

## Effetti delle sigarette elettroniche sulla salute: una revisione sistematica delle prove disponibili

LAURA AMATO<sup>1</sup>, FABIO CRUCIANI<sup>1</sup>, RENATA SOLIMINI<sup>2</sup>, ALESSANDRA BARCA<sup>3</sup>, ROBERTA PACIFICI<sup>2</sup>, MARINA DAVOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio-ASL Roma 1; <sup>2</sup>Centro Nazionale Dipendenze e Doping, Istituto Superiore di Sanità, Roma; <sup>3</sup>Area Promozione della Salute e Prevenzione, Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio, Roma.

*Pervenuto su invito il 16 dicembre 2019.*

**Riassunto. Introduzione.** Negli ultimi anni si è assistito a un enorme sviluppo dell'utilizzo di sigarette elettroniche (*e-cig*). In Italia, nel 2019 gli utilizzatori di *e-cig* sono stati circa 900.000. Gli utilizzatori tendono a trascurare il rischio assoluto del prodotto in favore del rischio relativo rispetto alle sigarette tradizionali. Questo è anche dovuto al fatto che al momento ci sono ancora grandi lacune di conoscenza riguardo alle ricadute sulla salute dell'utilizzo di *e-cig*. Recentemente sono emerse segnalazioni relative a effetti avversi (EA) sulla salute legati al loro utilizzo. Al 10 dicembre 2019 ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi sono stati segnalati 2409 casi di malattia polmonare associata all'uso di *e-cig* e 52 decessi. **Obiettivo.** Sintetizzare le prove disponibili sugli effetti sulla salute delle *e-cig*. **Metodi.** Abbiamo ricercato revisioni sistematiche (RS) della letteratura pubblicate fino a settembre 2019. **Risultati.** La ricerca sistematica della letteratura ha individuato 14 revisioni che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Le revisioni includevano 1037 studi, di cui 77 fornivano informazioni utili per questa revisione. Data l'eterogeneità dei confronti e delle misure di esito, i risultati vengono descritti narrativamente. *Effetti sull'apparato respiratorio:* tosse, catarro, asma; sono stati riferiti anche casi di bronchite cronica e BPCO. *Effetti sull'apparato orofaringeo:* lesioni infiammatorie della cavità orale, lingua nera villosa, reazioni allergiche, formazione endogena di cancerogeni, sviluppo di cancro orale. *Effetti sull'apparato cardiovascolare:* incremento del battito cardiaco, aumento della pressione sistolica e diastolica. *Effetti su cute e annessi:* dermatite squamosa e pruriginosa. *Qualsiasi effetto avverso:* gli EA più frequenti sono tosse, bocca secca, respiro corto, irritazione della bocca e della gola e cefalea. *Effetti del fumo passivo di e-cig:* aumento dei livelli di cotinina negli ambienti esposti. **Conclusioni.** Questi risultati, basati su prove di qualità da molto bassa a moderata, evidenziano una serie di possibili rischi legati all'utilizzo di *e-cig*. Vi è comunque bisogno di ulteriori studi ben condotti e con periodi di follow-up più lunghi per confermare questi risultati.

**Parole chiave.** Effetti avversi, fumo, revisione sistematica, sigaretta elettronica.

*Effects of electronic cigarettes on health: a systematic review of the available evidence.*

**Summary. Background. Background.** In recent years there has been an enormous development in the use of electronic cigarettes (*e-cig*). In Italy, in the 2019, the users of *e-cig* are about 900.000. *E-cig* users tend to overlook the absolute risk of the *e-cig* product in favor of the relative risk compared to traditional ones. This is also due to the fact that at the moment there are large knowledge gaps on the health effects of using *e-cig*. Recently reports have emerged regarding serious health adverse effects (AE) related to their use. As of December 2019, the American Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported 2409 cases of lung disease associated with the use of *e-cig*, and 52 deaths. **Aim.** To summarize the available evidence on the health effects of electronic cigarettes. **Methods.** We searched systematic reviews (SR) of the literature published up to September 2019. **Results.** The systematic searches led to the identification of 14 SRs (1037 studies included of which 77 provided useful information for this review) that met the inclusion criteria. Given the heterogeneity of the comparisons and of the outcome measures considered, the results are described narratively. *Effects on the respiratory system:* cough, phlegm, asthma and bronchitis symptoms, cases of chronic bronchitis and COPD have also been reported. *Effects on the oropharyngeal system:* lesions in the oral cavity, villous black tongue, allergic reactions, endogenous formation of carcinogens, development of oral cancer. *Effects on the cardiovascular system:* increased heart rate, increased systolic and diastolic pressure. *Effects on skin and annexes:* squamous and pruritic dermatitis. *Any adverse effect:* the most frequently reported AEs are cough, dry mouth, shortness of breath, irritation of the mouth and throat and headache. *Effects of exposure to e-cig passive smoking:* increase in cotinine levels in exposed environments. **Conclusions.** These results, based on evidence from very low to moderate, show a series of possible risks linked to the use of *e-cig*. However, there is a need for further well-conducted studies with longer follow-up periods to confirm these results.

**Key words.** Adverse effects, electronic cigarette, smoke, systematic review.

## Introduzione

Le sigarette elettroniche (*e-cig*) sono prodotti non combustibili che generano un aerosol inalabile contenente liquidi a base sia di nicotina sia di altre sostanze quali aromi, glicole propilenico e glicerina vegetale. Immesse sul mercato sia come strumento potenzialmente utile ad aiutare i fumatori nella cessazione del fumo, ma poi utilizzato anche come strumento per uso ricreativo, il loro uso si è successivamente esteso anche ai non fumatori, diventando molto popolare soprattutto tra i giovani.

Attualmente in Italia gli utilizzatori di *e-cig* (abituati e occasionali) sono circa 900.000<sup>1</sup>. Tra questi, gli utilizzatori esclusivi di *e-cig* rappresentano una percentuale minore (16%) rispetto agli utilizzatori duali (79%), ovvero coloro che fanno un uso combinato di sigaretta tradizionale (ST) e *e-cig*, mentre coloro che non sono mai stati fumatori e che utilizzano la *e-cig* sono il 5%.

Per quanto attiene agli effetti sulla salute delle *e-cig*, va notato che esse sono arrivate sul mercato senza i test tossicologici pre-clinici e le prove di sicurezza a lungo termine che sono necessarie per i dispositivi medici.

Inoltre bisogna tenere presente che possono essere necessari decenni di fumo cronico per lo sviluppo di malattie broncopolmonari croniche per cui gli effetti sulla popolazione dell'uso delle *e-cig* potrebbero non essere evidenti fino alla metà di questo secolo. Infine le *e-cig* sono un "sistema aperto" in cui si può inserire il prodotto che si preferisce, è quindi fondamentale fare estrema attenzione alla grande variabilità dei componenti unici delle sigarette elettroniche aromatizzate, come glicole propilenico, glicerina vegetale e alle diverse sostanze chimiche aromatizzanti, che potrebbero indurre altri effetti sulla salute, a oggi non correlati al consumo di ST.

Per tutti questi motivi, al momento ci sono ancora grandi lacune di conoscenza riguardo alle ricadute sulla salute dell'utilizzo di *e-cig*. Tuttavia, al 31 ottobre 2019 ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi sono stati segnalati 1888 casi di malattia polmonare associata all'uso di *e-cig*, e 37 decessi. Tuttavia, i casi sono ancora aumentati e l'ultimo aggiornamento al 10 dicembre 2019 ha riferito 2409 casi di malattia polmonare e 52 decessi. La maggior parte dei casi registrati negli Stati Uniti ha utilizzato prodotti per *e-cig* contenenti THC (tetraidrocannabinolo), alcuni cannabidiolo (CBD) e cannabinoidi sintetici, molti hanno usato prodotti a base sia di THC sia di nicotina e altri pazienti hanno consumato prodotti contenenti solamente nicotina. I CDC segnalano inoltre che molti casi sono collegati all'utilizzo di prodotti acquistati attraverso canali non ufficiali e da rivenditori non autorizzati. I CDC stanno collaborando con i dipartimenti sanitari statali e con la Food and Drug Administration (FDA) per le indagini epidemiologiche del caso, ma

al momento nessuna singola sostanza o prodotto di sigaretta elettronica è stato associato alla malattia (pur se la causa sospetta sembra essere un'esposizione chimica). In relazione a un nuovo tipo di diluente addensante usato nei prodotti a base di THC contenenti vitamina E acetato, attualmente non ci sono sufficienti informazioni per determinare quale ruolo, se ve ne fosse, tale sostanza possa aver avuto in questa epidemia<sup>2</sup>.

In Italia, il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) sulle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP), coordinato dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), a seguito delle Comunicazioni inviate dall'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (EMCDDA)<sup>3</sup> di Lisbona, riguardanti i gravi casi di malattie polmonari e decessi tra le persone che hanno usato le *e-cig* negli Stati Uniti, a ottobre 2019 ha inviato un'allerta di grado 2 ai Centri Collaborativi SNAP, alla Direzione Generale Prevenzione - Ministero della Salute e all'Agenzia Italiana del Farmaco.

