



Istituto Superiore di Sanità

I.S.S. - C.S.C.
CSC 24/12/2012-0002730

Documento Interno 1

Roma,

VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TELEGRAMMI: ISTISAN ROMA
TELEFONO: 06 49901 - TELEFAX: 06 49387118
<http://www.iss.it>

Prot. N. 34955/CSC6

Prot. al Foglio del 26/09/2012

N. 20398

Allegati 1

Istituto Superiore di Sanità
Prot 20/12/2012-0046571



Class: CSC.06 4

Ministero della Salute
Dip. Della Sanità Pubblica e dell'Innovazione
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
Ufficio IV ex DGPREV
Viale G. Ribotta 5
00144 Roma

OGGETTO: Richiesta aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, si riportano le valutazioni alla luce delle informazioni disponibili.

Le sigarette elettroniche in commercio sono articoli di varia tipologia con cartucce che possono contenere nicotina a differenti concentrazioni oppure esserne prive. I primi articoli sono stati fabbricati in Cina nel 2003, con lo scopo di imitare il sistema di inalazione della nicotina con sigaretta convenzionale senza avere gli effetti dannosi derivanti dalla combustione del tabacco. Negli ultimi anni il loro commercio si è diffuso in tutto il mondo, specialmente attraverso Internet. Attualmente sono disponibili varie tipologie quali sigarette, sigari e pipe elettroniche.

In genere sono pubblicizzate come ausilio per smettere di fumare, in quanto attraverso il rilascio di nicotina riducono il *craving* da astinenza da nicotina, ma anche come metodo per ridurre i danni derivanti da fumo di seconda mano (fumo passivo), poiché emettono solo vapore e non sostanze prodotte della combustione. Il liquido da vaporizzare contenuto nelle cartucce è in genere costituito da glicerina, glicole propilenico, glicerolo, aromi e acqua ed eventualmente da nicotina a varie concentrazioni. Sono disponibili cartucce e liquidi per la ricarica con o senza nicotina, con la eventuale presenza di diversi aromi quali ad esempio mentolo, vaniglia, gomma da masticare, brandy, liquirizia, caramello, cappuccino, whiskey, champagne o svariati tipi di frutta (ciliegia, mirtillo, fragola, mela, cocco, arancia, banana, ecc.), dolci, caffè, cioccolato, sigaro, tabacco. In alcuni casi la nicotina è stata sostituita con la *lobelia*, un prodotto erboristico con caratteristiche simili alla nicotina. Sono inoltre disponibili tipologie di cartucce a base di nicotina con aromi e vitamine (a, b, c, d), collagene, coenzima Q10.

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

Inoltre le sigarette elettroniche, potrebbero riattivare l'abitudine al fumo per gli ex-fumatori. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce le sigarette elettroniche che imitano la sigaretta convenzionale, come sistemi elettronici di somministrazione della nicotina (ENDS: Electronic Nicotine Delivery Systems) e raccomanda ai fini dell'utilizzo in luoghi pubblici di tali sistemi contenenti nicotina l'adozione delle stesse restrizioni previste per ridurre il fumo convenzionale di seconda mano. Inoltre l'OMS ritiene che sebbene i produttori vendano gli ENDS come dispositivi efficaci che aiutano a smettere di fumare, ad oggi non esiste evidenza scientifica sufficiente a

stabilirne la sicurezza d'uso e l'efficacia come metodo per la disassuefazione da fumo e andrebbero regolamentati come dispositivi medici o prodotti farmaceutici e non come prodotti del tabacco.

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

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

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

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

Di conseguenza la sigaretta elettronica è da considerarsi un "articolo" con cartucce contenenti miscele di sostanze e i riferimenti normativi che si ritiene di dover adottare per la valutazione sono la direttiva 2001/95/CE sulla sicurezza generale dei prodotti, la direttiva 1999/45/CE su classificazione, etichettatura e imballaggio dei preparati pericolosi e il regolamento (CE) N.1272/2008 (regolamento CLP) su classificazione, etichettatura e imballaggio di sostanze e miscele pericolose.

Sulla base della normativa succitata il fabbricante/importatore è inoltre responsabile della corretta classificazione ed etichettatura della "cartuccia" contenente la miscela di sostanze sulla base della composizione quali/quantitativa. Non sono previsti procedimenti di tipo autorizzativo.

Ai fini della classificazione di cartucce contenenti miscele a base di nicotina, i responsabili dell'immissione in commercio devono prendere quale riferimento la classificazione ufficiale della nicotina riportata in allegato VI del regolamento CLP e dei successivi adeguamenti.

In merito alla nicotina, si fa presente che questo Istituto in un precedente parere ha evidenziato che la sostanza non è soggetta a divieti o limitazioni d'uso secondo il Regolamento (CE) N. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (regolamento REACH).

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

La dose letale per via orale nell'uomo è stimata essere tra 30 e 60 mg per gli adulti e 10 mg per i bambini. In dosi elevate provoca nausea e vomito, ma può provocare malessere anche a basse dosi. In piccole dosi, la nicotina aumenta la frequenza cardiaca e la pressione del sangue. Quando la nicotina è assunta ripetutamente in piccole quantità, si sviluppano tolleranza e dipendenza.

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

Per i fumatori moderati sono stati considerati 5 eventi (sigarette) giornalieri di 15 aspirazioni ognuno, mentre sono stati considerati 10 eventi giornalieri per i fumatori moderati e 20 eventi

giornalieri per i forti fumatori. Considerando che ogni ricarica può contenere fino a 1 grammo di liquido da vaporizzare e che tale quantità di liquido può essere utilizzata fino a un numero di 400-500 aspirazioni e assumendo una frazione respirata pari al 50% e una frazione assorbita per via inalatoria pari al 75% sono stati calcolati i livelli di assunzione giornaliera. Si precisa che in commercio, in Italia, sono presenti liquidi da vaporizzare con concentrazioni di nicotina variabili tra 0.09% e 3.6%. Su Web sono acquistabili liquidi con concentrazioni di nicotina anche superiori.

