il liquido e le bobine di riscaldamento hanno avuto (ed hanno) un seguito relativamente piccolo⁴. Con l'introduzione sul mercato dei nuovi dispositivi più recenti, gli utilizzatori di *e-cig* hanno avuto un rapido aumento in uso negli Stati Uniti ed in tutto il mondo; solo durante il periodo 2015-2018, le vendite complessive statunitensi di *e-cig* sono raddoppiate¹. In questi nuovi dispositivi la nicotina contenuta nei liquidi è presente in forma protonata, generata per titolazione con acido benzoico per dare la nicotina sale benzoato; gli utenti percepiscono gli aerosol prodotti dai liquidi contenenti sale di nicotina come meno irritanti, permettendo perciò una maggiore assunzione della sostanza rispetto agli aerosol dei liquidi tradizionali che contengono nicotina a base libera⁵. La concentrazione di nicotina (59 mg/mL; 127 mM) nelle cartucce di liquidi di nuova generazione commercializzate negli Stati Uniti è maggiore rispetto ai tradizionali liquidi elettronici (in genere 6-18 mg/mL di nicotina; 37-111 mM). Studi recenti hanno dimostrato che i consumatori di queste nuove cartucce hanno livelli di nicotina nel sangue simili ai profili di concentrazione dei fumatori di sigarette tradizionali⁶.

STUDI SUI MODELLI ANIMALI

I modelli animali forniscono uno strumento utile ed indispensabile per lo studio dei potenziali effetti dell'esposizione alle *e-cig*⁷. Circa 60 studi sono stati condotti per valutare gli effetti delle *e-cig* nei topi, con esposizioni che variavano da una singola dose fino a tre/sei mesi usando glicole propilenico /glicerina vegetale con o senza nicotina ed *e-liquid* commerciali. Le esposizioni acute hanno causato cambiamenti a livello proteico, tra cui *up-regulation* di mucine e citochine, nonché alterazioni cellulari inclusa compromissione dell'autofagia⁸. Le esposizioni croniche hanno indotto, a livello delle vie respiratorie, infiammazione, neutrofilia, rimodellamento delle stesse vie aeree, enfisema ed una maggiore sensibilità ai test con la metacolina⁹. Molti di questi eventi sono risultati indipendenti dalla presenza o meno di nicotina. Pertanto, l'esposizione all'aerosol delle *e-cig* nei topi porta a rapidi cambiamenti a livello cellulare e proteico. Inoltre, e di maggiore importanza, un'esposizione alle *e-cig* tra 5 e 16 settimane ha causato apoptosi delle cellule alveolari e semplificazione architettone bronchiolare suggestive di enfisema, sebbene i risultati non siano consistenti tra vari studi¹⁰. Infine, sebbene le *e-cig* siano state ampiamente pubblicizzate per avere un rischio trascurabile di malignità rispetto al tabacco, l'esposizione all'aerosol di *e-cig* è stato recentemente associato a danno al DNA, che si ritiene causato dal metabolismo *in situ* della nicotina in nitrosammine^{11,12}. Due settimane di esposizione all'aerosol di *e-cig* in modelli murini ha ridotto la sopravvivenza ed aumentato

il carico patogeno dopo l'inoculazione con *Streptococcus pneumoniae* o influenza A, due principali cause di polmonite nell'uomo. Infine, l'esposizione può comportare un aumento della colonizzazione delle vie aeree superiori con agenti patogeni e virulenti ed essere causa di cambiamenti nel fenotipo patogeno, come dimostrato con *Staphylococcus aureus*^{13,14}. Quindi, anche se ulteriori studi sono necessari, i dati sugli animali suggeriscono che l'e-cig comporti una maggiore suscettibilità alle infezioni. Sebbene la maggior parte degli studi abbia trovato un significativo effetto in seguito all'uso della e-cig, due studi finanziati dall'industria non hanno confermato questo effetto^{11,15}.