Riguardo l'uso delle sigarette elettroniche in generale, e relativamente al focolaio negli Stati Uniti, è necessario un atteggiamento di massima prudenza. Troppe sono ancora le informazioni che non si conoscono sugli effetti sulla salute, specialmente a lungo termine, ed è importante che operatori sanitari e cittadini siano informati su tali aspetti tuttora poco conosciuti. Infine, un aspetto da non trascurare è la necessità che le istituzioni rafforzino il valore educativo della Legge 3/2003 ("Legge Sirchia") sul divieto di fumo nei luoghi pubblici: un dato preoccupante è, infatti, che le persone che utilizzano le sigarette elettroniche tendono a usarle anche nei luoghi dove vige il divieto di fumo per le ST. Infatti il 62,6% degli utilizzatori di *e-cig* si sente libero di usarla nei luoghi chiusi (mezzi di trasporto pubblici, privati, locali, bar, ecc.)<sup>1</sup>. E proprio in questa direzione arriva la mozione "Contro il tabagismo" presentata dal Comitato di Bioetica il 27 settembre 2019 nella quale, tra le varie cose, si suggerisce di «[...] estendere i divieti di fumo a luoghi esterni, dove si ritrovano anche bambini e donne in gravidanza, quali ad esempio: giardini pubblici, luoghi di spettacolo all'aperto, spiagge attrezzate, stadi, campi sportivi, ristoranti all'aperto» e di «[...] estendere le limitazioni imposte nel nostro Paese anche alle sigarette a tabacco riscaldato e alle sigarette elettroniche»<sup>4</sup>. Inoltre, la Regione Lazio, a seguito dell'allerta di grado 2 emanata dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce sulle Nuove Sostanze Psicoattive, ha esteso il divieto di fumo alle sigarette elettroniche nelle strutture sanitarie del Lazio con una nota (numero U0825190 del 16 ottobre 2019) inviata a tutte le Direzioni delle Aziende sanitarie.

## Obiettivo

Sintetizzare le prove disponibili relativamente agli effetti sulla salute delle sigarette elettroniche.

## Metodi

Di seguito vengono descritti i criteri che sono stati utilizzati per la selezione degli studi da includere nella revisione.

Sono stati presi in considerazione studi con partecipanti fumatori di ST, e-cig e non fumatori. Non sono stati previsti limiti di genere e di età.

Sono state prese in considerazione revisioni sistematiche che: valutavano l'esistenza di un rapporto tra uso di sigarette elettroniche ed esiti per la salute; riportavano informazioni relative alla ricerca della letteratura; descrivevano la strategia di ricerca bibliografica utilizzata per il reperimento degli studi, i criteri di inclusione, il numero totale di studi reperiti e di studi inclusi; erano pubblicate in inglese, francese, italiano, spagnolo.

Come misure di risultato sono stati presi in considerazione effetti sulla salute fisica e psichica, a breve, medio e lungo termine misurati in qualsiasi modo.

La ricerca bibliografica è stata condotta elaborando specifiche strategie di ricerca per le principali banche dati biomediche. Sono state prese in considerazione le revisioni sistematiche pubblicate fino a settembre 2019. Sono state ricercate le seguenti banche dati elettroniche: PubMed, EMBASE e The Cochrane Library.

La qualità metodologica delle revisioni è stata valutata con l'AMSTAR 2 Checklist<sup>5</sup>.

## Risultati

Attraverso la ricerca bibliografica sono state identificate 599 pubblicazioni dopo l'eliminazione dei

duplicati, 573 sono stati esclusi sulla base del titolo e abstract, 26 sono state valutate per l'eleggibilità e acquisite in full text, 11 sono state escluse, 14 incluse e 1 pubblicazione è in attesa di valutazione poiché non è possibile reperire il full text. La figura 1 illustra il processo di selezione degli studi.

### REVISIONI ESCLUSE E MOTIVO DELL'ESCLUSIONE

Undici revisioni sono state escluse<sup>7-17</sup> in quanto non rispondenti ai criteri di inclusione. In particolare, le ragioni dell'esclusione sono state:

- dati non utilizzabili: 3 revisioni;
- tipo di studi inclusi: 2 revisioni;
- revisione non sistematica: 3 revisioni;
- tipo di obiettivo: 3 revisioni.

### REVISIONI INCLUSE

La tabella 1 riassume le principali caratteristiche delle 14 revisioni incluse<sup>18-31</sup> e il giudizio complessivo della loro qualità metodologica, valutata con l'AMSTAR-2 checklist<sup>5</sup>.

### SINTESI DEI RISULTATI PRINCIPALI

Le 14 revisioni includevano complessivamente 1037 studi, di cui 77 (7,4%) fornivano informazioni utili per questa revisione.

I 77 studi consideravano effetti delle e-cig sull'apparato respiratorio (25 studi), apparato orofaringeo (9 studi), apparato cardiovascolare (29 studi), cute e an-

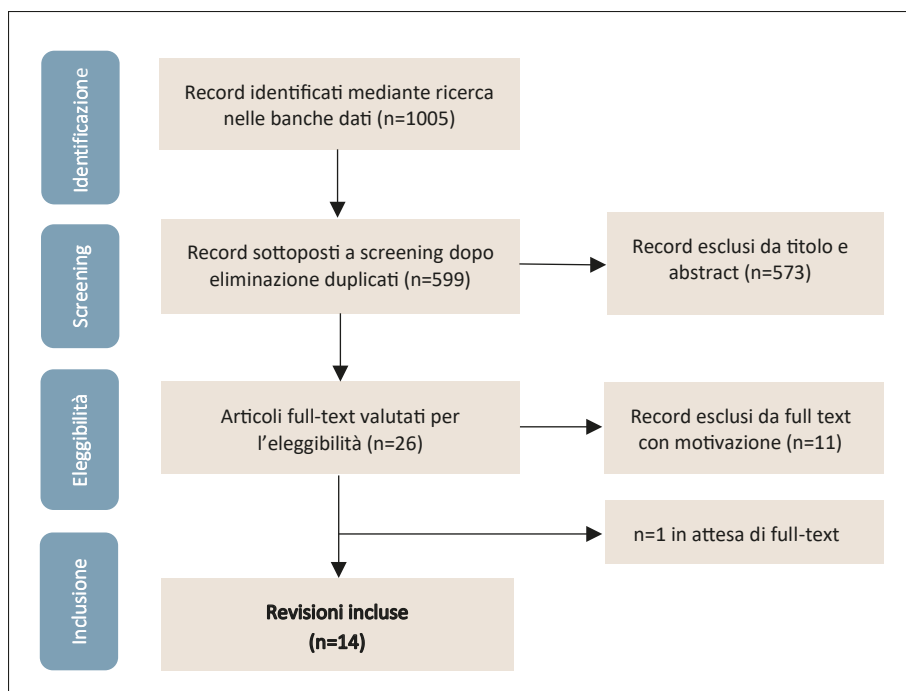


Figura 1. PRISMA Flow Chart<sup>6</sup>.

**Tabella 1.** Caratteristiche delle revisioni incluse.

Autore	Obiettivo	Banche dati ricercate	N studi inclusi	Confronti	Studi con risultati utilizzabili per questa sintesi	Valutazione qualità con AMSTAR-2 Checklist
Flach, et al. <sup>18</sup>	Valutare gli effetti cancerogeni delle e-cig nella patogenesi dei tumori del collo e della testa	Ovid, MEDLINE, Embase dal luglio 2017 a giugno 2019	38	E-cig verso ST o placebo o sham o e-cig senza nicotina o fumatori che ne hanno interrotto l'uso	24	Criticamente bassa
Gentry, et al. <sup>19</sup>	Valutare l'efficacia delle e-cig per ridurre o smettere di fumare in popolazioni vulnerabili: persone con malattie mentali, che abusano di sostanze stupefacenti o di alcol, senzatetto e detenuti	Medline tra il 2004 e il 2017	9	E-cig, con o senza nicotina e aromi confrontate tra loro o verso interventi per smettere (NRT) o verso nessun intervento	4	Moderata
Glasser, et al. <sup>20</sup>	Sintetizzare le prove disponibili su modo d'uso, percezione del consumatore, caratteristiche del prodotto, cessazione del fumo di sigarette, marketing, potenziale induzione di dipendenza, aspetti economici e regolatori delle e-cig	PubMed fino al 31 maggio 2016	687	E-cig verso ST o verso nessun confronto	15	Criticamente bassa
Gotts, et al. <sup>21</sup>	Sintetizzare le prove disponibili sugli effetti delle e-cig sull'apparato respiratorio	PubMed dal 1980 a settembre 2019	108	Qualsiasi e-cig verso ST o nessun confronto	25	Criticamente bassa
Hartman-Boyce, et al. <sup>22</sup>	Valutare la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzo di e-cig per aiutare le persone che fumano a raggiungere l'astinenza dal fumo a lungo termine	CENTRAL, Medline, Embase e Psycinfo tra il 2004 e il 2016	24	E-cig con nicotina e con serbatoio verso e-cig con placebo o NRT o nessun tipo di dispositivo	14	Moderata
Hess, et al. <sup>23</sup>	Valutare i potenziali effetti negativi per la salute derivanti dall'esposizione passiva ai vapori da e-cig	Embase e MEDLINE dal 1996 a settembre 2015	16	Fumo passivo di e-cig, ST verso nessun fumo passivo	4	Moderata
Ioakeimidis, et al. <sup>24</sup>	Valutare l'efficacia per smettere di fumare e i potenziali pericoli della e-cig	PubMed fino a giugno 2015	28	Nessun confronto	4	Criticamente bassa
Ismail, Ghazali <sup>25</sup>	Valutare il potenziale effetto negativo della e-cig sull'igiene orale	PubMed/ Medline, Web of Knowledge, Scopus ed Embase tra il 2003 e il 2016	8	Nessun confronto	5	Criticamente bassa
Jankowski, et al. <sup>26</sup>	Presentare lo stato attuale delle conoscenze sull'impatto dell'uso di e-cig sulla salute, con particolare attenzione per l'Europa Centrale e Orientale	PubMed da gennaio 2010 a maggio 2016	9	E-cig verso ST	4	Criticamente bassa
Kar, et al. <sup>27</sup>	Indagare gli effetti delle e-cig dal punto di vista otorinolaringoiatrico	Central Database of Kirikkale University Library, Google, PubMed, Proquest e Google Scholar, date non riportate	7	E-cig verso ST o non fumatori	3	Criticamente bassa