I livelli di assunzione giornaliera di nicotina calcolati risultano sempre superiori al livello accettabile giornaliero (ADI) per l'uomo pari a 0.0008 mg/kg/die determinato dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA).

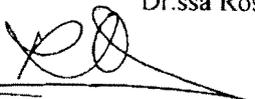
Si evince di conseguenza che le sigarette elettroniche utilizzate con ricariche contenenti nicotina, come nello scenario espositivo descritto, presentano potenziali livelli di assunzione di nicotina per i quali non è possibile escludere il rischio di effetti dannosi per la salute umana, in particolare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

E' importante sottolineare la necessità che le miscele contenenti nicotina, qualora classificate come pericolose, debbano comunque essere notificati all'Archivio Preparati Pericolosi del Centro Nazionale Sostanze Chimiche di questo Istituto.

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

Si resta a disposizione per eventuali chiarimenti.

Il Direttore
del Centro Nazionale Sostanze Chimiche
Dr.ssa Rosa Draisci



Il Direttore
del Dipartimento Farmaco
Dr. Stefano Wella



Allegati 1A e 1B: descrizione degli scenari espositivi ipotizzati e algoritmo utilizzato per derivare i valori di esposizione giornaliera; relazione dettagliata sulle caratteristiche e sul funzionamento delle sigarette elettroniche.

Relazione dettagliata sulle caratteristiche e sul funzionamento delle sigarette elettroniche

Introduzione

La sigaretta elettronica è stata inventata in Cina nel 2003 (Lee et al. 2011), con lo scopo di imitare il sistema di inalazione della nicotina con sigaretta convenzionale senza avere gli effetti dannosi derivanti dalla combustione del tabacco. La sigaretta elettronica ha un aspetto e un sapore simile a una sigaretta convenzionale. Negli ultimi anni si è diffusa in tutto il mondo, specialmente attraverso Internet. Attualmente sono disponibili in commercio sigarette, sigari e pipe elettroniche.

Le sigarette elettroniche sono pubblicizzate in Internet come il modo più sicuro, più saggio e più economico di fumare sostanze chimiche volatilizzate come la nicotina ovunque, anche in luoghi pubblici in cui vige il divieto di fumo (Weinberg and Segelnick 2011). Numerosi siti web e blog per la vendita di varie marche di questi dispositivi elettronici pubblicizzano tutti i presunti vantaggi nel passare al fumo di sigaretta elettronica: "non contengono tabacco e quindi non sono regolamentate nei vari paesi", "sono facili da tenere in mano e non lasciano cattivi odori sulle dita", "non ingialliscono i denti", "il vapore emesso è innocuo e non irrita gli occhi", "non necessitano di accendini o fiammiferi", "contengono solo poche sostanze chimiche meno pericolose in confronto alle più di 3600 presenti nelle sigarette convenzionali", "le cartucce di nicotina hanno vari livelli di concentrazione" (eSmoke Shak 2012).

Inoltre questi dispositivi sono pubblicizzati come metodo per ridurre i danni derivanti da fumo di seconda mano (fumo passivo), emettendo solo vapore, o come ausilio per smettere di fumare, in quanto attraverso il rilascio di nicotina riducono il *craving* da astinenza da nicotina. Le sigarette elettroniche possono essere acquistate su Internet o nei punti vendita al dettaglio (Weinberg and Segelnick 2011).

Modalità di funzionamento

Quando si preme il pulsante di una sigaretta elettronica, il liquido contenente nicotina o gli aromi e le sostanze chimiche presenti nel tubo di plastica sono scaldate e un nebulizzatore (aerosol) le trasforma in vapore che può essere aspirato o inalato. Il vapore entra nelle vie aeree ed i principi attivi in esso contenuti vengono assorbiti. Sotto la cartuccia c'è una batteria agli ioni di litio, uno *smart-chip controller* con sensore di modalità di funzionamento ed un *LED* "cenere" che si accende quando si aspira (Weinberg and Segelnick 2011). La cartuccia, che può essere monouso o ricaricabile, è aperta alle estremità e contiene il liquido (*e-liquid*) che verrà vaporizzato.

Il liquido è costituito per lo più da nicotina, glicerina, glicole propilenico, glicerolo, aromi e acqua (Caponnetto et al. 2012; Cahn and Siegel 2011; eDripping 2012). Sono in vendita diversi prodotti sia ricaricabili che monouso. Di solito un kit acquistabile per iniziare (*starter kit*) include:

sigarette ricaricabili, un caricabatteria che include anche una presa USB per collegare la sigaretta da ricaricare al computer e un flacone con il liquido per ricaricare le cartucce. In alternativa possono essere acquistate sigarette elettroniche usa e getta (durano circa 3 giorni e sono contenute in pacchetti del tutto simili a quelli delle sigarette convenzionali) e cartucce monouso. Le cartucce delle sigarette elettroniche possono contenere nicotina oppure esserne prive. Vi sono inoltre due tipi di sigaretta elettronica: manuale e automatico. Le sigarette automatiche richiedono solo di inalare o prendere una boccata per attivare il vaporizzatore. Il modello manuale riscalda il vaporizzatore e crea vapore solo quando si preme il pulsante e si inala (Weinberg and Segelnick 2011).

Sigarette elettroniche con nicotina

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito i dispositivi elettronici che imitano la sigaretta come sistemi elettronici di somministrazione della nicotina (*ENDS: Electronic Nicotine Delivery Systems*) (WHO 2010).

Per fumare una sigaretta elettronica, si possono scegliere cartucce e liquidi per la ricarica a base di nicotina, senza nessun aroma o con diversi aromi: mentolo, vaniglia, gomma da masticare, brandy, liquirizia, caramello, cappuccino, whiskey, champagne, svariati tipi di frutta (ciliegia, mirtillo, fragola, mela, cocco, arancia, banana, ecc.), dolci, caffè, cioccolato, sigaro, tabacco di varie marche e molti altri. E' stata anche trovata al posto della nicotina, la *lobelia* che è un prodotto erboristico simile alla nicotina contenuta in alcune sigarette elettroniche (Freiberg 2012). Sono disponibili cartucce di nicotina con, oltre agli aromi, anche vitamine (a, b, c, d), collagene, coenzima Q10.

