# Studio dell’uso assistito di sigaretta elettronica ( e-cig) nella riduzione del danno da tabagismo

**Responsabile ISS Dr.ssa Roberta Pacifici**

**Responsabile ASL TO2 Dr. Fabio Beatrice**

**Risposta Comitato Etico ISS 07.03.2014**
**Prot. PRE 165/14**
**Prot. CE 14/418**

# LA QUESTIONE DELLA RAGGIUNGIBILITA'DEI FUMATORI PROPONE QUESITI ALLA CLASSE MEDICA

# RAZIONALE

**Le attuali strategie di trattamento del tabagismo tendono a non superare il 50% di cessazione a 12 mesi. Negli ultimi anni si è andato pragmaticamente diffondendo il concetto di riduzione del danno che potrebbe essere un ulteriore strumento di azione clinica rivolto a contenere le attuali cifre di mortalità per tabagismo.**

**In questo quadro si inserisce la sigaretta elettronica che pur presentando una tossicità ancora da chiarire non produce però la combustione ai cui prodotti sono legati gli effetti tossici del fumo di tabacco.**

**In questo lavoro è stato realizzato uno specifico percorso per fumatori che non sono riusciti a smettere con le tecniche tradizionali e che presentano una disponibilità individuale alla sigaretta elettronica.**

**Ciò al fine di chiarire se un uso della e-cig con una gestione personalizzata del quantitativo di nicotina aspirata ed assorbita unito ad una specifica strategia di counseling, possa orientare e consolidare inizialmente un passaggio dalla sigaretta normale alla e-cig e, successivamente, favorire una progressiva riduzione della nicotina somministrata.**

## Obiettivi secondari

**Verifica degli effetti collaterali dell'uso della sigaretta elettronica. Verifica delle ricadute.**

## Vantaggi attesi

**Nei soggetti resistenti alla cessazione o che non desiderano smettere di fumare adozione di e-cig per mantenere l'uso di un device secondo il principio della diminuzione del danno.**

## Osservazione

**Osservazione ed oggettivazione dei comportamenti dei fumatori mediante confronto tra clinica ed esami sierologici ed urinari in un follow up a 1-4-8 mesi**

# MATERIALI
# E
# METODI

# IL RECLUTAMENTO DEI FUMATORI

Maschi e femmine di età compresa tra 35 e 60 anni con consumi di sigarette maggiori di 15/die. Tutti fumatori non interessati a smettere di fumare per diverse ragioni .

Arruolati 34 soggetti .

Di ciascun fumatore si considera: il numero di sigarette reali fumate al giorno, la marca di sigarette utilizzata, la quantità di nicotina giornaliera assorbita, l'attività fisica sportiva con tipologia e frequenza, il peso, l'altezza, eventuali patologie presenti.

| SESSO | N | ETA' | NIC/DIE | SIG/DIE | CO START |
|---|---|---|---|---|---|
| MASCHI | 18 | 40,72 | 0,67 | 21,11 | 2,43 |
| FEMMINE | 16 | 40,56 | 0,66 | 21,87 | 2,80 |

# DEVICE
# E
# LIQUIDI

A TUTTI GLI ARRUOLATI E' STATO PROPOSTO L'USO DELLA SIGARETTA ELETTRONICA IN SOSTITUZIONE DELLA NORMALI SIGARETTE .

L'EQUIPE SANITARIA HA FORNITO AI PARTECIPANTI UN KIT COMPLETO CON IL DEVICE ELETTRONICO, I CARICABATTERIA ED UNA SERIE DI LIQUIDI CONTENENTI NICOTINA , SCELTI DAL FUMATORE IN BASE ALLE SUE PREFERENZE SUGLI AROMI.

TUTTE LE AZIONI TECNICHE ED EDUCATIVO COMPORTAMENTALI SI SONO SVOLTE SECONDO UNA PRECISA PROCEDURA E MODULISTICA ADOTTATA DALL'EQUIPE E PREVIAMENTE ALLESTITA SULLA SCORTA DELLE INFORMAZIONI DELLA LETTERATURA DENOMINATA M.B. .

LA PROCEDURA COMPRENDE ASPETTI TECNICI, EDUCATIVI E COMPORTAMENTALI .