*segue* **Tabella 1.**

Autore	Obiettivo	Banche dati ricercate	N studi inclusi	Confronti	Studi con risultati utilizzabili per questa sintesi	Valutazione qualità con AMSTAR-2 Checklist
Kennedy, et al. <sup>28</sup>	Riassumere in modo sistematico i risultati degli sperimentali sugli effetti cardiovascolari in vitro, sugli animali e sull'uomo associati all'uso di e-cig	Ovid, MEDLINE e Embase, tra luglio 2017 e giugno 2019	38	E-cig verso ST o placebo o sham o e-cig senza nicotina o fumatori che ne hanno interrotto l'uso	24	Bassa
Skotsimara, et al. <sup>29</sup>	Studiare gli effetti cardiovascolari e i rischi associati all'uso di e-cig	PubMed dal gennaio 2000 al novembre 2017	26	E-cig con nicotina verso sham, tabacco o nessun controllo	18	Criticamente bassa
Visconti, Ashack <sup>30</sup>	Riassumere le prove disponibili sulle manifestazioni cutanee associate all'e-cig per aumentare la consapevolezza circa gli effetti collaterali associati al suo utilizzo	PubMed, date non riportate	12	Nessun confronto	6	Criticamente bassa
Worku, Worku <sup>31</sup>	Valutare la sicurezza e l'efficacia delle e-cig come strumento per smettere di fumare	PubMed e Google Scholar dal 2014 al 2019	27	E-cig verso tabacco o nessun confronto	3	Criticamente bassa

nessi (3 studi), qualsiasi effetto avverso legato all'uso di e-cig (11 studi) ed effetti dell'esposizione al fumo passivo di e-cig (6 studi). Venti studi erano in comune in 2 revisioni, 6 in 3 revisioni, 2 studi in 4 revisioni e uno studio era incluso in 5 revisioni.

Data l'eterogeneità dei disegni di studio, dei confronti e delle misure di esito considerate, è stato impossibile condurre sintesi statistiche e i risultati vengono descritti narrativamente. Quando i singoli studi erano considerati in più di una revisione, abbiamo riportato i dati descritti nella revisione di migliore qualità o, a parità di qualità, nella revisione più recente.

### *Effetti sull'apparato respiratorio*

Otto revisioni<sup>20,22,24-26,29,31</sup> considerano effetti sull'apparato respiratorio. I risultati provengono da 25 singoli studi.

Negli utilizzatori di e-cig, 7 studi<sup>32-38</sup> riferiscono sintomi quali secchezza delle mucose, irritazione della gola, tosse secca, tosse cronica, catarro, respiro sibilante, bronchite, dispnea; 3 studi<sup>39-41</sup> riportano asma e 2 studi<sup>42,43</sup> asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Infine 3 studi<sup>34,44,45</sup> riportano casi di sindrome da distress respiratorio acuto; tuttavia resta da chiarire se questa sindrome respiratoria "associata allo svapo" sia causata dal propilene glicole/glicerina vegetale e dalla nicotina contenuti nelle sigarette elettroniche, o sia dovuta ai tetraidrocannabinoli e/o ai solventi e adulteranti associati come per esempio la vitamina E. Uno di questi studi<sup>36</sup> riporta anche rilascio di citochine e mediatori proinfiammatori, e diminuzione nel polmone della sintesi del nitrossido esalato.

Undici studi<sup>46-56</sup> riportano misure di funzionalità respiratoria negli utilizzatori di e-cig.

Sette studi<sup>46-49,52-54</sup> riportano un miglioramento della saturazione di ossigeno nel sangue negli utilizzatori di e-cig rispetto alle ST. Le misurazioni negli studi si riferiscono a periodi di follow-up che vanno da una settimana a 24 settimane. Uno studio<sup>52</sup> che osserva tale miglioramento a un mese, non lo conferma per gli altri punti temporali di osservazione (4 e 8 mesi). Due studi<sup>51,56</sup> riportano poche differenze tra i gruppi per la funzionalità polmonare. Uno studio<sup>50</sup> riporta che gli utilizzatori di e-cig avevano valori di FEV<sub>1</sub> e di FEV<sub>1</sub>/FVC più bassi rispetto ai controlli, ma la spirometria era eseguita dopo almeno un'ora di astinenza, riflettendo potenzialmente un broncospasmo acuto piuttosto che cambiamenti duraturi nelle vie respiratorie. Infine uno studio<sup>55</sup> osserva che utilizzare e-cig porta a una immediata diminuzione del nitrossido esalato di 2,14 ppb e un aumento dell'impedenza respiratoria e della resistenza respiratoria a flusso.

I risultati dei singoli studi sono riportati in tabella 2.

### *Effetti sull'apparato orofaringeo*

Cinque revisioni<sup>18,25-27,30</sup> considerano effetti sull'apparato orofaringeo. I risultati provengono da 9 singoli studi<sup>57-65</sup>.

Gli studi evidenziano vari effetti avversi (EA) quali lesioni infiammatorie nella cavità orale, reazione allergica orale lichenoidale, lingua nera villosa, irritazione della bocca e della gola, diminuita clearance mucociliare, formazione endogena di cancerogeni, sviluppo di cancro orale.

I risultati dei singoli studi sono riportati in tabella 3.

**Tabella 2.** Risultati dei 25 singoli studi che riportano effetti sull'apparato respiratorio.

Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche	Risultati
<b>Sintomi associati all'uso di e-cig</b>	
Cho, Paik <sup>39</sup> Survey su studenti coreani di scuola superiore, N=35.904	Studenti che fanno uso di e-cig vs studenti che non ne hanno mai fatto uso: diagnosi di asma OR 2,7 (95% IC da 1,3 a 5,8)
D'Ruiz, et al. <sup>32</sup> RCT, fumatori di ST che passavano parzialmente o completamente alla e-cig o a nulla, N=105	Irritazione della gola e tosse secca in tutti i gruppi
Hedman, et al. <sup>33</sup> Survey, Svezia, N=6519 adulti	Associazioni tra uso di e-cig e i seguenti sintomi respiratori: tosse cronica, catarro, respiro sibilante
Itoh, et al. <sup>44</sup> Report di un caso	Sindrome respiratoria "associata allo svapo"
Layden, et al. <sup>34</sup> Pazienti utilizzatori di e-cig in Illinois e Wisconsin, N=53	98% dei pazienti con sintomi respiratori, di cui l'87% riportava dispnea e l'83% riportava tosse. Quattordici soggetti si sono sottoposti a broncoscopia con analisi cellulare, i risultati hanno evidenziato una percentuale elevata di neutrofili (65%) associata a una corrispondente riduzione dei macrofagi (21%). Quindici soggetti hanno ricevuto una diagnosi di sindrome da distress respiratorio acuto e la maggior parte dei pazienti mostrava una radiografia toracica anormale. Quarantotto pazienti sono stati sottoposti a indagine con TAC e i risultati hanno evidenziato in tutti un parenchima polmonare abnorme caratterizzato da lieve opacità a volte con interessamento sub pleurico
McConnell, et al. <sup>35</sup> Survey su studenti californiani utilizzatori attuali di e-cig (30 giorni precedenti), N=2000	Sia l'uso passato che attuale di e-cig è associato a un aumento quasi doppio del rischio di sintomi bronchitici cronici quali tosse cronica, catarro o bronchite. Il risultato resta invariato dopo aver aggiustato per i principali possibili confondenti sociodemografici
Polosa <sup>36</sup> Studio osservazionale prospettico, N=71	L'aerosol di e-cig può causare irritazione delle prime vie aeree, tosse secca, secchezza delle mucose, rilascio di citochine e mediatori pro-infiammatori, e diminuzione nel polmone della sintesi del nitrossido esalato
Reid, et al. <sup>40</sup> Survey su studenti in Florida, N=69.640	Associazione tra uso di e-cig e asma e/o esacerbazioni di asma
Schweitzer, et al. <sup>41</sup> Survey Hawaii, N=6089	Associazione tra uso di e-cig e asma e/o esacerbazioni di asma
Viswam, et al. <sup>45</sup> Report di un caso	Sindrome respiratoria "associata allo svapo"
Walele, et al. <sup>37</sup> RCT a disegno crossover che confronta e-cig vs inalatore di nicotina e verso ST, N=24	Irritazione della gola e tosse secca
Wang, et al. <sup>38</sup> Survey su adolescenti di Hong Kong, N=45.000	L'uso di sigarette elettroniche nel mese precedente è associato a una maggiore probabilità di riportare tosse cronica o catarro OR 2,1 (IC 95% da 1,8 a 2,5)
Wang, et al. <sup>42</sup> Survey su partecipanti cinesi al Health eHeart study, N=40.000	L'uso di e-cig era associato a segnalazioni auto-risportate di dispnea, BPCO e asma
Wills, et al. <sup>43</sup> Survey su popolazione adulta nordamericana, N=8087	Associazione tra l'uso di e-cig e l'asma o la broncopneumopatia cronico ostruttiva (BPCO)
<b>Misure di funzionalità respiratoria</b>	
Adriaens, et al. <sup>46</sup> Studio crossover con valutazioni al baseline, dopo una, quattro e otto settimane, N=48	Diminuzione significativa del monossido di carbonio (CO) espirato a 1 e a 4 settimane tra coloro che utilizzavano e-cig ma non nel gruppo di controllo. A 8 settimane è stata osservata una significativa diminuzione di CO per tutti i gruppi
Ferrari, et al. <sup>47</sup> Studio sperimentale, gruppo 1 (N=10) e-cig per 5 min. vs gruppo 2 (N=10 fumatori abituali) ST per 5 min vs gruppo 3 (N=10) ST per 5 min. in non fumatori	Fumare ST aumenta significativamente la concentrazione di monossido di carbonio sia nei fumatori abituali che nei non fumatori ma non negli utilizzatori di e-cig
Kaisar, et al. <sup>48</sup> Fumatori che volevano smettere di fumare cui al momento di smettere (TQD) sono state fornite le e-cig ("Green Smoke", dispositivo di prima generazione, 2,4% di cartucce di nicotina), N=40	A 4 settimane, nelle 33 persone che hanno completato il follow-up, i livelli di CO hanno mostrato una significativa diminuzione in entrambi i gruppi (utenti e-cig: da 15 (DS 8) a 3 (DS 2), p<0,001; utilizzatore duale: da 23 (DS 11) a 11 (DS 8), p=0,001)