La concentrazione di nicotina mediamente varia tra 4 e 24 mg (concentrazione forte: 16-24 mg; media: 12-16 mg; leggera: 4-8 mg) per cartuccia. L'idea è di cominciare con un dosaggio medio e poi calibrarlo secondo le personali esigenze. Successivamente, per eliminare la dipendenza da nicotina, il dosaggio dovrebbe essere lentamente ridotto fino ad arrivare alle cartucce prive di nicotina (Weinberg and Segelnick 2011). Alcuni siti per la vendita di sigarette elettroniche e liquidi per la ricarica riportano anche dosaggi più forti di nicotina equivalenti a 36 mg e a 48 mg.

I liquidi venduti per la ricarica e pubblicizzati su internet riportano che in un flacone di 10 ml da 24 mg di nicotina, sono contenuti 240 mg di nicotina. Ad esempio, una sigaretta Marlboro Red contiene approssimativamente 1.2 mg di nicotina e un pacchetto intero 24 mg. Quando si ricarica una cartuccia, bisogna sapere quanta nicotina c'è nell'*e-liquid*. A un millilitro equivalgono circa 20 gocce; usando un flacone da 24 mg di nicotina, ci sarebbero 1.2 mg di nicotina per goccia (24mg/20 gocce); 3 gocce nella cartuccia o direttamente nel vaporizzatore, corrispondono ad un consumo di 3.6 mg di nicotina. L'assorbimento di nicotina non è totale e dipende da vari fattori quali il sistema di vaporizzazione della sigaretta elettronica, la frequenza e la durata con cui si fuma, quanto profondamente si inala, ecc. (E-Cig 2012).

Una indagine su Web tra consumatori di sigarette elettroniche appartenenti alle aree geografiche degli USA (62%), Francia (14%), Regno Unito (6%), Svizzera (4%), Canada (3%) e altri paesi (11%), pubblicata nel 2011, ha rilevato che la concentrazione utilizzata di 18 mg/ml di nicotina nel liquido, era uniforme tra differenti marche di sigarette elettroniche, indicando probabilmente che i produttori hanno raggiunto un consenso.

Sigarette elettroniche senza nicotina

Le sigarette con cartucce senza nicotina possono avere aromi simili a quelle con nicotina: menta, vaniglia, cappuccino, miele, propoli, pesca, mango, ecc. Inoltre possono contenere vitamine A, B, C, E, ginseng, valeriana. E' stato osservato, in uno studio, che sono pochi i consumatori di sigarette elettroniche senza nicotina (3%). Questo potrebbe indicare che, nonostante alcuni studi abbiano dimostrato un assorbimento molto basso di nicotina, questo ingrediente è importante, probabilmente per le proprietà farmacologiche e psicoattive. In alternativa, i consumatori potrebbero avere maggiori aspettative dai prodotti contenenti nicotina, che dunque sono venduti più frequentemente (Etter and Bullen 2011).

Utilizzo della sigaretta elettronica e motivazioni

La ricerca sulla percezione del pubblico della sigaretta elettronica è a tutt'oggi ancora limitata. Negli Stati Uniti la conoscenza della sigaretta elettronica tra gli adulti di età maggiore o uguale a 18 anni è raddoppiata dal 2009 al 2010, raggiungendo il 32%. Uno studio con l'obiettivo di monitorare le richieste su Google tra gennaio 2008 e settembre 2010 ha riportato che l'interesse online per le sigarette elettroniche, ha superato quello per i trattamenti sostitutivi a base di nicotina o altri prodotti a base di tabacco senza fumo (Goniewicz and Zielinska-Danch 2012).

L'ultimo rapporto richiesto dalla Commissione Europea a TNS Opinion & Social sulle attitudini degli Europei verso il tabacco, ha un capitolo dedicato alla sigaretta elettronica. Circa il 70% degli europei conosce la sigaretta elettronica, in particolare la fascia d'età più giovane, dai 15 ai 24 anni la conosce molto bene. I cittadini europei (38%) sono incerti riguardo ai pericoli sulla salute della sigaretta elettronica, mentre il 27% ritengono che sia dannosa verso chi la usa.

L'analisi socio-economica rivela che studenti e rispondenti di età 15-24 anni ed ex-fumatori sono quelli che più credono alla nocività della sigaretta elettronica. In generale, l'uso della sigaretta elettronica nei paesi europei è recentemente aumentato ma rimane comunque bassa la percentuale, tra quelli che negli ultimi 12 mesi hanno cercato di smettere di fumare da soli, che ha usato la sigaretta elettronica (7%) (European Commission (a) 2012).

In Italia, c'è una forte domanda per la cessazione e/o la riduzione del fumo di tabacco. Questo può spiegare il business della sigaretta elettronica che è sempre più diffusa: la maggiore azienda del settore in Italia ha prodotto nel 2010 250.000 kit e oltre 3 milioni di cartucce (Categoria 2012). Sul sito di questa azienda viene ambiguamente pubblicizzata la sigaretta elettronica con immagini di pacchetti che riporta la frase "Liberi di fumare". Sembrerebbe quindi che i fumatori

usino la sigaretta elettronica come automedicamento. Pertanto, non essendovi restrizioni per la vendita, la diffusione è ampia, anche maggiore degli attuali trattamenti per smettere di fumare.

Utilizzo tra i giovani

Attualmente, gli studi sull'uso e la diffusione di sigarette elettroniche tra bambini e adolescenti, in Europa o Stati Uniti, sono piuttosto scarsi.

Un recente studio statunitense, basato su 11 *focus group*, ha esaminato la percezione che i giovani adulti (18-26 anni d'età) hanno della sigaretta elettronica e di altri prodotti a base di tabacco e la loro intenzione a provarli. Alcuni dei partecipanti ritenevano questi prodotti meno pericolosi delle sigarette e utili come aiuto a smettere di fumare, altri pensavano l'opposto specialmente riguardo le sigarette elettroniche, che ritenevano invece rappresentare la porta d'ingresso al fumo di sigaretta convenzionale. Metà dei partecipanti, fumatori e non fumatori, hanno ammesso di voler provare questi prodotti se offerti da una persona amica. Nel complesso, i giovani adulti consideravano la sigaretta elettronica come accessibile, conveniente e moderna (Choi et al. 2012).