# LIQUIDI

**Composizione:** Glicerolo USP, Glicole propilenico USP, Nicotina USP/EP, Acqua deionizzata, Aromi

**Nicotina utilizzata:** mg./g. 0 – 4 – 8 – 16 ( confezioni da 10 ml e 20 ml )

Titolazione di nicotina in laboratorio con metodo analitico validato da ACCREDIA Conforme ad UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 "Requisiti generali per l'accreditamento dei laboratori di prova e taratura" con numero di Accreditamento n. 0729, mediante gascromatografia con spettrometria di massa ( GC-MS).

Determinazione metalli : EPA 3550B 1996 + EPA 6010C 2007

Determinazione benzene : EPA 3550B 1996 + EPA 5030C 2003

Determinazione glicoli : GASCROMATOGRAFIA CON SPETTROMETRIA DI MASSA (GC-MS)

Unità produttiva : camera bianca ad ambiente ed atmosfera controllata, lavorazione in cappa chimica serie MA95 certificata EN 14175-2, bilance tecniche per dosaggio LAB Mettler- Toledo , risoluzione 0,01 g. , linea imbottigliamento automatizzato.
Certificazioni: ISO 9001:2008 – TUV

## *… tanto per capire …*

# NICOTINA NELLA E-CIG

**Ricariche utilizzate**

**1 ric 4 mg (ml 1,5) = 6 mg**
**1 ric 8 mg ( ml 1,5) = 12 mg**
**1 ric 16 mg ( ml 1,5) = 24 mg**

# NICOTINA NELLE SIGARETTE

**Esempio**

**20 MARLBORO 100S = 16 mg**
**20 MS BLU = 16 mg**
**20 PHILIP MORRIS BLU 100s = 8 mg**

# ANALISI TOSSICOLOGICHE

## DISPONIBILI SU EVAPORATO

**Analisi eseguite da:** ***GSC Chemical Advice & Analyses (Olgiate Comasco – CO)***

**Parametri presi in esame:** **ricerca metalli pesanti , determinazione delle sostanze volatili organiche , identificazione dei prodotti di decomposizione di glicerolo e glicole propilenico.**

**Comparazione:** **soluzione fisiologica**

**Tipologia analisi:** **HPLC-DAD / HS – GC MS / ICP - OES**

**Metalli analizzati: Ca-Al-Mg-K-Na-As-B-Ba-Be-Bi-Cd-Co-Cr-Cu-Fe-Hg-Li-Mn-Mo-Ni-Pb-Sb-Se-Si-Sn-V-Zn**

# Dati tossicologici disponibili

***Non sono presenti prodotti di degradazione del glicerolo al di sopra del LOD della tecnica utilizzata.***
***L'evaporato è comparabile con l'evaporato della soluzione fisiologica di confronto.***
***Non sono emerse positività riguardanti la presenza di contaminanti della base glicolica nell'evaporato del liquido per sigaretta elettronica analizzati nei limiti delle tecniche utilizzate.***

| Metalli riscontrati | Liquido (ppm) | Soluzione fisiologica (ppm) |
|---|---|---|
| *Alluminio* | *0,165* | *0,086* |
| *Arsenico* | *0,243* | *n.d.* |
| *Boro* | *0.136* | *n.d.* |
| *Calcio* | *25,431* | *0,593* |
| *Ferro* | *n.d.* | *0,088* |
| *Potassio* | *0,282* | *0,383* |
| *Magnesio* | *5,923* | *0,032* |
| *Sodio* | *4,132* | *9000* |

| Arsenico / die | 1Lt acqua potabile | 20 sigarette tradizionali | 3 ml di liquido |
|---|---|---|---|
| | *(limite massimo Unione Europea)* | *(fonte: INAIL)* | |
| | *10 µg* | *14 µg* | *2.115 µg* |