segue **Tabella 2.**

Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche	Risultati
<b>Sintomi associati all'uso di e-cig</b>	
McRobbie, et al. <sup>49</sup> Studio pre-post che misurava la CO espirata a 1, 4 e 8 mesi, N=34	Solo a un mese il CO espirato mostrava una riduzione significativa negli utilizzatori di e-cig, nessun cambiamento significativo nei non utilizzatori e per gli altri punti temporali
Meo, et al. <sup>50</sup> Confronta 30 fumatori quotidiani di e-cig (escludendo persone che fumano o hanno fumato ST) con 30 controlli	I fumatori di e-cig avevano valori di FEV1 (4,6 (SD 0,7) L v 5,2 (0,8) L; p=0,007) e di FEV1/FVC (77,4 (7,2) v 83,4 (5,6); p=0,001) più bassi rispetto ai controlli, ma la spirometria era eseguita dopo almeno un'ora di astinenza, riflettendo potenzialmente un broncospasmo acuto piuttosto che cambiamenti duraturi nelle vie respiratorie
Oncken, et al. <sup>51</sup> RCT a disegno crossover, N=27 fumatori di ST che vogliono smettere, N=27	Dopo 2 settimane di utilizzo di e-cig, non riporta differenze significative nella funzionalità delle vie aeree rispetto al baseline (p>0,09)
Pacifici, et al. <sup>52</sup> Studio pre-post che misurava la CO espirata a 1, 4 e 8 mesi, N=34	Solo a un mese il CO espirato mostra una riduzione significativa negli utilizzatori di e-cig, nessun cambiamento significativo nei non utilizzatori e per gli altri punti temporali
Polosa, et al. <sup>53</sup> Studio osservazionale prospettico della durata di 24 settimane su fumatori adulti di e-cig, N=50	A 24 settimane, riporta tosse secca nei fumatori di e-cig; il CO sembra essersi significativamente ridotto tra i fumatori di e-cig e le persone che hanno ridotto il consumo di sigarette di almeno il 50%, e sembra essere rimasto stabile nelle 22 persone che hanno continuato a fumare almeno la metà del numero di sigarette rispetto al baseline
Van Staden, et al. <sup>54</sup> Studio pre-post con partecipanti fumatori di ST, N=15	Dopo 2 settimane di utilizzo della e-cig, i fumatori che sono passati alla e-cig hanno avuto un miglioramento significativo della saturazione di ossigeno nel sangue da 96,15% al 97,49%, e una riduzione dei livelli di carbossiemoglobina arteriosa (prima 4,66±1,99 v. dopo 2,46±1,35) e venosa (prima 4,37±2,1 v. dopo 2,50±1,23)
Vardavas, et al. <sup>55</sup> Studio sperimentale su fumatori sani; gruppo sperimentale (N=30), e-cig per 5 min. vs gruppo di controllo (N=10) e-cig placebo	Nel gruppo sperimentale, l'uso di e-cig porta a un'immediata diminuzione del nitrosido esalato di 2.14 ppb, tale diminuzione non si osserva nel gruppo di controllo. Nel gruppo sperimentale si è notata anche un aumento dell'impedenza respiratoria
Veldheer, et al. <sup>56</sup> RCT fumatori di ST confronto tra e-cig con nicotina vs sostituto di nicotina, N=263	Poche differenze tra i gruppi per la funzionalità polmonare

Legenda: RCT= randomised controlled trial.

### Effetti sull'apparato cardiovascolare

Nove revisioni<sup>20-22,24-26,28,29,31</sup> considerano effetti sull'apparato respiratorio. I risultati provengono da 29 singoli studi.

Per gli effetti delle e-cig sulla frequenza cardiaca sono disponibili 2 meta-analisi presentate in una delle revisioni incluse<sup>29</sup>:

Una di 11 studi<sup>51,66-75</sup>, 273 partecipanti, evidenzia che l'esposizione acuta alla e-cig porta a un aumento della frequenza cardiaca: MD=2,27 (95% IC da 1,64 a 2,89, p<0,0001).

Una di 3 studi<sup>76-78</sup>, 173 partecipanti che sono passati all'uso cronico di e-cig, non riporta effetti significativi sulla frequenza cardiaca (MD=-0,03, 95% IC da -2,57 a 2,52, p=0,983).

Anche per gli effetti delle e-cig sulla pressione sanguigna sono disponibili due meta-analisi sempre presentate nella revisione di Skotsimara<sup>29</sup>: una di 7 studi<sup>51,66-67,70,73-75</sup>, 175 partecipanti, evidenzia che l'esposizione acuta alla e-cig incrementa significativamente la pressione sistolica (MD=2,02, 95% IC da 0,07

a 3,97, p=0,042) e la pressione diastolica (MD=2,01, 95% IC da 0,62 a 3,39, p=0,004); una di 3 studi<sup>76-78</sup>, 173 partecipanti che sono passati all'uso cronico di e-cig, riporta una riduzione sia della pressione sistolica (MD=-7,00, 95% IC -9,63 a -4,37, p<0,0001) sia di quella diastolica (MD=-3,65, 95% IC -5,71 a -1,59, p=0,001) nelle persone passate all'e-cig.

Per quanto attiene ai risultati dei singoli studi non inseriti in sintesi statistiche, rispetto all'utilizzo di e-cig, 8 studi<sup>79-86</sup>, riportano aumenti della frequenza cardiaca e della pressione sistolica e diastolica, mentre altri 3 studi<sup>87-89</sup> non riportano cambiamenti rispetto alla frequenza cardiaca.

Sei studi<sup>80-82,84,85,90</sup> hanno riscontrato segni di disfunzione endoteliale dopo l'uso di e-cig, 2 studi<sup>82,91</sup> aumento degli indici serici dello stress ossidativo.