In Polonia, le sigarette elettroniche sono sul mercato dal 2008 e ne viene consentita la vendita secondo la legislazione vigente, sebbene sia vietata la vendita di prodotti a base di tabacco ai minori di 18 anni. E' stata valutata la conoscenza, l'uso sporadico e attuale delle sigarette elettroniche, la percezione della loro sicurezza tra studenti universitari e liceali in Polonia negli anni 2010-2011. I dati si riferiscono a circa 14.000 studenti dai 15 ai 24 anni d'età. Tra gli studenti di liceo, dai 15 ai 19 anni, il 23.5% ha usato almeno una volta la sigaretta elettronica e l'8.2% lo ha fatto nei 30 giorni precedenti. Tra quelli universitari, dai 20 ai 24 anni, il 19% ha usato almeno una volta un ENDS e il 5.9% lo ha fatto nei 30 giorni precedenti. Nel complesso il 3.2% di studenti che non avevano mai fumato hanno riportato di aver provato almeno una volta la sigaretta elettronica. Non è stato possibile verificare se l'uso della sigaretta elettronica fosse continuo o occasionale. In generale, circa 1 studente polacco su 5 ha usato la sigaretta elettronica e la maggior parte di loro avevano già fumato sigarette convenzionali (Goniewicz and Zielinska-Danch 2012).

In Corea del Sud, l'uso di sigarette elettroniche è crescente, soprattutto tra i giovani che contribuiscono per il 20% delle vendite totali, secondo quanto riportato dai media. I giovani utilizzatori di sigarette elettroniche, sono spesso iniziati all'uso da altri amici, le fumano in classe, si scambiano cartucce per provare i diversi sapori. Le attività di diffusione pubblicitarie e commerciali delle sigarette elettroniche sono molto intense in Corea e spiegano l'aumento sempre maggiore dell'uso di questo prodotto (Lee et al. 2011).

Tipologie di consumatori

Alla luce di quanto descritto si delineano quindi diverse tipologie di consumatori: i fumatori di sigarette convenzionali che passano alla sigaretta elettronica per i motivi per i quali è pubblicizzata, in particolare per ridurre i danni derivanti dall'inalazione del fumo prodotto dalla combustione della sigaretta e/o per cercare di smettere di fumare; altri che la utilizzano per fumare in luoghi dove oggi la legislazione lo vieta, continuando a fumare anche sigarette di tabacco. Infatti, secondo i dati di 2 indagini condotte negli Stati Uniti nel 2010, la sigaretta elettronica è ampiamente utilizzata specialmente tra giovani adulti fumatori ed è molto diffuso anche l'uso duplice di sigaretta elettronica e di sigaretta di tabacco (Pearson et al. 2012).

La tipologia di consumatori per lo più costituita dai giovani che navigano maggiormente in Internet rispetto agli adulti più anziani, sceglie la sigaretta elettronica per curiosità o per la novità del prodotto e per farne un uso voluttuario, anche a causa della pubblicità di questi prodotti che li rendono sempre più attraenti con design e colori e per la varietà molto ampia disponibile di sapori o gusti. Un giovane che ha un amico che usa la sigaretta elettronica è probabile che decida di iniziare anche lui (Lee et al 2011).

Effetti degli ENDS

Le problematiche degli effetti sulla salute della sigaretta elettronica sono state sollevate relativamente a certi parametri clinici che devono essere valutati rispetto a quelli dei fumatori convenzionali. Tali parametri includono i livelli di nicotina nel plasma, la risposta cardiovascolare (frequenza cardiaca), il coinvolgimento nella malattia parodontale, e l'incidenza di cancro orale.

E' noto che le sigarette convenzionali causano o aumentano l'incidenza di cancro orale, alla testa e alla gola e delle malattie parodontali. La sigaretta elettronica non dovrebbe essere usata in gravidanza a causa della nicotina in essa presente (Weinberg and Segelnick 2011). Sono necessari altri studi che ne rilevino la tossicità prenatale, in quanto uno studio ha evidenziato citotossicità non della nicotina ma delle sostanze chimiche utilizzate per aromatizzare i liquidi per la ricarica delle cartucce (Bahl et al. 2012). Rispetto alle normali sigarette, le sigarette elettroniche non sono risultate essere un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro al polmone e ictus. Gli effetti avversi più comuni riportati sono irritazione alla bocca e alla gola, mal di gola, tosse secca, afte della bocca, nausea, vertigini (specialmente dopo una dose di 16 mg di nicotina), mal di testa, aumento della sudorazione (Weinberg and Segelnick 2011; Caponnetto et al. 2012). Una indagine via Internet su circa 3.500 utilizzatori di sigarette elettroniche riporta che il 22% di essi hanno segnalato effetti quali bruciore alla gola o secchezza alla bocca o in gola, da accertare se siano dovuti alla nicotina o anche agli umettanti (Etter and Bullen 2011).

Recentemente è stato osservato che la sigaretta elettronica può avere effetti sul sistema respiratorio. Alcuni minuti dopo aver inalato da una sigaretta elettronica sono stati rilevati cambiamenti nella funzionalità respiratoria, costrizione o infiammazione delle vie aeree. Questi gli effetti a breve termine; mentre andrebbero indagati anche gli effetti a lungo termine. Lo studio

conclude che, in attesa di prove di efficacia a supporto delle dichiarazioni relative alla sigaretta elettronica come dispositivo "utile per smettere di fumare", gli organismi regolatori internazionali dovrebbero prendere provvedimenti legislativi (Vardavas et al. 2012).