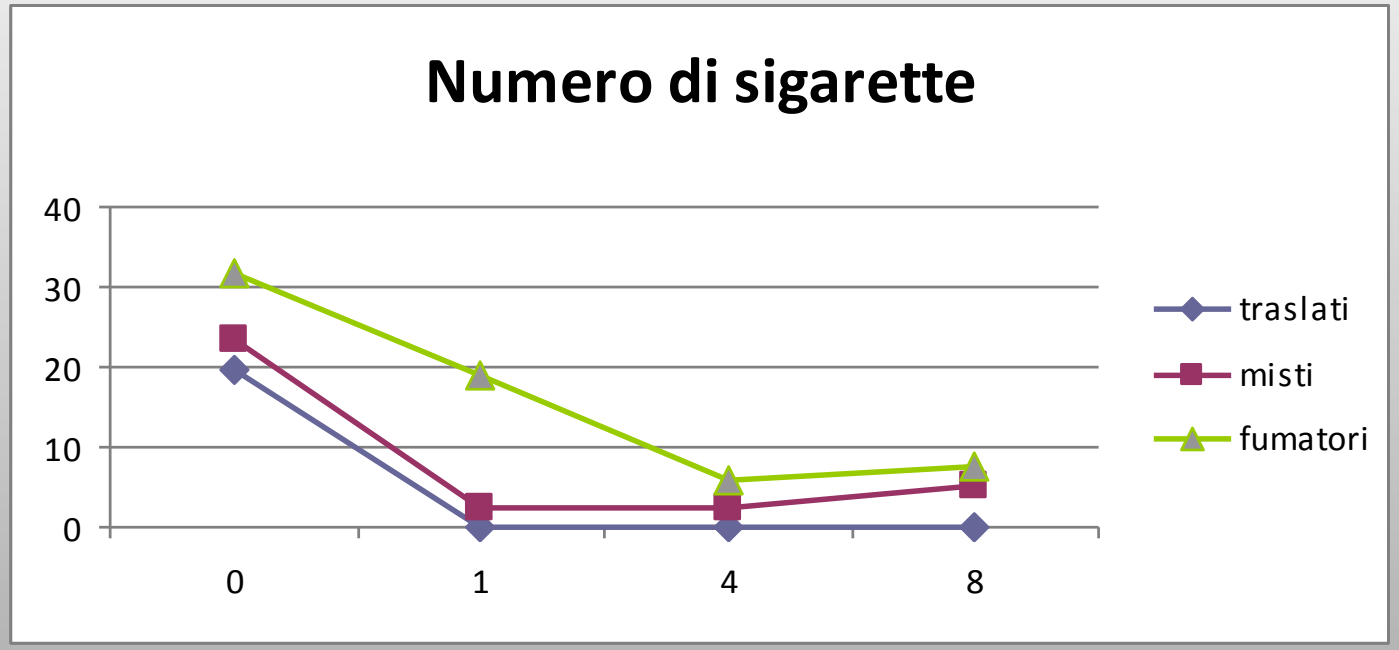
# RISULTATI

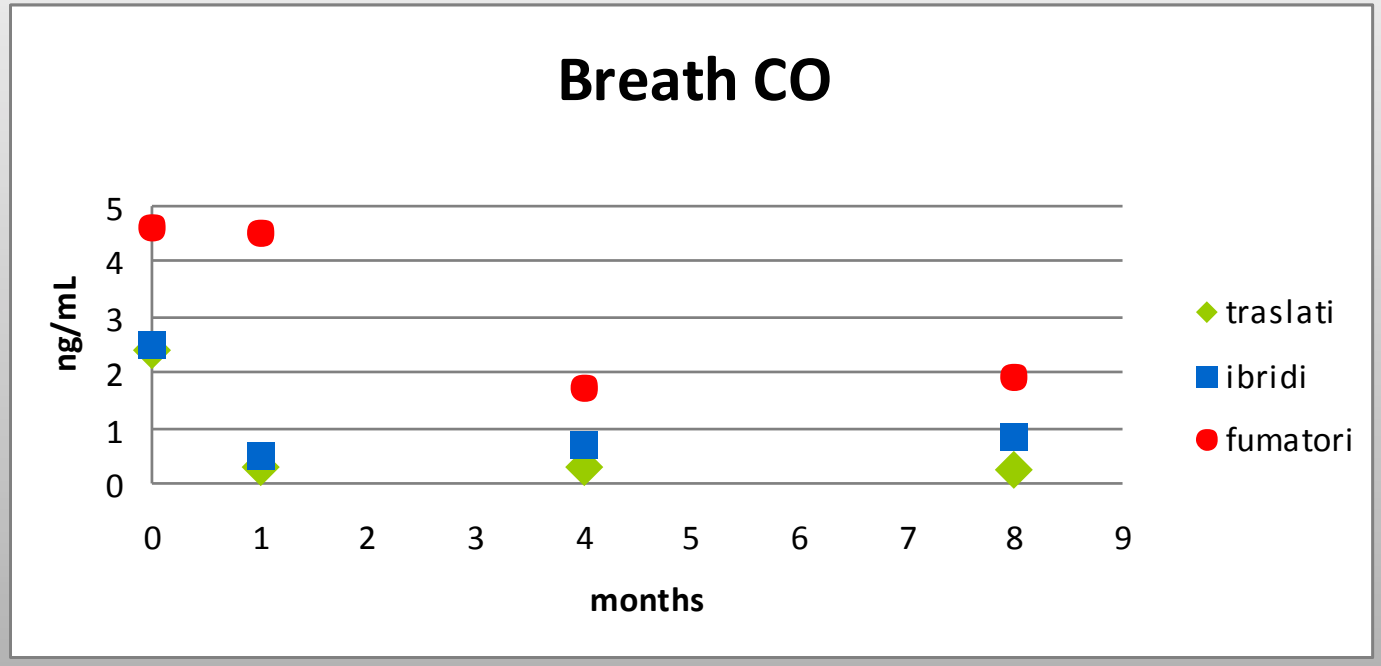
***“ … un po’ di numeri piu’ in dettaglio…”***