Singoli studi hanno evidenziato diversi fattori associati a rischio cardiovascolare ed e-cig quali: riduzioni nel flusso microcircolatorio superficiale e profondo della mano<sup>92</sup>, diminuzione del tono vagale e aumento del tono simpatico dopo l'utilizzo di e-cig con nicotina<sup>67</sup>, variazioni non significative dell'indice

**Tabella 3.** Risultati dei 9 singoli studi che riportano effetti sull'apparato orofaringeo.

Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche	Risultati
Bardellini, et al. <sup>57</sup> Studio caso controllo prospettico N=90; gruppo 1 (N=45) fumatori di ST, gruppo 2 (N=45), utilizzatori di e-cig	Lesioni della mucosa orale in 55 casi, di cui 19/55 (34,6%) nel gruppo 1 e 36/55 (65,4%) nel gruppo 2; nessuna differenza in termini di lesioni precancerose nei due gruppi
Bartram, et al. <sup>58</sup> Report di un caso	Paziente con reazione allergica orale lichenoidale in seguito all'uso di e-cig, confermata da referto bioptico. Passando da una marca di e-cig con glicole propilenico ad alta concentrazione a una marca con glicole propilenico a bassa concentrazione, c'è stata la risoluzione di tutte le lesioni lichenoidali orali esclusa una leggera lesione persistente in una posizione sul labbro inferiore
Bustamante, et al. <sup>59</sup> Lo studio investiga la presenza di N'-nitrosornicotina (NNN), nicotina e di biomarcatori di tabacco nella saliva e nelle urine in 20 consumatori di sigarette elettroniche, 20 fumatori di ST e 19 non fumatori	NNN nella saliva degli utilizzatori di e-cig: da non quantificabile a 76,0 pg/mL; nei fumatori di ST da non quantificabile a 739 pg/mL. Irritazione della gola e tosse secca in tutti i gruppi
Farinha, Martins <sup>60</sup> Report di un caso	Un caso di lingua nera villosa (black hairy tongue o BHT) in un soggetto che aveva usato e-cig per due settimane nel tentativo di smettere di fumare. Dopo la diagnosi, il paziente smise di usare e-cig e ritornò a fumare ST; questo portò a una risoluzione spontanea dei sintomi. Quando ricominciò a usare e-cig, i sintomi riapparvero
Franco, et al. <sup>61</sup> N=65 soggetti divisi in tre gruppi (fumatori di ST, utilizzatori di e-cig e non fumatori). Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame citologico mediante raschiatura della mucosa orale	Diminuita prevalenza di micronuclei rispetto ai fumatori di tabacco; nessun danno causato nella cavità orale
Kumral, et al. <sup>62</sup> RCT N=98 persone ammesse in una clinica per smettere di fumare sono stati divisi in due gruppi; utilizzatori di e-cig (gruppo 1) e fumatori di ST (gruppo 2). I punteggi della clearance mucociliare ed i sintomi seno-nasali a seguito dell'uso di e-cig sono stati valutati prima dell'inizio d'uso di e-cig e dopo il terzo mese	I risultati a 3 mesi, mostrano che la clearance mucociliare era significativamente più bassa nel gruppo 2 (p<0,05), mentre non si osservavano altre differenze tra i due gruppi rispetto ai sintomi seno-nasali
Nguyen, et al. <sup>63</sup> Report di 2 casi	Diagnosi di carcinoma a cellule squamose basaloidei in due persone, uomo di 65 anni e donna di 59 anni dopo l'uso cronico di e-cig
Polosa, et al. <sup>64</sup> Studio osservazionale prospettico della durata di 24 mesi su fumatori adulti di e-cig, N=40	Irritazione della bocca e della gola
Reuther, et al. <sup>65</sup> Studia l'effetto delle sigarette elettroniche (di cui metà conteneva nicotina e metà no) sul flusso sanguigno nella mucosa buccale in 10 volontari immediatamente dopo lo "svapo"	Nelle e-cig contenenti nicotina, aumento della perfusione capillare della mucosa buccale, dopo 5 minuti di "svapo" e a intervalli di 5 minuti dopo aver "svapato"

di rigidità arteriosa e dell'indice di riflessione<sup>70</sup>; infine uno studio<sup>93</sup> riferisce che i consumatori duali (che usano sia e-cig sia ST) hanno una maggiore probabilità di incorrere in disturbi cardiovascolari rispetto ai soli consumatori. Uno studio non ha evidenziato effetti sul sistema cardiovascolare<sup>66</sup>.

I risultati dei singoli studi sono riportati in tabella 4.

#### Effetti su cute e annessi

Una revisione<sup>30</sup> e 3 singoli studi<sup>94-96</sup> riportano casi di dermatite squamosa e pruriginosa associata all'uso di e-cig.

I risultati dei singoli studi sono riportati in tabella 5.

#### Qualsiasi effetto avverso

Cinque revisioni<sup>19,20,22,25,29</sup>, riportavano dati relativi a qualsiasi effetto avverso legato all'utilizzo di e-cig. I risultati provengono da 11 singoli studi<sup>46,51,54,64,68,97-102</sup>. Nessuno dei 9 studi inclusi che comprendevano popolazioni sane ha riportato EA gravi collegati all'uso di e-cig. Gli EA più frequentemente riportati sono bocca secca, irritazione della mucosa orofaringea, respiro corto, tosse, irritabilità, cefalea, vertigini, crampi allo stomaco, nausea.

Nei 2 studi<sup>100,102</sup> che consideravano popolazioni vulnerabili con diagnosi di disturbi mentali, i risultati erano molto simili rispetto al tipo di EA osservati.

I risultati dei singoli studi sono riportati in tabella 6.



**Tabella 4.** Risultati dei 18 singoli studi che riportano effetti sull'apparato cardiovascolare.

Studio incluso e caratteristiche dello studio	Risultati
Antoniewicz, et al. <sup>79</sup> RCT crossover, N=17 partecipanti. Confronto e-cig con nicotina vs e-cig senza nicotina	Aumenti significativi della pressione sistolica e diastolica dopo l'esposizione sia a e-cig con nicotina che a e-cig senza nicotina. Aumenti statisticamente significativi della frequenza cardiaca solo dopo l'uso di e-cig con nicotina. Segni di disfunzione endoteliale
Antoniewicz, et al. <sup>80</sup> RCT crossover, N=16 partecipanti volontari sani. Confronto e-cig vs nessun utilizzo	Aumento del battito cardiaco e di EPC (cellule progenitrici endoteliali) nel sangue, significativamente aumentate a 1 h dopo l'esposizione all'e-cig e tornate ai valori di riferimento dopo 24 h. Questi risultati possono rappresentare segni di possibili alterazioni vascolari dopo una breve inalazione di e-cig
Biondi-Zoccai, et al. <sup>81</sup> RCT crossover, N=20 partecipanti. Confronto sigarette senza combustione, e-cig e ST	Aumenti statisticamente significativi della pressione sistolica e diastolica dopo l'uso di e-cig. Impatto significativamente negativo sullo stress ossidativo e segni di disfunzione endoteliale
Carnevale, et al. <sup>90</sup> Non RCT crossover, N=40 partecipanti. Confronto e-cig vs ST	Impatto significativamente negativo sullo stress ossidativo e segni di disfunzione endoteliale in entrambi i gruppi
Chatterjee, et al. <sup>91</sup> N=10 partecipanti. Esposizione alla e-cig senza nicotina. Nessun confronto	Aumento significativo degli indici sierici dello stress ossidativo e dell'infiammazione con un picco a circa 1-2 ore dopo l'inalazione dell'aerosol di e-cig, tornano ai livelli basali a 6 ore
Chaumont, et al. <sup>82</sup> RCT crossover, N=25 partecipanti. Confronto e-cig con e senza nicotina vs sham	Nessun effetto sui parametri cardiovascolari o stress ossidativo dopo esposizione a sham-vaping e e-cig senza nicotina. Aumenti statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig con nicotina della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e della pressione diastolica e segni di disfunzione endoteliale e di stress ossidativo
Cooke, et al. <sup>83</sup> RCT, N=20 partecipanti, e-cig placebo vs e-cig nicotina	Dopo l'uso di e-cig, aumenti statisticamente significativi della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e della pressione diastolica
Cravo, et al. <sup>87</sup> RCT, N=408 partecipanti che passano da ST a e-cig	Nessun cambiamento della frequenza cardiaca statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig
Eissenberg <sup>88</sup> RCT, N=16 partecipanti, due tipi di e-cig, sham e ST	Nessun cambiamento della frequenza cardiaca statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig
Farsalinos, et al. <sup>66</sup> N=76 partecipanti. Confronto e-cig verso ST	Nessun effetto significativo della "vaporizzazione" sulla funzione miocardica dopo un'esposizione molto breve alla e-cig
Franzen, et al. <sup>84</sup> RCT crossover, N=15 partecipanti. Confronto e-cig con e senza nicotina verso ST	Incrementi statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig della frequenza cardiaca, della pressione sistolica e della pressione diastolica. Segni di disfunzione endoteliale
Ikonomidis, et al. <sup>89</sup> RCT crossover, N=70 partecipanti, e-cig, sham e ST	Nessun cambiamento significativo della frequenza cardiaca dopo l'uso di e-cig
Kerr, et al. <sup>85</sup> N=20 partecipanti. Confronto e-cig vs ST	Incrementi della frequenza cardiaca e riduzione della pressione sistolica statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig. Segni di disfunzione endoteliale
Moheimani, et al. <sup>67</sup> RCT open label, crossover. N=33 partecipanti non fumatori. Confronto esposizione a e-cig senza nicotina vs e-cig con nicotina vs sham	Nessun effetto acuto sul carico di stress ossidativo per tutti e tre i tipi di esposizione (e-cig senza nicotina, e-cig con nicotina e sham), ma lo studio riporta una riduzione statisticamente significativa del tono vagale cardiaco e un aumento del tono simpatico dopo l'uso della e-cig con nicotina
Osei, et al. <sup>93</sup> Survey, N=449092 partecipanti (utilizzatori occasionali o cronici di e-cig, fumatori e non fumatori di ST)	I consumatori duali (che usano sia e-cig sia ST) hanno una maggiore probabilità di incorrere in disturbi cardiovascolari rispetto ai soli consumatori di ST (OR=1,36)
Pywell, et al. <sup>92</sup> Osservazionale, N=15 (N=7 fumatori e N=8 non fumatori). Confronto e-cig con 24 mg di nicotina vs e-cig senza nicotina. Tutti i partecipanti utilizzano entrambi	I fumatori hanno avuto una riduzione statisticamente significativa della microcircolazione della mano (sia nel flusso superficiale che in quello profondo) durante e fino a 20 minuti dopo aver fumato una e-cig da 24 mg. Dopo aver fumato una sigaretta elettronica da 0 mg, i fumatori hanno dimostrato un aumento del flusso superficiale senza variazione del flusso profondo. I non fumatori non hanno avuto alcun cambiamento statisticamente significativo nel flusso superficiale o profondo dopo aver fumato una e-cig
Sumartiningsih, et al. <sup>86</sup> RCT crossover, 24 partecipanti, e-cig con e senza nicotina vs ST	Incrementi statisticamente significativi dopo l'uso di e-cig della frequenza cardiaca e della pressione sistolica
Szołtysek-Bołdys, et al. <sup>70</sup> Osservazionale prospettico, N=15 partecipanti. Nessun confronto tutti esposti sia a e-cig sia a ST	Variazioni non significative dell'indice di rigidità arteriosa (SI) e dell'indice di riflessione (RI) dopo l'uso di e-cig