Particolarmente pericolosi risultano i flaconi contenenti nicotina per la ricarica delle cartucce, la cui ingestione può aumentare il rischio di overdose e di morte (Weinberg and Segelnick 2011). I flaconi possono contenere fino ad 1 grammo di nicotina. Si ricorda che la dose letale di nicotina è stimata essere tra 30-60 mg per gli adulti e 10 mg per i bambini (Etter and Bullen 2011). Si dovrebbero pertanto valutare gli effetti sulla salute pubblica derivanti dal facile accesso a dosi letali di nicotina che sono vendute in un prodotto gradevolmente aromatizzato (Etter et al. 2011). La ricarica di una cartuccia richiede inoltre abilità per regolare la concentrazione di nicotina e ciò aumenta i rischi per salute e di sviluppare dipendenza da nicotina (Lee et al. 2011).

D'altro canto, gli utilizzatori di sigarette elettroniche non sono esposti alle sostanze tossiche e cancerogene derivate dalla combustione del tabacco. Vi è limitata evidenza che la sigaretta elettronica rilasci quantità limitate di nicotina in confronto alle sigarette convenzionali, ma contribuisce a diminuire il *craving* e l'astinenza che non sono interamente imputabili alla sola nicotina (Rodu 2011). Molti consumatori riferiscono di usare le sigarette elettroniche come ausilio per smettere di fumare, ridurre il consumo di sigarette, attenuare i sintomi di astinenza anche con sigarette non contenenti nicotina. Si è visto che gli effetti sull'astinenza delle sigarette con nicotina, erano solo di poco superiori a quelle senza nicotina, confermando come le componenti sensoriali e comportamentali abbiano una parte importante nella sindrome (Etter and Bullen 2011).

Questi effetti sono stati indagati da ulteriori studi, spesso finanziati dall'industria. Un trial clinico randomizzato ha rilevato che dopo l'astensione dal fumo durante la notte, gli individui hanno avuto minore desiderio di fumare con l'uso della sigaretta elettronica (alla dose di 16 mg) rispetto alle sigarette tradizionali, e che non c'era alcuna differenza rispetto a un inalatore di nicotina se non una minore sensazione di irritazione alla bocca o alla gola. Inoltre la diminuzione di *craving* non è un effetto dovuto solo alla nicotina. E' stato osservato che il desiderio di fumare nei primi 10 minuti di sigaretta elettronica sembra essere indipendente dall'assorbimento della nicotina. La considerevole riduzione del *craving* raggiunta con il placebo – una sigaretta elettronica senza nicotina - dimostra la capacità dello stimolo fisico di sopprimere il *craving* indipendentemente (Bullen et al. 2010). Molti studi hanno stabilito la capacità delle sigarette senza nicotina di fornire sollievo dal *craving* (Cahn and Siegel 2011).

Una ricerca sul tipo di sigaretta elettronica "White Super e-cigarette" con un dosaggio di 18 mg di nicotina, un gruppo con placebo (cartuccia senza nicotina) e un gruppo che teneva solo tra le dita la sigaretta elettronica, ha evidenziato che il desiderio di fumare e alcuni aspetti dell'astinenza da nicotina sono diminuiti sia nel gruppo con nicotina che con placebo. Inoltre è migliorata la performance della memoria sul luogo di lavoro. La sigaretta contenente nicotina è risultata più efficace del placebo nei maschi ma non nelle femmine. In conclusione questo tipo di

sigaretta diminuisce il desiderio di fumare e l'astinenza 20 minuti dopo l'uso, sebbene il contenuto di nicotina sia risultato più determinante nei maschi. Inoltre per la prima volta si è dimostrato un miglioramento degli effetti cognitivi, da comprovare con ulteriori studi (Dawkins et al. 2012).

Recentemente è stato dimostrato che le sigarette elettroniche possono sostanzialmente diminuire il consumo di sigarette senza causare significativi effetti collaterali in fumatori che non intendono smettere (Polosa et al. 2011). Un articolo afferma che nonostante un possibile effetto dannoso del glicole propilenico contenuto nelle sigarette elettroniche, occorre tuttavia sottolineare che questi dispositivi vengono utilizzati dalla maggior parte dei fumatori per smettere di fumare e il loro uso aumenta la motivazione a smettere; aiutano a ridurre il craving e l'esposizione tossica per i non fumatori (Wagener et al. 2012). Altre rassegne della letteratura riportano l'attuale evidenza scientifica sulla sicurezza ed efficacia della sigaretta elettronica e indicano le potenzialità di questi dispositivi nella lotta contro i danni del fumo di tabacco. Si sottolinea che, seppure rilevate modeste quantità di alcune sostanze nocive come le nitrosammine del tabacco, i livelli di tossicità sono comunque di molto inferiori alle sigarette convenzionali e comparabili ai prodotti sostitutivi a base di nicotina (Cahn and Siegel 2011; Caponnetto et al. 2012).

Tossicità e sicurezza

Le sigarette elettroniche sollevano preoccupazioni per la salute pubblica per il fatto che potrebbero rappresentare un rischio di iniziazione al fumo di sigarette convenzionali, sostituire le sigarette nei luoghi dove è vietato il fumo o rimpiazzare trattamenti efficaci per la cessazione del fumo e di conseguenza interrompere la diminuzione della prevalenza dell'uso di tabacco (Choi et al. 2012). Una potenziale preoccupazione per la salute pubblica è che le sigarette elettroniche possano avere un impatto sull'iniziazione all'uso di tabacco, soprattutto tra i giovani, come prodotto che potrebbe causare dipendenza da nicotina. Inoltre, gli ENDS sono facilmente reperibili e acquistabili su internet dai giovani clienti, i quali dimostrano di conoscerli maggiormente rispetto agli adulti più anziani, secondo uno studio condotto negli Stati Uniti (Goniewicz and Zielinska-Danch 2012).