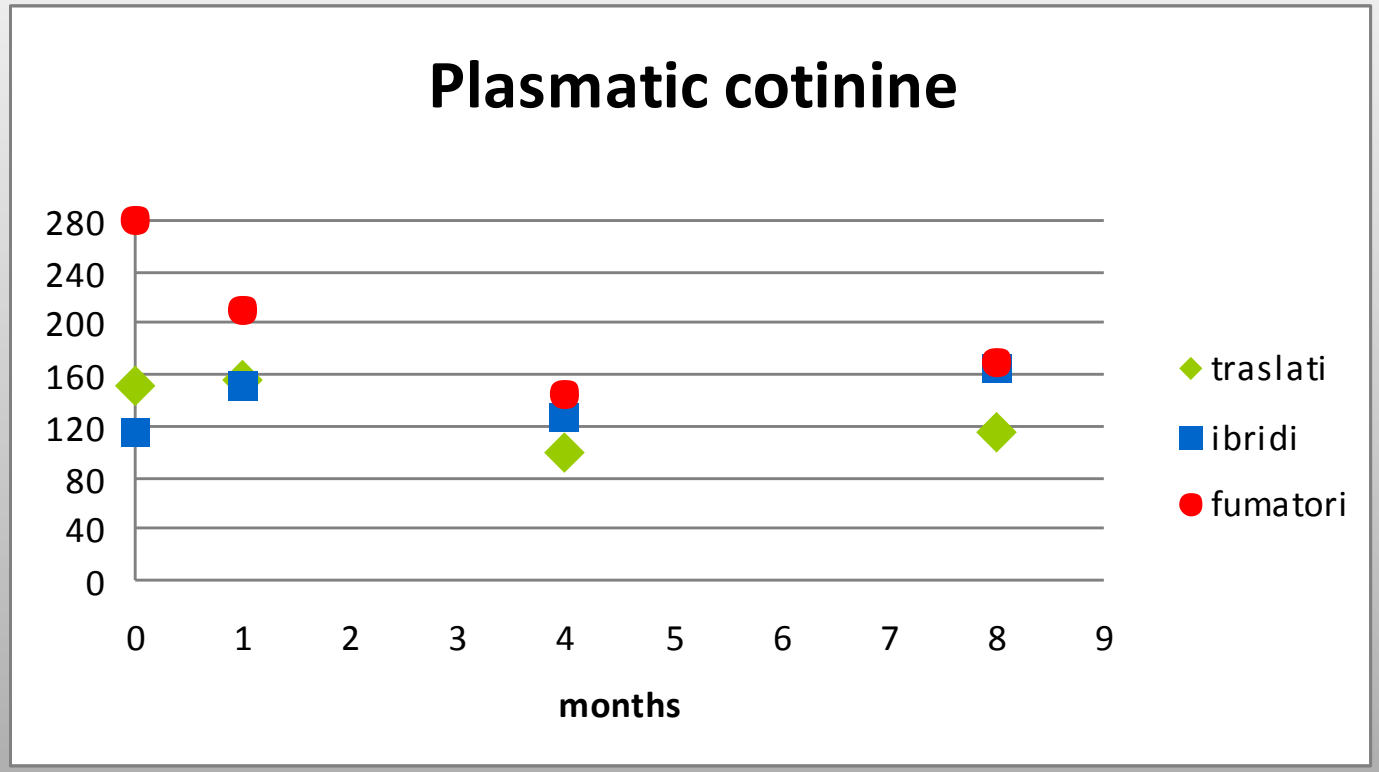
# FOLLOW UP 8 MESI ISS & ASL TO2