\* = i restanti 11 studi relativi a questi effetti sono inclusi nelle meta-analisi riportate nel testo.

**Tabella 5.** Risultati dei 3 singoli studi che riportano effetti su cute e annessi.

Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche	Risultati
Maridet, et al. <sup>94</sup> Report di un caso	Un caso di dermatite da contatto, eritematosa e squamosa alla mano dominante, associata all'uso di e-cig, in una donna con storia di allergia al nichel, presente nei dispositivi utilizzati
Ormerod, Stone <sup>95</sup> Report di un caso	Un caso di dermatite da contatto eritematosa, squamosa e pruriginosa alla mano dominante, eritema e gonfiore delle labbra in un paziente che aveva usato un dispositivo di e-cig per 2 o 3 mesi per smettere di fumare le ST
Shim, Kosztuova <sup>96</sup> Report di 2 casi	Due casi di chiazze eritematose, squamose e pruriginose delle mani in due pazienti che avevano iniziato a usare le e-cig nel tentativo di smettere di fumare ST. In uno dei due pazienti la dermatite interessava anche il viso. I sintomi si sono risolti con la cessazione dell'uso di e-cig

**Tabella 6.** Risultati degli 11 singoli studi che riportano qualsiasi effetto avverso.

Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche	Risultati
Adriaens, et al. <sup>46</sup> RCT a tre bracci, 1 e 2 due differenti tipi di e-cig, 3 controllo, N=48	Lo studio non ha raccolto sistematicamente i dati sugli effetti avversi, ma ha raccolto "lamentele" attraverso diari online in tutti i gruppi; questi includevano sensazione sgradevole del gusto, secchezza delle fauci/gola, irritazione della bocca/gola, vertigini, mal di testa, nausea e aumento della frequenza cardiaca/palpitazioni, sebbene non venissero riportati dati relativi alla frequenza
Bullen, et al. <sup>97</sup> RCT a tre bracci 1, sigarette elettroniche con nicotina, cerotto con nicotina, sigarette elettroniche senza nicotina	Nessuna differenza fra i gruppi per gli eventi avversi con 137 eventi nel gruppo e-cig con nicotina, 119 nel gruppo cerotto con nicotina e 36 nel gruppo e-cig senza nicotina
Hajek, et al. <sup>98</sup> Studio di coorte prospettico, N=100	Un soggetto che utilizzava la e-cig ha lamentato sensazione di bruciore alle labbra con aspetto a buccia d'arancia, il problema è stato risolto lavando le labbra con acqua. Alcuni soggetti hanno lamentato irritazione della gola e tosse lieve
Humair, Tango <sup>99</sup> Studio di coorte prospettico, N=17	Nessun evento avverso
Nides, et al. <sup>68</sup> Studio non comparativo, N=29. I partecipanti utilizzavano e-cig per una settimana	11 soggetti hanno avuto eventi avversi medi e 1 soggetto un evento avverso lieve (irritazione della gola)
O'Brien, et al. <sup>100</sup> Analisi secondaria su 87 persone che partecipavano al trial ASCEND ed avevano diagnosi di disturbi mentali ed erano stati randomizzati a ricevere 6 mg nicotina e-cig, 21 mg cerotto di nicotina, o 0 mg nicotina e-cig	Nessuna differenza significativa (0,05 eventi/mese in entrambi i gruppi [p=0,592, IRR 0,89, 95% CI 0,59-1,35]). Gli eventi avversi erano simili nei 3 gruppi
Oncken, et al. <sup>51</sup> RCT a disegno crossover, N=27, tra e-cig al mentolo ed e-cig senza mentolo. A tutti i partecipanti era stato chiesto di non fumare ST ma il 60% ne ha riportato un uso intermittente	Tosse 5/27 partecipanti, irritazione della bocca e della gola 4/27, nausea 1/27, cefalea 1/27, irritabilità 1/27, crampi allo stomaco 1/27. Lo studio riporta un evento avverso grave: prurito alla gola e tosse in un partecipante con una storia di asma infantile. Il sintomo si è risolto interrompendo l'uso di e-cig
Polosa, et al. <sup>101</sup> Studio di corte prospettico, N=40	Irritazione della gola (8,7%), gola secca (13,1%), bocca secca (4,3%) e cefalea (4,3%)
Polosa, et al. <sup>64</sup> Studio di corte prospettico, N=50	Irritazione della bocca/gola (35,6%), bocca/gola secca (28,9%), cefalea (26,7%), tosse secca (22,2%)
Pratt, et al. <sup>102</sup> 21 fumatori cronici con diagnosi di disturbi mentali cui veniva fornita e-cig seguiti per 4 settimane	Il 58% dei partecipanti ha riferito effetti avversi vari includenti gola secca o dolente, nausea, tosse e vertigini
Van Staden, et al. <sup>54</sup> Singolo gruppo, N=13	Il 54% dei partecipanti (7/13) ha riferito una riduzione del catarro rispetto al baseline, mentre il 31% (4/13) ha riportato un aumento. I cambiamenti nella produzione di catarro potrebbero essere secondari ad aver smesso di fumare. La maggior parte ha anche riferito un miglior senso del gusto, dell'olfatto e un aumento dell'appetito. C'è stato un abbandono a causa di mal di testa e febbre, ma non è chiaro se questo sia in relazione all'utilizzo di e-cig

**Tabella 7.** Risultati dei 6 singoli studi che riportano effetti sull'esposizione al fumo passivo di e-cig.

Studio incluso nelle RS e sue caratteristiche	Risultati
<b>Ballbè, et al.<sup>103</sup></b> Studio osservazionale su 54 volontari non fumatori: 25 vivevano a casa con fumatori di ST, 5 con utilizzatori di e-cig con nicotina e 24 (i controlli) vivevano in case in cui non vi erano né fumatori di ST né utilizzatori di e-cig. Veniva misurata la nicotina dispersa nell'aria a casa e biomarcatori (cotinina nella saliva e nelle urine)	La nicotina in ambienti esposti alla ST ha valori più elevati rispetto alle case esposte al fumo di e-cig. I livelli di cotinina erano in aumento sia negli ambienti esposti al fumo passivo di e-cig sia in quelli esposti al fumo passivo di ST
<b>Chorti, et al.<sup>104</sup></b> Valutazione degli effetti dell'esposizione attiva e passiva a breve termine dell'e-cig e della ST sulla funzione polmonare, N=15	Uso attivo di e-cig: aumento dei livelli di cotinina, nessun cambiamento per il rapporto FEV1/FVC. Uso passivo di e-cig: aumento dei livelli di cotinina e riduzione del rapporto FEV1/FVC. Fumatori di ST: aumento dei valori di cotinina, aumento della CO, diminuzione del rapporto FEV1/FVC
<b>Dicpinigaitis, et al.<sup>105</sup></b> Lo studio ha lo scopo di valutare l'effetto di una singola esposizione al vapore di e-cig sulla sensibilità del riflesso della tosse, N=30 fumatori sani	La sensibilità al riflesso della tosse è significativamente inibita 15 minuti dopo l'uso di e-cig per ritornare ai valori del baseline dopo 24 ore
<b>Flouris, et al.<sup>106</sup></b> Studio randomizzato crossover di esposizione in cui 15 non fumatori sono esposti al fumo passivo di ST o al vapore di e-cig generato da una "macchina da fumo". Misure di emocromo completo	L'esposizione passiva a e-cig a breve termine non sembra portare alla risposta infiammatoria che si vede in volontari passivamente esposti al fumo di ST, le misure di emocromo sono rimaste invariate con l'esposizione all'e-cig
<b>Flouris, et al.<sup>107</sup></b> Studio sperimentale con ripetute misure di esposizione in cui N=15 non fumatori sono esposti al fumo passivo di e-cig o di ST generato da una "macchina da fumo". Sono state misurate la cotinina e la funzionalità polmonare	La cotinina aumenta in modo simile in entrambi i gruppi mentre la funzione polmonare diminuiva solo nelle persone esposte al fumo di ST
<b>Tzatzarakis, et al.<sup>108</sup></b> Studio sperimentale con ripetute misure di esposizione in cui 10 non fumatori sono esposti ai vapori delle e-cig per 1 ora per misurare i marker infiammatori	L'esposizione a breve termine non incide in modo significativo sui marker infiammatori degli esposti al fumo di e-cig, mentre risultano aumentati negli esposti al fumo di ST

### Effetti del fumo passivo di e-cig

Quattro revisioni<sup>20,21,23,26</sup> riportano dati relativi agli effetti dell'esposizione al fumo passivo di e-cig. I risultati provengono da 6 studi<sup>103-108</sup>. Gli studi riportano principalmente un aumento dei livelli di cotinina negli ambienti esposti. I risultati relativi ai parametri respiratori sono contrastanti.