STUDI SULL'UOMO

Il sistema respiratorio varia notevolmente nella sua composizione e funzione dalle grandi vie aeree allo spazio alveolare; in prossimità, le vie aeree funzionano per condurre aria al polmone più profondo proteggendolo da sostanze tossiche e microrganismi dannosi, la parte terminale formata dagli alveoli è una struttura più delicata rivestita da sottili cellule alveolari di tipo 1 e tensioattivo prodotto dalle cellule alveolari di tipo 2, insieme ai macrofagi alveolari. Una membrana basale separa l'epitelio alveolare dall'endotelio capillare, producendo una barriera alveolare-capillare notevolmente sottile di circa 5 µm per facilitare la diffusione del gas¹⁶. Date le grandi differenze tra queste due regioni, le indagini tossicologiche dovrebbero concentrarsi su entrambe le parti distintamente. Pochi studi epidemiologici hanno esaminato gli effetti cronici dell'uso di e-cig in giovani che iniziano con le e-cig o fumatori che si sono convertiti all'utilizzo esclusivo di queste¹⁷. Vari sondaggi sugli adolescenti hanno riscontrato un aumento del rischio di sintomi respiratori. Uno di questi ha coinvolto circa 45.000 adolescenti di Hong Kong ed ha associato l'uso di e-cig nel mese precedente con maggiori probabilità di riportare tosse cronica (OR 2.1, CI 95% 1.8 a 2.5)¹⁸. Uno studio condotto su 2000 studenti di scuole superiori nel sud della California, di cui il 10% erano attuali fumatori di e-cig (almeno nei 30 giorni precedenti), ha dimostrato come sia l'uso passato che quello attuale fossero associati ad un aumento quasi doppio del rischio di sintomi bronchitici cronici (tosse cronica, catarro o bronchite). Inoltre, da un'indagine condotta in un liceo della Corea, è stato dimostrato come la diagnosi di asma fosse aumentata in utilizzatori di e-cig rispetto a coloro che non le avevano mai utilizzate, dopo l'aggiustamento per l'esposizione al fumo di sigaretta tradizionale (OR 2.7, da 1.3 a 5.8)¹⁹. Altre survey, che hanno coinvolto giovani residenti alle Hawaii ed in Florida, hanno trovato associazioni tra l'uso di e-cig, storia di asma ed esacerbazioni dell'asma stesso²⁰. Una recente analisi dei dati del "Behavioral Risk Factor Surveillance Survey" ha evidenziato invece negli adulti, un'associazione tra uso di e-cig con asma o bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)²¹. In un altro studio *population-based* in Svezia, è stata evidenziata un'associazione tra uso di e-cig con vari sintomi respiratori (tosse cronica, espettorato o respiro sibilante) che risultavano ancora più gravi negli utenti che utilizzavano anche le sigarette tradizionali contemporaneamente; associazioni tra i non