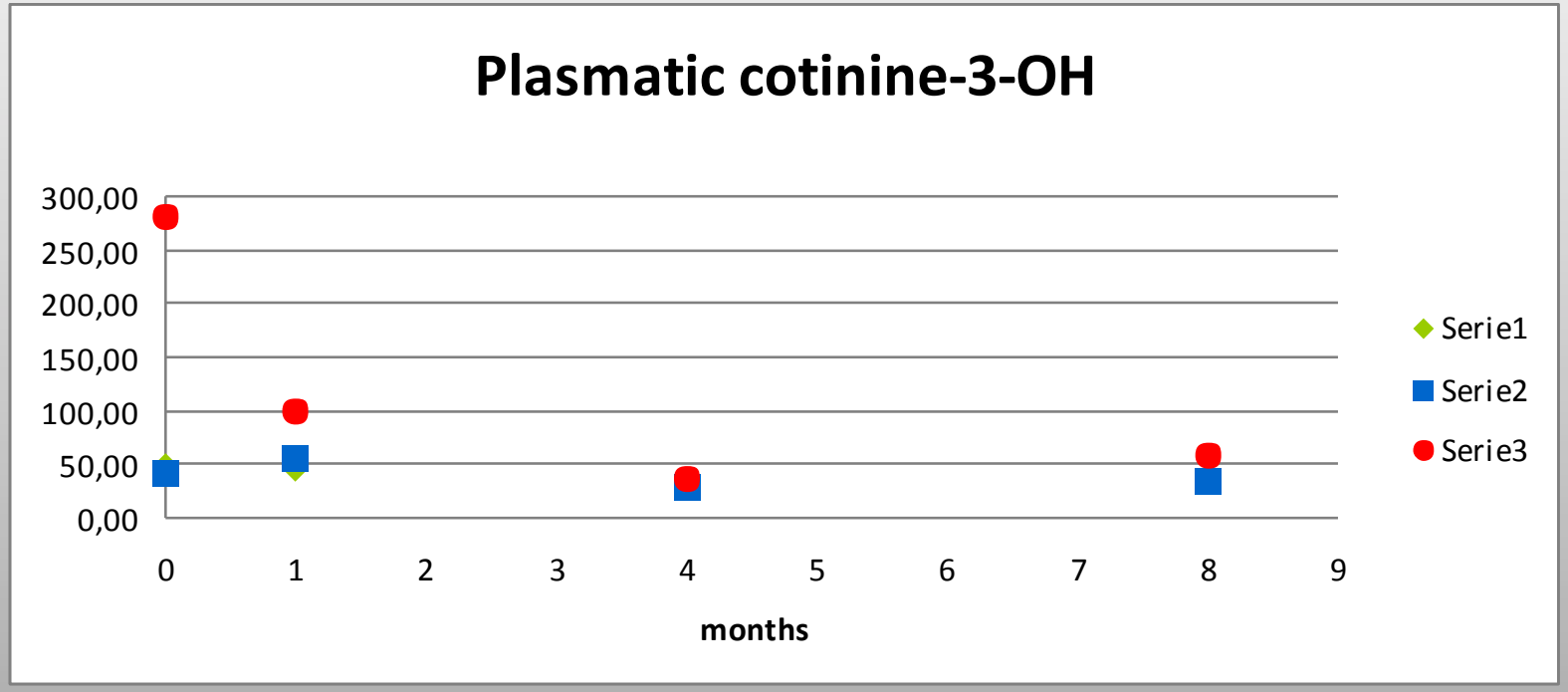
## *Submitted BMC 2015 ( Pacifici, Beatrice)*