I risultati dei singoli studi sono riportati in tabella 7.

### Conclusioni

I risultati dei 77 studi inclusi nelle 14 revisioni sistematiche che hanno soddisfatto i criteri di inclusione evidenziano una serie di possibili rischi legati all'utilizzo di e-cig, prevalentemente a carico degli apparati respiratorio e cardiovascolare. Gli EA sono in generale non gravi ma si presentano abbastanza frequentemente nelle persone che utilizzano e-cig e sono soprattutto a carico delle prime vie aeree. Va notato che gli effetti a lungo termine delle e-cig sono a oggi ancora sconosciuti e se si pensa che decenni di fumo cronico sono necessari per lo sviluppo di malattie polmonari come il cancro polmonare o la BPCO, si capisce come gli effetti sulla popolazione dell'uso

delle e-cig potrebbero non essere evidenti fino alla metà di questo secolo.

Questi risultati provengono da revisioni sistematiche per la maggior parte di qualità bassa che includono studi con disegni diversi e che considerano varie misure di esito valutate in modo molto differente tra loro.

Vi sono poi alcune criticità oggettive che rendono complesso studiare gli effetti sulla salute di tali dispositivi quali la rapida evoluzione dei dispositivi tecnologici esistenti nel settore delle e-cig, l'assenza di uno standard "liquido/dispositivo", l'assenza di standardizzazione per la generazione di "aerosol" e infine il potenziale ostacolo legato alle considerazioni etiche che rendono lo studio dei liquidi/dispositivi che creano dipendenza e potenzialmente dannosi nei non fumatori difficilmente conducibile.

Fatte queste premesse, si può comunque affermare che, a meno che non vengano prodotte prove diverse e di migliore qualità, la sigaretta elettronica non dovrebbe essere pubblicizzata come un prodotto sicuro per la salute e dovrebbe essere sottoposta, almeno in via cautelativa, alle stesse restrizioni delle sigarette tradizionali.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

## Bibliografia

- Pacifici R. Rapporto nazionale sul fumo 2019 [Internet]. XXI Convegno Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale. Available from: <https://bit.ly/2EwIL92>
- CDC.gov [Internet]. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. [Updated Dicembre 12, 2019]. Available from: <https://bit.ly/2EtytBV>
- Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (2019). Relazione europea sulla droga 2019: tendenze e sviluppi. Ufficio delle pubblicazioni dell'Unione europea, Lussemburgo. Available from <https://bit.ly/2SfyiCn>
- Bioetica.governo.it [Internet] Presidenza del consiglio dei Ministri. Comitato Nazionale per la Bioetica Mozione contro il tabagismo. Available from: <https://bit.ly/2s22iGO>
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Prisma Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
- Bourke L, Bauld L, Bullen C, et al. E-cigarettes and urologic health: a collaborative review of toxicology, epidemiology, and potential risks. *Eur Urol* 2017; 71: 915-23.
- Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug Alcohol Depend* 2019; 201: 85-93.
- Gaur S, Agnihotri R. Health effects of trace metals in electronic cigarette aerosols-a systematic review. *Biol Trace Elem Res* 2019; 188: 295-315.
- Hua M, Talbot P. Potential health effects of electronic cigarettes: a systematic review of case reports. *Prev Med Rep* 2016; 4: 169-78.
- Jones CD, Ho W, Gunn E, et al. E-cigarette burn injuries: comprehensive review and management guidelines proposal. *Burns* 2019; 45: 763-71.
- Liu X, Lu W, Liao S, et al. Efficiency and adverse events of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). *Medicine* 2018; 97: e0324.
- Ratajczak A, Feleszko W, Smith DM, et al. How close are we to definitively identifying the respiratory health effects of e-cigarettes? *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 549-56.
- Tobore TO. On the potential harmful effects of E-Cigarettes (EC) on the developing brain: the relationship between vaping-induced oxidative stress and adolescent/young adults social maladjustment. *J Adolesc* 2019; 76: 202-9.
- Zborovskaya Y. E-cigarettes and smoking cessation: a primer for oncology clinicians. *Clin J Oncol Nurs* 2017; 21: 54-63.
- Zhang G, Wang Z, Zhang K, et al. Safety assessment of electronic cigarettes and their relationship with cardiovascular disease. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: 75.
- Zulkifli A, Abidin EZ, Abidin NZ, et al. Electronic cigarettes: a systematic review of available studies on health risk assessment. *Rev Environ Health* 2018; 33: 43-52.
- Flach S, Maniam P, Manickavasagam J. E-cigarettes and head and neck cancers: a systematic review of the current literature. *Clin Otolaryngol* 2019; 44: 749-56.
- Gentry S, Forouhi NG, Notley C. Are electronic cigarettes an effective aid to smoking cessation or reduction among vulnerable groups? A systematic review of quantitative and qualitative evidence. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 602-16.
- Glasser AM, Collins L, Pearson JL, et al. Overview of electronic nicotine delivery systems: a systematic review. *Am J Prev Med* 2017; 52: e33-e66.
- Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, et al. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; 366: l5275. Erratum in: *BMJ* 2019; 367: l5980.
- Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD010216.
- Hess IM, Lachireddy K, Capon A. A systematic review of the health risks from passive exposure to electronic cigarette vapour. *Public Health Res Pract* 2016; 26.
- Ioakeimidis N, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Efficacy and safety of electronic cigarettes for smoking cessation: a critical approach. *Hellenic J Cardiol* 2016; 57: 1-6.
- Ismail AF, Ghazali AF. Electronic cigarettes and oral health: a narrative review. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2018; 10: 84-6.
- Jankowski M, Brozek G, Lawson J, et al. E-smoking: emerging public health problem? *Int J Occup Med Environ Health* 2017; 30: 329-44.
- Kar M, Emre IE, Bayar, et al. Effect of electronic cigarettes on the inner mucosa of the craniofacial region. *J Craniofac Surg* 2019; 30: e235-e8.
- Kennedy CD, van Schalkwyk MCI, McKee M, et al. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review of experimental studies. *Prev Med* 2019; 127: 105770.
- Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1219-28.
- Visconti MJ, Ashack KA. Dermatologic manifestations associated with electronic cigarette use. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 1001-7.
- Worku D, Worku E. A narrative review evaluating the safety and efficacy of e-cigarettes as a newly marketed smoking cessation tool. *SAGE Open Med* 2019; 7: 2050312119871405.
- D'Ruiz CD, Graff DW, Yan XS. Nicotine delivery, tolerability and reduction of smoking urge in smokers following short-term use of one brand of electronic cigarettes. *BMC Public Health* 2015; 15: 991.
- Hedman L, Backman H, Stridsman C, et al. Association of electronic cigarette use with smoking habits, demographic factors, and respiratory symptoms. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e180789.
- Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin. Preliminary report. *N Engl J Med* 2019; 10.1056/NEJMoa1911614.
- McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1043-9.
- Polosa R. Electronic cigarette use and harm reversal: emerging evidence in the lung. *BMC Med* 2015; 13: 54.
- Walele T, Sharma G, Savioz R, et al. A randomised, cross-over study on an electronic vapour product, a nicotine inhalator and a conventional cigarette. Part B: Safety and subjective effects. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 74: 193-9.
- Wang MP, Ho SY, Leung LT, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in chinese adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 89-91.
- Cho JH, Paik SY. Association between electronic cigarette use and asthma among High School Students in South Korea. *PLoS One* 2016; 11: e0151022.