fumatori e coloro che non hanno mai fumato erano più deboli e non statisticamente significative²². Infine, uno studio recente su quasi 40.000 partecipanti allo studio *Health e-Heart* ha dimostrato che l'uso di *e-cig* era associato con autovalutazioni più elevate di dispnea e segnalazioni di BPCO e asma²³. Tuttavia, questi studi sono trasversali ed i risultati sono stati auto-riportati dai partecipanti, perciò sono necessari ulteriori studi di coorte per confermare i dati, sebbene vi sia una costante associazione tra giovani e adulti utilizzatori di *e-cig* e sintomi alle vie aeree e lesioni alveolari, così come dimostrato anche nei modelli animali. Nell'estate del 2019, diverse centinaia di casi di malattia respiratoria acuta associata all'uso di *e-cig* sono stati segnalati negli Stati Uniti, sollecitando indagini multiple dai vari stati e dalle agenzie sanitarie federali, compresi i "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)". Attualmente, sette decessi sono stati attribuiti all'uso di *e-cig*, e le indagini sono ancora in corso. Inoltre, recentemente, in 53 utilizzatori di *e-cig*, in Illinois ed in Wisconsin, sono state descritte varie manifestazioni cliniche, tra cui disturbi gastrointestinali (81%), generali (100%) e respiratori (98%) di cui 87% dispnea e 83% tosse; inoltre, la maggior parte dei pazienti aveva ipossiemia arteriosa (69%), elevato livello di neutrofili (94%) e transaminasi elevate (55%). Quattordici pazienti sono stati sottoposti a broncoscopia con analisi cellulare, che ha dimostrato un'elevata percentuale di neutrofili (mediana 65%) e corrispondente riduzione della percentuale di macrofagi (mediana 21%)²⁴. Quindici pazienti hanno avuto diagnosi di sindrome da *distress* respiratorio acuto e la maggior parte dei pazienti presentava una radiografia toracica anormale. Tutti e 48 i pazienti scansionati mediante tomografia computerizzata presentavano un parenchima polmonare anormale, tipicamente caratterizzato da opacità a vetro smerigliato in entrambi i polmoni. Questi risultati sono stati monitorati dai CDC e risultati simili sono stati riportati in 25 stati negli US²⁵. Se questa "sindrome respiratoria associata all'uso di *e-cig*" sia causata dal propilene glicole/glicerina vegetale e nicotina, oppure è dovuto ai tetraidrocannabinoli e/o solventi e adulteranti associati come la vitamina E, resta ancora da determinare.

STUDI SUI FUMATORI CONVERTITI ALLE *e-cig*

Diversi gruppi hanno studiato i sintomi e le spirometrie di fumatori cronici che passavano all'uso della *e-cig*; tuttavia, sebbene alcuni studi avessero evidenziato miglioramenti nella salute polmonare complessiva negli utenti convertiti alle *e-cig*, i risultati non sono stati coerenti con quelli ottenuti dalla riduzione/abolizione del consumo di sigarette²⁶. Studi finanziati dall'industria delle *e-cig* hanno costantemente riscontrato pochi effetti negativi sulla salute respiratoria nella transizione dei fumatori di sigarette normali alle *e-cig*²⁷. È importante evidenziare come questi studi non hanno osservato se le *e-cig* abbiano tossicità respiratoria di per sé ma se gli outcome valutati differiscono da quelli di fumatori di sigarette tradizionali. Per rispondere a questa domanda, dovrebbero essere effettuati studi per valutare i fumatori che sono passati all'esclusivo uso

di *e-cig* con i fumatori che hanno smesso di fumare definitivamente o con sostituzione alla terapia con nicotina od altra farmacoterapia approvata.