Per quanto riguarda l'etichettatura e l'imballaggio di questi dispositivi sono stati rilevati diversi errori e imperfezioni, tra cui la dispersione di nicotina, la quantità effettiva di nicotina nella cartuccia, problemi di corretto smaltimento delle cartucce contenenti nicotina ed errori di etichettatura delle cartucce, involucri e pacchetti (Weinberg and Segelnick 2011). Uno studio considera i flaconi di *e-liquid* pericolosi per la salute e dovrebbero essere sostituiti da cartucce sigillate, a prova di manomissione e a tenuta resistente (Etter and Bullen 2011). Vi sono infatti problemi dovuti alla mancanza di standardizzazione, assenza o insufficienza di controlli di qualità e facilità con cui questi dispositivi possono essere modificati dai consumatori (O'Connor 2012). A tale proposito è stato rilevato che alcuni fumatori di sigarette elettroniche hanno dichiarato di aver inalato sostanze diverse dal liquido preposto: cannabis, vodka, vitamine, erbe, aromi. Resta il dubbio se abbiano omesso l'uso di sostanze illecite (Etter and Bullen 2011). Su Internet,

nell'ambito di particolari forum, video o siti, sono nominate le sigarette elettroniche per inalare sostanze allucinogene quali 25C-NBOMe (NBOMe-2C-I, BOM-Cl o N-(2-metossibenzil)-1-(2,5-dimetossi-4-iodofenil)-2-amminoetano) un derivato della feniletilamina (dosaggio di 5 mg in 2 ml di liquido al sapore di tabacco) e cannabinoidi sintetici come il "k2 e-liquid herbal spice incense".

Per tutti questi motivi e anche per gli effetti sulla salute non ancora esaurientemente indagati (Trtchounian and Talbot 2011), diversi paesi nel mondo quali Australia, Canada, Norvegia, Brasile, Cina, Thailandia, Uruguay, Singapore e Turchia hanno vietato le sigarette elettroniche, fintantoché non vi saranno studi conclusivi (WHO 2010).

Organizzazione Mondiale della Sanità

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che all'uso di ENDS in luoghi pubblici devono essere date le stesse restrizioni per ridurre il fumo convenzionale di seconda mano in quanto gli ENDS rilasciano nicotina; inoltre la sicurezza degli ENDS non è stata stabilita, e sebbene i produttori vendano gli ENDS come dispositivi efficaci che aiutano a smettere di fumare, ad oggi non esistono prove di efficacia sufficienti a stabilire la loro utilità come metodo per smettere il fumo di tabacco e la loro sicurezza d'uso. Per l'OMS quindi gli ENDS andrebbero regolamentati come dispositivi medici o prodotti farmaceutici e non come prodotti del tabacco (WHO 2010).

Food and Drug Administration

La *Food and Drug Administration* avverte i fumatori di non utilizzare le sigarette elettroniche come metodo per smettere di fumare poiché ritiene che non siano prodotti sicuri e innocui per la salute (US FDA (a) 2011). La FDA vorrebbe che le sigarette elettroniche fossero classificate come dispositivi medici, ma una recente sentenza della Corte ha affermato che possono essere disciplinate solo come prodotti del tabacco. La FDA, a seguito della sentenza, ritiene di dover regolamentare la sigaretta elettronica come un prodotto del tabacco a meno che non sia venduta per scopi terapeutici, nel qual caso sarebbe regolamentata come farmaco e/o dispositivo farmaceutico (US FDA (b) 2011). La sicurezza e l'efficacia di questi dispositivi non sono stati ancora completamente studiati (US FDA (a) 2011).

Di conseguenza, la FDA considera la sigaretta elettronica un prodotto nocivo e ha preso provvedimenti coattivi contro i produttori di sigarette elettroniche, dichiarando che violano legge federale in materia di alimenti, farmaci e cosmetici. Nello specifico le violazioni riguardano le buone pratiche di fabbricazione, affermazioni false e infondate sul prodotto come fosse un farmaco, e di utilizzare questi dispositivi per rilasciare altre sostanze farmacologicamente attive (Freiberg 2012; Hadwiger et al. 2010).

Negli USA, le sigarette elettroniche hanno ormai raggiunto una diffusa popolarità nonostante non vi sia una legislazione a riguardo. Ogni singolo stato, in attesa di una

regolamentazione della FDA, deve adottare leggi proprie che limitino l'accesso dei giovani a questi prodotti.

Nel "*Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act*" (Legge per la prevenzione del fumo in famiglia e il controllo del tabacco) del 2009 non ne è previsto il divieto. Solo 5 Stati (New Hampshire, Arizona, Oregon, Minnesota e New Jersey) attualmente vietano la vendita di ENDS ai minori di 18 anni. La legislazione del Minnesota a tale proposito è stata aggiornata dal 2010 ed ora è illegale vendere o fornire a minori qualsiasi prodotto che rilascia nicotina o *lobelia*, che non sia stato approvato dalla FDA come prodotto per smettere di fumare.

Stati e governi locali dovrebbero quindi adottare leggi antifumo che definiscano ampiamente l'atto di fumare, come la combustione diretta o il riscaldamento indiretto di qualsiasi prodotto vegetale o a base di tabacco destinato ad essere inalato, incluse le sigarette elettroniche. Si dovrebbe vietare l'uso di tutti i tipi di prodotti del tabacco non solo quelli combustibili, specialmente nelle aree frequentate dai giovani (Freiberg 2012). Proibire l'aggiunta di aromi nelle sigarette elettroniche potrebbe essere un modo efficace per dissuadere i giovani dal provare tali prodotti e conseguentemente prevenire l'iniziazione al fumo (Choi et al. 2012).

Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT)

Il rapporto dell'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT) sulle politiche di riduzione del danno da tabacco riporta che la vendita della sigaretta elettronica è un tentativo recente di immettere nel commercio un prodotto ricreazionale a base di nicotina. I sostenitori della lotta al tabacco si riferiscono alla sigaretta elettronica come a un dispositivo simile alla sigaretta convenzionale. Alcuni Stati Membri UE hanno definito le sigarette elettroniche come dispositivi medici e richiedono l'apposizione del marchio di conformità europea CE prima dell'immissione in commercio. Inoltre, fin dal 2001 la necessità di regolamentare i prodotti del tabacco a rischio ridotto è stata espressa dallo *US Institute of Medicine (IOM)*. Un'affermazione di rischio ridotto dovrebbe essere supportata da dati scientifici affidabili che illustrino come, rispetto alle sigarette convenzionali, il prodotto abbia ragionevoli possibilità di ridurre il rischio di una o più patologie associate al tabacco (IOM 2001).