40. Reid KM, Forrest JR, Porter L. Tobacco product use among youths with and without lifetime asthma - Florida, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 599-601.
41. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, et al. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med* 2017; 105: 226-31.
42. Wang JB, Olgin JE, Nah G, et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One* 2018; 13: e0198681.
43. Wills TA, Pagano I, Williams RJ, et al. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. *Drug Alcohol Depend* 2019; 194: 363-70.
44. Itoh M, Aoshiba K, Herai Y, et al. Lung injury associated with electronic cigarettes inhalation diagnosed by trans-bronchial lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2017; 6: e00282.
45. Viswam D, Trotter S, Burge PS, et al. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2018-224350.
46. Adriaens K, Van Gucht D, Declerck P, et al. Effectiveness of the electronic cigarette: an eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11: 11220-48.
47. Ferrari M, Zanasi A, Nardi E, et al. Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and nonsmokers. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 120.
48. Kaiser MA, Prasad S, Liles T, et al. A decade of e-cigarettes: limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology* 2016; 365: 67-75.
49. McRobbie H, Phillips A, Goniewicz ML, et al. Effects of switching to electronic cigarettes with and without concurrent smoking on exposure to nicotine, carbon monoxide, and acrolein. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015; 8: 873-8.
50. Meo SA, Ansary MA, Barayan FR, et al. Electronic cigarettes: impact on lung function and fractional exhaled nitric oxide among healthy adults. *Am J Mens Health* 2019; 13: 1557988318806073.
51. Oncken CA, Litt MD, McLaughlin LD, et al. Nicotine concentrations with electronic cigarette use: effects of sex and flavor. *Nicotine Tob Res* 2015; 17: 473-8.
52. Pacifici R, Pichini S, Graziano S, et al. Successful nicotine intake in medical assisted use of e-cigarettes: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 7638-46.
53. Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, et al. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. *BMC Public Health* 2014; 14: 1159.
54. Van Staden SR, Groenewald M, Engelbrecht R, et al. Carboxyhaemoglobin levels, health and lifestyle perceptions in smokers converting from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *S Afr Med J* 2013; 103: 865-8.
55. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, et al. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012; 141: 1400-6.
56. Veldheer S, Yingst J, Midya V, et al. Pulmonary and other health effects of electronic cigarette use among adult smokers participating in a randomized controlled smoking reduction trial. *Addict Behav* 2019; 91: 95-101.
57. Bardellini E, Amadori F, Conti G, et al. Oral mucosal lesions in electronic cigarettes consumers versus former smokers. *Acta Odontol Scand* 2018; 76: 226-28.
58. Bartram A, Jones N, Endersby S. Lichenoid eruption associated with use of an e-cigarette. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; 54: 475.
59. Bustamante G, Ma B, Yakovlev G, et al. Presence of the carcinogen N'-nitrosornicotine in saliva of e-cigarette users. *Chem Res Toxicol* 2018; 31: 731-38.
60. Farinha H, Martins V. *Lingua villosa nigra* associated with the use of electronic cigarette. *Acta Med Port* 2015; 28: 393.
61. Franco T, Trapasso S, Puzzo L, et al. Electronic cigarette: role in the primary prevention of oral cavity cancer. *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2016; 9: 7-12.
62. Kumral TL, Saltürk Z, Yildirim G, et al. How does electronic cigarette smoking affect sinonasal symptoms and nasal mucociliary clearance? *B-ENT* 2016; 12: 17-21.
63. Nguyen H, Kitzmiller JP, Nguyen KT, et al. Oral carcinoma associated with chronic use of electronic cigarettes. *Otolaryngol (Sunnyvale)* 2017; 07: 1-3.
64. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Effectiveness and tolerability of electronic cigarette in real-life: a 24-month prospective observational study. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 537-46.
65. Reuther WJ, Hale B, Matharu J, et al. Do you mind if I vape? Immediate effects of electronic cigarettes on perfusion in buccal mucosal tissue - a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2016; 54: 338-41.
66. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, et al. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 78.
67. Moheimani RS, Bhetraratana M, Peters KM, et al. Sympathomimetic effects of acute e-cigarette use: role of nicotine and non-nicotine constituents. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006579.
68. Nides MA, Leischow SJ, Bhattar M, et al. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. *Am J Health Behav* 2014; 38: 265-74.
69. Spindle TR, Hiler MM, Breland AB, et al. The influence of a mouthpiece-based topography measurement device on electronic cigarette user's plasma nicotine concentration, heart rate, and subjective effects under directed and ad libitum use conditions. *Nicotine Tob Res* 2017; 19: 469-76.
70. Szołtysek-Boldys I, Sobczak A, Zielińska-Danch W, et al. Influence of inhaled nicotine source on arterial stiffness. *Przegl Lek* 2014; 71: 572-5.
71. Vansickel A, Cobb C, Weaver M, et al. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic cigarettes: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2010; 19: 1945-53.
72. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013; 15: 267-70.
73. Vansickel AR, Weaver MF, Eissenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. *Addiction* 2012; 107: 1493-500.
74. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2802-3.
75. Yan XS, D'Ruiz C. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015; 71: 24-34.
76. D'Ruiz, CD, O'Connell G, Graff DW, et al. Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 87: 36-53.
77. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, et al. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 85-94.

78. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. Blood pressure control in smokers with arterial hypertension who switched to electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13: E1123.
79. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2016; 255: 179-85.
80. Antoniewicz L, Brynedal A, Hedman L, et al. Acute effects of electronic cigarette inhalation on the vasculature and the conducting airways. *Cardiovasc Toxicol* 2019; 19: 441-50.
81. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome-vascular assessment of proatherosclerotic effects of smoking (SUR-VAPES) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010455.
82. Chaumont M, de Becker B, Zaher W, et al. Differential effects of e-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: a randomized crossover trial. *Sci Rep* 2018; 8: 1-9.
83. Cooke W, Pokhrel A, Dowling C, et al. Acute inhalation of vaporized nicotine increases arterial pressure in young non-smokers: a pilot study. *Clin Auton Res* 2015; 25: 267-70.
84. Franzen KF, Willig J, Talavera SC, et al. E-Cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness : a randomized, double-blinded pilot study. *Vasc Med* 2018; 23: 419-25
85. Kerr DMI, Brooksbank KJM, Taylor RG, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: a crossover study. *J Hypertens* 2018; 37: 154-66.
86. Sumartiningsih S, Lin H-F, Lin J-C. Cigarette smoking blunts exercise-induced heart rate response among young adult male smokers. *Int J Environ Res Public Health* 2019 16: e1032.
87. Cravo AS, Bush J, Sharma G, et al. A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81: S1-14.
88. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control* 2010; 19: 87-8.
89. Ikonomidis I, Vlastos D, Kourea K, et al. Electronic cigarette smoking increases arterial stiffness and oxidative stress to a lesser extent than a single conventional cigarette: an acute and chronic study. *Circulation* 2018; 137: 303-6.
90. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al. Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest* 2016; 150: 606-12.
91. Chatterjee S, Tao JQ, Johncola A, et al. Acute exposure to e-cigarettes causes inflammation and endothelial oxidative stress in nonsmoking healthy young subjects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019; 317: L155-66.
92. Pywell MJ, Wordsworth M, Kwasnicki RM, et al. The effect of electronic cigarettes on hand microcirculation. *J Hand Surg Am* 2018; 43: 432-8.
93. Osei AD, Mirbolouk M, Orimoloye OA, et al. Association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers. *Am J Med* 2019; 132: 949-54.
94. Maridet C, Atge B, Amici JM, et al. The electronic cigarette: the new source of nickel contact allergy of the 21st century? *Contact Dermatitis* 2015; 73: 49-50.
95. Ormerod E, Stone N. Contact allergy and electronic cigarettes (and eyelash curlers). *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 682-3.
96. Shim TN, Kosztyuova T. Allergic contact dermatitis to electronic cigarette. *Dermatitis* 2018; 29: 94-5.
97. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1629-37.
98. Hajek P, Corbin L, Ladmore D, Spearing E. Adding e-cigarettes to specialist stop-smoking treatment: City of London pilot project. *J Addict Res Ther* 2015; 6: 244.
99. Humair J-P, Tango R. Can e-cigarette help patients to reduce or stop smoking in primary care practice? *J Gen Intern Med* 2014; 29: S480.
100. O'Brien B, Knight-West O, Walker N, et al. E-cigarettes versus NRT for smoking reduction or cessation in people with mental illness: secondary analysis of data from the ASCEND trial. *Tob Induc Dis* 2015; 13: 5.
101. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, et al. 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.
102. Pratt SI, Sargent J, Daniels L, et al. Appeal of electronic cigarettes in smokers with serious mental illness. *Addict Behav* 2016; 59: 30-4.
103. Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Sureda X, et al. Cigarettes vs. e-cigarettes: passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environ Res* 2014; 135: 76-80.
104. Chorti M, Poulanti K, Jamurtas A, et al. Effects of active and passive electronic and tobacco cigarette smoking on lung function. *Abstracts Toxicol Lett* 2012; 21: 64.
105. Dicipinigaitis PV, Lee Chang A, Dicipinigaitis AJ, et al. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity. *Chest* 2016; 149: 161-5.
106. Flouris AD, Poulaniti KP, Chorti MS, et al. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 3600-3.
107. Flouris AD, Chorti MS, Poulaniti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013; 25: 91-101.
108. Tzatzarakis MN, Tsitoglou KI, Chorti MS, et al. Acute and short term impact of active and passive tobacco and electronic cigarette smoking on inflammatory markers. *Toxicol Lett* 2013; 221 Suppl: S86.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Fabio Cruciani

Dipartimento di Epidemiologia del SSR del Lazio-ASL Roma 1

Via Cristoforo Colombo 112

00154 Roma

E-mail: f.cruciani@deplazio.it