| | Only e-cig | Dual use | Only cigarette |
|---|---|---|---|
| Participants (n= 34) | 52.9 (n=18) | 23.5 (n= 8) | 23.5 (n= 8) |
| Age (years, M ± SD) | 42.8 ± 11.1 | 35.5 ± 12.5 | 40.9 ± 13.8 |
| Fagestrom ( M ± SD) | 4.9 ± 2.1 | 5.8 ± 2.6 | 5.5 ± 2.0 |
| Cigarettes at T0 (M ± SD) | 18.6 ± 5.1 | 22.5 ± 6.0 | 26.9 ± 15.1 |
| Cigarettes at T8 (M ± SD) | 0 | 5.3 ± 2.5 | 7.7 ± 6.3 |
| p-test | <0.0001 | <0.0001 | <0.05 |
| Breath CO at T0 (M ± SD) | 2.1 ± 1.2 | 2.9 ± 1.5 | 3.5 ± 1.3 |
| Breath CO at T8 (M ± SD) | 0.3 ± 0.1 | 0.8 ± 0.3 | 1.9 ± 1.5 |
| p-test | <0.0001 | 0.001 | <0.05 |
| Plasmatic COT at T0 (M ± SD) | 153.3 ± 96.1 | 139.9 ± 95.5 | 182.3 ± 88.3 |
| Plasmatic COT at T8 (M ± SD) | 114.4 ± 75.5 | 164.9 ± 91.6 | 169.6 ± 76.1 |
| p-test | 0.2 | 0.6 | 0.7 |
| Plasmatic 3-HCOT at T0 (M ± SD) | 47.0 ± 26.6 | 42.4 ± 26.4 | 71.1 ± 46.0 |
| Plasmatic 3-HCOt at T8 (M ± SD) | 36.5 ± 29.0 | 33.9 ± 15.6 | 57.7 ± 36.8 |
| p-test | 0.3 | 0.5 | 0.5 |


Numero di sigarette
40
30
20
10
0
0
1
4
8
traslati
misti
fumatori


Breath CO
ng/mL
5
4
3
2
1
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
months
traslati
ibridi
fumatori


Plasmatic cotinine
280
240
200
160
120
80
40
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
months
traslati
ibridi
fumatori


Plasmatic cotinine-3-OH
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
months
Serie1
Serie2
Serie3