Sono necessari più dati sul fatto che i fumatori possano considerare le sigarette elettroniche come validi sostituti delle sigarette convenzionali. Le dichiarazioni sulla sigaretta elettronica come metodo per smettere di fumare dovrebbero essere supportate da prove evidenti sulla sicurezza, qualità, efficacia del prodotto e che conseguentemente questo venga classificato come un dispositivo medico. Ma se ciò non avvenisse allora le sigarette elettroniche andrebbero regolamentate come le sigarette di tabacco e sarebbero soggette alla normativa sui prodotti del tabacco. La nocività della sigaretta elettronica probabilmente si situa a metà tra la nicotina farmaceutica e il tabacco (Gartner et al. 2010).

Unione Europea

Nell'Unione Europea, alcuni Stati membri classificano le sigarette elettroniche che contengono nicotina, come prodotti farmaceutici. Questo vuol dire che non possono essere immessi sul mercato senza prima averne assicurato l'efficacia, la sicurezza e la qualità. Tuttavia, in molti Stati Membri le sigarette elettroniche (con e senza nicotina) sono vendute come prodotti di consumo senza autorizzazione o controlli di sicurezza (European Commission 2010).

Pertanto vi è la necessità di una migliore regolamentazione di questi dispositivi. E' fin troppo facile ottenere ENDS su Internet, non sapendo esattamente come funzionano e i loro effetti nocivi per l'uomo. Non vi è alcuna attività regolatoria in merito a una standardizzazione di produzione di ENDS, compresa la progettazione del dispositivo e il tipo e il dosaggio degli ingredienti. Nel complesso, sono necessari ulteriori studi circa i possibili benefici per la salute e sui rischi prima che i farmacisti siano in grado di consigliare l'uso delle sigarette elettroniche.

Nel febbraio 2012 si è tenuta a Bruxelles la riunione del *Consumer Safety Network* durante la quale tra i punti in discussione rientravano le sigarette elettroniche.

Non esiste allo stato attuale una legislazione specifica per tale articolo che viene trattato, in termini di sicurezza del consumatore, in modi diversi a seconda della funzione/scopo prevalente ad essa attribuita. Gli stati membri dell'Unione Europea hanno espresso pareri differenti: alcuni classificano le sigarette elettroniche come farmaci per disassuefazione/dispositivi medici, in quanto ritenute prevalentemente strumento o rimedio per eliminare la dipendenza dalla nicotina. La direttiva 2001/95 sulla sicurezza generale dei prodotti consente il ritiro dal mercato solo per prodotti chimici vietati da normativa. In alcuni paesi, il fatto che le sigarette elettroniche siano vendute come articoli a libera vendita dipende essenzialmente dall'uso dichiarato, a seconda che lo stesso abbia o meno finalità terapeutiche.

Il rappresentante del gruppo tecnico europeo che sta lavorando alla revisione della direttiva sui prodotti del tabacco ha riferito che le sigarette elettroniche, dispositivi che erogano nicotina, in linea di principio non dovrebbero rientrare nella direttiva in quanto non contengono tabacco. Tuttavia viene riconosciuto che il prodotto, relativamente nuovo e di successo sul mercato, se considerato come aiuto nella disassuefazione dal fumo non possa essere considerato come semplice prodotto da svago, ma debba essere ascritto ai prodotti medicinali e necessitare di opportune autorizzazioni.

L'indirizzo prevalente comunitario sembra quello di considerare le sigarette elettroniche come farmaci per disassuefazione/dispositivi medici (come ad esempio già in Austria, Olanda, Danimarca e Francia), anche a prescindere dallo scopo dichiarato le sigarette elettroniche che contengono nicotina sono considerate farmaci. Nel Regno Unito, l'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e prodotti sanitari (*UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) ritiene di dover regolamentare gli ENDS come prodotto farmaceutico (Gornall 2012). In Norvegia ne è vietata la commercializzazione nell'ambito del divieto più generale esteso ai prodotti contenenti tabacco o nicotina (European Commission (b) 2012).

Italia

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

Conclusioni

Ad oggi gli studi disponibili sull'efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina come prodotti per la disassuefazione da fumo di tabacco non sono conclusivi. Qualora la sigaretta elettronica venisse considerata utile contro la dipendenza tabagica, dovrebbe essere regolamentata, venduta e acquistata con le stesse modalità già esistenti per i prodotti per la terapia sostitutiva a base di nicotina.