EFFETTI SULLA SALUTE DELLA POPOLAZIONE

Negli Stati Uniti, la *Food and Drug Administration* (FDA) è tenuta a considerare gli effetti netti delle sue politiche regolatorie sulla salute della popolazione in generale. Recenti valutazioni sull'uso delle *e-cig* sono giunte a conclusioni differenti se i possibili benefici di riduzione del danno nel sostituire la sigaretta tradizionale con le *e-cig* possano superare di gran lunga gli effetti avversi delle *e-cig* da sole tra i fumatori, ex-fumatori che usano le *e-cig*, ed utenti che utilizzano sigarette tradizionali ed elettroniche. Queste conclusioni incoerenti riflettono l'incertezza sugli effetti a lungo termine sulla salute delle *e-cig*, la loro efficacia come agenti per smettere di fumare ed il loro effetto sulla popolazione pediatrica. Un modesto aumento di rischio di patologie respiratorie attribuibili alle *e-cig* come carcinoma polmonare, BPCO o patologia cardiovascolare (così come su outcome poco valutati come l'esposizione in utero ed il fumo passivo alle *e-cig*), potrebbe cambiare nettamente le evidenze sugli effetti della popolazione al fine di supportare politiche di regolamentazione più restrittive sulle *e-cig*⁷. Negli Stati Uniti, la valutazione degli effetti può cambiare sulla base del grande aumento dell'uso delle *e-cig* in giovani in età scolare nel 2018, che ha probabilmente determinato un aumento nell'uso complessivo di qualsiasi prodotto relato al tabacco, in gran parte cancellando i recenti progressi nella riduzione dell'uso di sigarette nei giovani. In grandi studi internazionali, ed evidenziato in *review* e meta-analisi, l'uso di *e-cig* è stato associato ad una riduzione della cessazione della sigaretta tradizionale, sebbene queste associazioni possano variare in base alla modalità d'uso ed al tipo di device. Al contrario, l'evidenza da trial clinici randomizzati, che le *e-cig* sono efficaci per cessare il consumo di sigarette tradizionali è limitata. Recentemente uno studio randomizzato ha dimostrato la superiorità delle *e-cig* rispetto ai cerotti alla nicotina per smettere di fumare ad un anno (18% rispetto al 9.9%); ma sebbene questi risultati siano promettenti, una nota editoriale ha sottolineato che il tasso di abbandono nel gruppo di *e-cig* non era superiore ai tassi associati con la farmacoterapia approvata dalla FDA in altri studi. Inoltre, l'80% dei pazienti nel gruppo che utilizzava *e-cig* stava ancora usando questo dispositivo dopo un anno, rispetto al 9% del gruppo in terapia sostitutiva con la nicotina, sottoponendo così il gruppo di *e-cig* a rischi per la salute, compreso il doppio utilizzo di *e-cig* e tradizionali.

DIFFERENZE NEGLI APPROCCI NORMATIVI

Considerate le numerose incertezze in termini di effetti sulla salute e sui danni potenziali, diversi approcci normativi sono stati adottati in diversi paesi, con il Regno Unito ad un estremo che promuove l'uso delle *e-cig* per la riduzione del danno e gli Stati Uniti e l'Unione Europea, così come altri paesi, che hanno posizioni che variano da riduzione del danno ad un principio di precauzione. Globalmente, le società scientifiche pneumologiche hanno generalmente sottolineato un approccio precauzionale, con l'eccezione della *Royal College of Physicians* nel Regno Unito. Ad esempio, un recente panel della *European Respiratory Society* ha concluso che ***siccome gli effetti cronici dell'uso di e-cig sono sconosciuti, nessuna prova dimostra che siano più sicuri rispetto ad altri prodotti del tabacco e che, sulla base della conoscenza attuale, effetti negativi sulla salute non possono essere esclusi.***

CONCLUSIONI

L'incertezza sui rischi per la salute dell'uso delle *e-cig* e la loro efficacia come agenti per smettere di fumare rappresentano una sfida per i clinici. L'utilizzo della farmacoterapia basata sull'evidenza ed i cerotti a base di nicotina, sicuri ed efficaci nel ridurre la dipendenza alla nicotina da sigarette, combinata con la consulenza psicologica, è attualmente l'unico approccio per il quale esista certezza terapeutica. *Ad oggi, per nessun dispositivo di e-cig sono stati condotti studi tossicologici/di sicurezza a lungo termine negli esseri umani; senza questi dati, dire con certezza se le e-cig siano più sicure delle sigarette combustibili è impossibile.* Prossimamente si determinerà se ed in che modo la patologia polmonare possa manifestarsi con l'utilizzo delle *e-cig* e quanto grave questa possa essere: come con i fumatori, è probabile che gli utilizzatori di *e-cig* abbiano una suscettibilità variabile al danno polmonare influenzato da molti fattori genetici ed ambientali interagenti. La continua e rapida evoluzione tecnologica di questi dispositivi potranno mitigare o potenziare particolari tossicità.