## PERCHE' LA E-CIG FUNZIONA LI' DOVE "L'ALTRA " NICOTNA NON FUNZIONA?

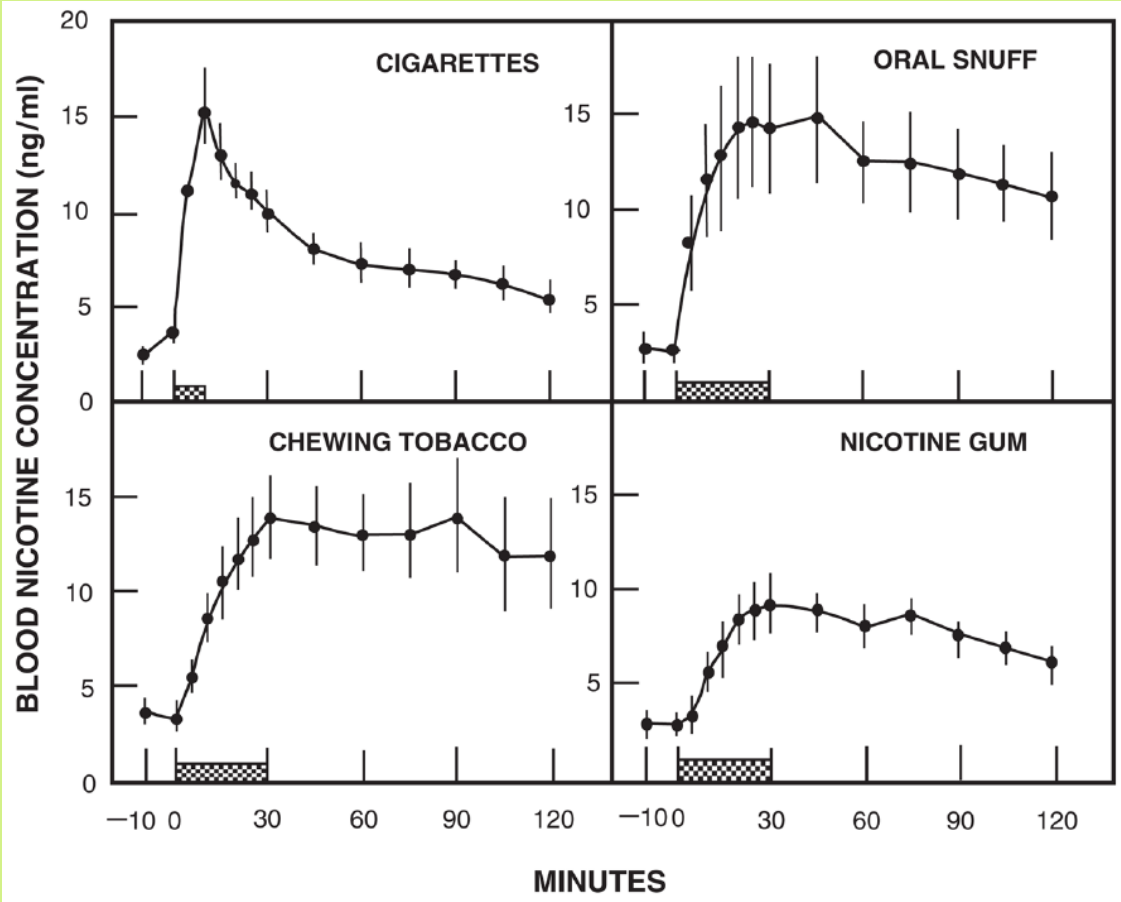



**Fig. 2.**
Blood nicotine concentrations during and after cigarette smoking for 9 min, oral snuff (2.5 g), chewing tobacco (average 7.9 g), and nicotine gum (two 2-mg pieces). Average values for 10 subjects (±SEM). Reprinted from Benowitz et al. (1988) with permission from American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics

Le varie formulazioni di prodotti per la NRT (terapia sostitutiva della nicotina) come le gomme da masticare, i cerotti transdermici, gli spray nasali, le tavolette sublinguali etc. sono tamponati a pH basico per facilitare l'assorbimento della nicotina. Sebbene / cervello è più lento rispetto al fumo di sigaretta. La concentrazione di nicotina nel sangue sale lentamente e raggiunge il plateau in 30 minuti.

Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(192):29-60.

# CONCLUSIONI

# CONCLUSIONI 1
# (VIII MESE)

- Il 53% dei partecipanti usava solo e-cig
- Il 23,5 % fumava sigarette ( da 1 a 5) ed e-cig
- 23,5 continuava a fumare sigarette
- I fumatori di sola e-cig presentavano valori di CO espirato significativamente più bassi raggiungendo livelli cosiddetti normali (0,3-0,5%) presenti nella popolazione non fumatrice.
- Si consolidava il forte calo del fumato dichiarato
- Nel gruppo misto e nei fumatori puri era presente una riduzione significativa del numero di sigarette quotidiane con conseguente diminuzione significativa, anche nei fumatori puri, del CO espirato.
- La cotinina rimaneva su concentrazioni simili a quelle di partenza nei tre gruppi .
- Nei fumatori puri i valori medi di cotinina e trans-3-idrossicotinina plasmatiche restavano stabili rispetto al tempo iniziale dello studio nonostante la significativa riduzione del numero di sigarette quotidiane fumate: è ipotizzabile che questa riduzionesia talmente lenta da non permettere l'insorgenza del classico craving.

# CONCLUSIONI 2

- La sigaretta elettronica si dimostra uno strumento significativo nell'avvicinamento della gran parte della popolazione dei fumatori che per diverse ragioni non è interessata a smettere di fumare ( i cosiddetti "irraggiungibili") .
- La e-cig è uno strumento di grande interesse medico per quanto attiene alla gestione clinica operativa del cosiddetto "risk reduction" da tabagismo nei fumatori resistenti alla cessazione.
- L' approccio medicale assistito all'uso del device elettronico si rivela essenziale ai fini della comprensione del suo utilizzo e del processo di "traslazione".
- Non si sono verificati effetti collaterali significativi nel periodo attuale di osservazione.
- Importante il sostegno tecnico ed educativo comportamentale che deve rispettare diversi step secondo una progressione logica di azioni a sostegno della traslazione.
- Queste azioni rispondono ad un protocollo che ne garantisce ripetibilità e sono state cristallizzate in un marchio europeo.
- La sostituzione necessita di un consolidamento all'uso del device elettronico in una tempistica di almeno tre mesi.
- Importante il sostegno tecnico, psicologico ed il follow up.
- Ancora da esplorare la gestione clinica della riduzione del consumo di nicotina.

MB
MASSARO | BEATRICE

# Grazie

**ai volontari ed agli amici che con il loro impegno hanno reso possibile questo studio !**

# GRAZIE !

# GRAZIE !

# GRAZIE !