Bibliografia

- Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol*. 2012 Aug 20;34(4):529-537.
- Bullen C, McRobbie H, Thornley S, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomized cross-over trial. *Tob Control*. 2010;19:98-103. Available: <http://tobaccocontrol.bmj.com/content/19/2/98.long>. Accessed 11 October 2012.
- Cahn Z, Siegel M. Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? *J Public Health Policy*. 2011 Feb;32(1):16-31.
- Available: <http://www.palgrave-journals.com/jphp/journal/v32/n1/full/jphp201041a.html>. Accessed 15 October 2012.
- Caponnetto P, Campagna D, Papale G, Russo C, Polosa R. The emerging phenomenon of electronic cigarettes. *Expert Rev Respir Med*. 2012 Feb;6(1):63-74.
- Categoria. The numbers. Available: http://www.categoriagroup.com/UK/c_profile.html. Accessed 15 October 2012.
- Choi K, Fabian L, Mottey N, Forster J. Young Adults' Favorable Perceptions of Snus, Dissolvable Tobacco Products, and Electronic Cigarettes: Findings From a Focus Group Study. *Am J Public Health*. 2012 Jul 19. [Epub ahead of print]
- Available: <http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.2011.300525> Accessed 11 October 2012.
- Dawkins L, Turner J, Hasna S, Soar K. The electronic-cigarette: Effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition. *Addict Behav*. 2012 Aug;37(8):970-3.
- E-Cig. Available: <http://www.e-cig.com/shopping/shopcontent.asp?type=density>. Accessed 12 October 2012.
- eDripping. E-Cigarette Ingredients. Available: <http://edripping.com/about-ecigarettes/e-cigarette-ingredients/>. Accessed 13 November 2012.
- eSmoke Shack. All About Electronic Cigarettes. 2012. Available: <http://www.esmokeshack.com/all-about-electronic-cigarettes/>. Accessed 29 October 2012.
- Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction*. 2011 Nov;106(11):2017-28. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2011.03505.x/abstract>. Accessed 11 October 2012.
- Etter JF, Bullen C, Flouris AD, Laugesen M, Eissenberg T. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control*. 2011 May;20(3):243-8. Available: <http://tobaccocontrol.bmj.com/content/20/3/243.long>. Accessed 11 October 2012.
- European Commission (a). Attitudes of European toward tobacco. Special Eurobarometer Report 385. 2012. Available: http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_385_en.pdf. Accessed 12 October 2012.
- European Commission. Health & Consumers Directorate-General. Possible revision of the tobacco products directive 2001/37/ec. DG SANCO 2010. Available: http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/tobacco_consultation_en.pdf. Accessed 12 October 2012.
- European Commission (b). Health & Consumer Directorate-General. Summary Record Of The Meeting of the Consumer Safety Network (Csn), Brussels – 10 February 2012. Available: http://ec.europa.eu/consumers/safety/committees/docs/sum10022012_csn_en.pdf. Accessed 12 October 2012.
- Freiberg M. Options for state and local governments to regulate non-cigarette tobacco products. *Ann Health Law*. 2012 Winter;21(2):407-45, 5 p preceding i. Available: <http://publichealthlawcenter.org/sites/default/files/resources/phlc-lreview-freiberg-regulating-otp-2012.pdf>. Accessed 11 October 2012.

- Gartner C, Hall W, McNeill A. Harm reduction policies for tobacco. In: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Harm reduction: evidence, impacts and challenges. EMCDDA Scientific Monograph Series No 10. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010. Available: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/harm-reduction>. Accessed 15 October 2012.
- Goniewicz ML, Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e879-85.
- Gornall J. Electronic cigarettes: medical device or consumer product? *BMJ*. 2012 Sep 25;345:e6417. doi: 10.1136/bmj.e6417. Available: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6417.pdf%2Bhtml>. Accessed 12 October 2012.
- Hadwiger ME, Trehy ML, Ye W, Moore T, Allgire J, Westenberger B. Identification of amino-tadalafil and rimonabant in electronic cigarette products using high pressure liquid chromatography with diode array and tandem mass spectrometric detection. *J Chromatogr A*. 2010 Nov 26;1217(48):7547-55. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002196731001366X>. Accessed 16 October 2012.
- Institute of Medicine (IOM). Clearing the Smoke: The Science Base for Tobacco Harm Reduction. 2001. Available: <http://www.iom.edu/Reports/2001/Clearing-the-Smoke-The-Science-Base-for-Tobacco-Harm-Reduction.aspx>. Accessed 15 October 2012.
- Lee S, Kimm H, Yun JE, Jee SH. Public health challenges of electronic cigarettes in South Korea. *J Prev Med Public Health*. 2011 Nov;44(6):235-41. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249262/pdf/jpmph-44-235.pdf>. Accessed 11 October 2012.
- Ministero della Salute. Elementi per verifica di corretta etichettatura sigarette elettroniche/inalatore di nicotina. Ministero della Salute DGPREV 0006710-P-11/02/2010. Available: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_sostanzePericolose_258_documenti_documento_1_documento.pdf. Accessed 14 November 2012.
- O'Connor RJ. Non-cigarette tobacco products: what have we learnt and where are we headed? *Tob Control*. 2012 Mar;21(2):181-90. Available: <http://tobaccocontrol.bmj.com/content/21/2/181.long>. Accessed 12 October 2012.
- Pearson JL, Richardson A, Niaura RS, Vallone DM, Abrams DB. e-Cigarette awareness, use, and harm perceptions in US adults. *Am J Public Health*. 2012 Sep;102(9):1758-66. Available: <http://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.2011.300526>. Accessed 29 October 2012.
- Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health*. 2011 Oct 11;11:786. Available: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/786>. Accessed 11 October 2012.
- Rodu B. The scientific foundation for tobacco harm reduction, 2006-2011. *Harm Reduct J*. 2011 Jul 29;8:19. Available: <http://www.harmreductionjournal.com/content/8/1/19>. Accessed 15 October 2012.
- Trtchounian A, Talbot P. Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? *Tob Control*. 2011 Jan;20(1):47-52. Available: <http://tobaccocontrol.bmj.com/content/20/1/47.long>. Accessed 12 October 2012.
- U.S. Food and Drug Administration (a). Electronic Cigarettes. *Public Health Focus* 2011. Available: <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm172906.htm>. Accessed 11 October 2012.
- U.S. Food and Drug Administration (b). Regulation of E-Cigarettes and Other Tobacco Products. 2011. Available: <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm252360.htm>. Accessed 12 October 2012.
- US. Food and Drug Administration. Summary of Results: Laboratory Analysis of Electronic Cigarettes Conducted By FDA. *Public Health Focus* 2009. Available:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm173146.htm> . Accessed 11 October 2012.

- Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1400-6. Available: <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/24233/112443.pdf> Accessed 12 November 21012.
- Wagener TL, Siegel M, Borrelli B. Electronic cigarettes: achieving a balanced perspective. *Addiction*. 2012 Sep;107(9):1545-8. Available: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2012.03826.x/full>. Accessed 11 October 2012.
- Weinberg MA, Segelnick SL. A Profile of Electronic Cigarettes. *U.S. Pharmacist*. 2011;36(7):37-41. Available: <http://uspharmacist.com/content/d/feature/c/29050/>. Accessed 11 October 2012.
- WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulation. WHO Technical Report Series 2010; no. 955. Available: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241209557_eng.pdf. Accessed 12 October 2012.