BIBLIOGRAFIA

1. King, B. A., Gammon, D. G., Marynak, K. L. & Rogers, T. Electronic Cigarette Sales in the United States, 2013-2017. *JAMA - Journal of the American Medical Association* **320**, 1379–1380 (2018).
2. Gottlieb, M. Regulation of E-Cigarettes in the United States and Its Role in a Youth Epidemic. *Children* **6**, 40 (2019).
3. Tobacco. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. (Accessed: 24th November 2019)
4. Cullen, K. A. *et al.* Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students - United States, 2011-2018. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **67**, 1276–1277 (2018).
5. Huang, J. *et al.* Vaping versus JUULing: How the extraordinary growth and marketing of JUUL transformed the US retail e-cigarette market. *Tob. Control* **28**, 146–151 (2019).
6. Jackler, R. K. & Ramamurthi, D. Nicotine arms race: JUUL and the high-nicotine product market. *Tob. Control* (2019). doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054796
7. Larcombe, A. N. *et al.* The effects of electronic cigarette aerosol exposure on inflammation and lung function in mice. *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* **313**, L67–L79 (2017).
8. Werley, M. S. *et al.* Toxicological assessment of a prototype e-cigarette device and three flavor formulations: A 90-day inhalation study in rats. *Inhal. Toxicol.* **28**, 22–38 (2016).
9. Reinikovaite, V. *et al.* The effects of electronic cigarette vapour on the lung: Direct comparison to tobacco smoke. *European Respiratory Journal* **51**, (2018).
10. Hwang, J. H. *et al.* Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. *J. Mol. Med.* **94**, 667–679 (2016).
11. Lee, H. W. *et al.* E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115**, E1560–E1569 (2018).
12. Lee, K. M. *et al.* Biological changes in C57BL/6 mice following 3 weeks of inhalation exposure to cigarette smoke or e-vapor aerosols. *Inhal. Toxicol.* **30**, 553–567 (2018).
13. Sussan, T. E. *et al.* Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One* **10**, (2015).
14. Miyashita, L. *et al.* E-cigarette vapour enhances pneumococcal adherence to airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* **51**, (2018).
15. Phillips, B. *et al.* Toxicity of the main electronic cigarette components, propylene glycol, glycerin, and nicotine, in Sprague-Dawley rats in a 90-day OECD inhalation study complemented by molecular endpoints. *Food Chem. Toxicol.* **109**, 315–332 (2017).
16. Tsunoda, S., Fukaya, H., Sugihara, T., Martin, C. J. & Hildebrandt, J. Lung volume, thickness of alveolar walls, and microscopic anisotropy of expansion. *Respir. Physiol.* **22**, 285–296 (1974).
17. McConnell, R. *et al.* Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **195**, 1043–1049 (2017).
18. Wang, M. P., Ho, S. Y., Leung, L. T. & Lam, T. H. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese

- Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatrics* **170**, 89–91 (2016).
19. Cho, J. H. & Paik, S. Y. Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. *PLoS One* **11**, (2016).
 20. Schweitzer, R. J., Wills, T. A., Tam, E., Pagano, I. & Choi, K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev. Med. (Baltim)*. **105**, 226–231 (2017).
 21. Wills, T. A., Pagano, I., Williams, R. J. & Tam, E. K. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. *Drug Alcohol Depend.* **194**, 363–370 (2019).
 22. Hedman, L. *et al.* Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. *JAMA Netw. Open* **1**, e180789 (2018).
 23. Wang, J. B. *et al.* Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One* **13**, (2018).
 24. Layden, J. E. *et al.* Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* (2019). doi:10.1056/nejmoa1911614
 25. Hammond, D. Outbreak of pulmonary diseases linked to vaping. *BMJ* **l5445** (2019). doi:10.1136/bmj.l5445
 26. Cibella, F. *et al.* Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin. Sci.* **130**, 1929–1937 (2016).
 27. Walele, T. *et al.* Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **92**, 226–238 (2018).