

Implicazioni relative alla salute derivanti dall'uso della sigaretta elettronica

Documento di posizione congiunto
dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)
e della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR)

Aprile 2013

Sommario

<i>Premessa</i>	2
<i>Cosa è la sigaretta elettronica</i>	2
<i>Quali sono i motivi e le aspettative per usare la sigaretta elettronica</i>	2
<i>Controversie sulla sicurezza ed efficacia della sigaretta elettronica</i>	3
<i>Implicazioni per la salute pubblica inerenti l'uso della sigaretta elettronica</i>	4
<i>Posizioni di istituzioni sanitarie e società scientifiche riguardo l'uso della sigaretta elettronica</i>	5
<i>Istituto Superiore di Sanità (ISS)</i>	5
<i>Ministero della Salute</i>	6
<i>Commissione Europea</i>	6
<i>Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)</i>	6
<i>European Respiratory Society (ERS)</i>	6
<i>American Thoracic Society (ATS)</i>	6
<i>Norme regolatorie attuali</i>	6
<i>Conclusioni</i>	7
<i>Bibliografia</i>	8

Premessa

L'esplosione del fenomeno commerciale globalizzato legato all'uso della cosiddetta "sigaretta elettronica", in assenza di un contemporaneo e chiaro quadro regolatorio di questo prodotto, desta attenzione e preoccupazione da parte di enti governativi, organizzazioni sanitarie e società medico-scientifiche, per le possibili ricadute sulla salute pubblica [1, 2].

Le evidenze scientifiche sull'argomento sono ad oggi ancora carenti e non conclusive, mentre l'attenzione della stampa e la diffusione di informazioni da parte dei mass media impongono la necessità di assumere posizioni chiare, mediate dalla conoscenza e dalla esperienza scientifica [3, 4].

I Gruppi di Studio "*Prevenzione, controllo del fumo di tabacco e ambiente*" dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e "*Epidemiologia e prevenzione*" della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR) hanno elaborato congiuntamente il presente documento al fine di riassumere le implicazioni relative alla salute derivanti dall'uso della sigaretta elettronica e di orientare gli operatori pneumologi ed i professionisti della salute interessati nel fornire una corretta informazione sanitaria.

Cosa è la sigaretta elettronica

Si tratta di un dispositivo alimentato da una batteria e riempito con un liquido contenente, solitamente, nicotina sciolta in una soluzione di acqua, propilene glicole (1,2 propanediolo), glicerolo e aromi. Esistono numerosi dispositivi di varia tipologia, monouso o ricaricabili; alcuni simulano le sigarette tradizionali, presentandosi come tubi cilindrici bianchi con un filtro scuro e un'estremità che s'illumina durante l'inalazione, ricordando la combustione della sigaretta tradizionale. Aspirando dall'estremità del dispositivo, il fumatore attiva una batteria che alimenta un vaporizzatore; questo provoca il riscaldamento della soluzione presente nel contenitore e la formazione di un aerosol inalabile, di cui si percepisce l'aroma. La sensazione di fumare è completata dalla visione di vapore in eccesso, emesso dall'estremità distale del dispositivo [5].

Quali sono i motivi e le aspettative per usare la sigaretta elettronica

È possibile individuare diversi motivi che spingono i consumatori all'uso della sigaretta elettronica [6]:

1. La sigaretta elettronica può essere fumata virtualmente ovunque. In quanto non definita prodotto del tabacco, non esistono attualmente leggi che ne

impediscano l'uso nei luoghi pubblici, anche se sono in aumento isolati provvedimenti di divieto, ad esempio in uffici comunali o su mezzi di trasporto pubblico (treno, aereo).

2. La sigaretta elettronica viene ritenuta non inquinante, in quanto non produce fumo di seconda mano per l'assenza di processi di combustione.
3. La sigaretta elettronica viene ritenuta un'alternativa innocua (o meno dannosa) al fumo tradizionale, in quanto fornisce nicotina senza l'esposizione ai prodotti tossici della combustione del tabacco.
4. La sigaretta elettronica offre vantaggi "cosmetici" rispetto alla sigaretta tradizionale: non produce cattivi odori, non provoca l'ingiallimento di denti e dita.
5. La sigaretta elettronica viene ritenuta un potenziale ausilio per smettere di fumare. L'idea è di sfruttare la possibilità di assumere per via inalatoria dosi di nicotina da calibrare in base alle esigenze personali e, allo stesso tempo, di usufruire di sensazioni tattili e visive che simulano il fumo tradizionale, appagando gli aspetti sensoriali e comportamentali del fumare.

Controversie sulla sicurezza ed efficacia della sigaretta elettronica

1. Allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, gli utilizzatori di sigarette elettroniche non possono essere sicuri delle caratteristiche qualitative e quantitative del prodotto inalato [7-10].
Esistono diverse tipologie di sigaretta elettronica e, a causa della mancanza di standardizzazione nei processi di manifattura operati dalle diverse aziende produttrici, non vi sono garanzie di qualità nei processi di fabbricazione e di utilizzo; inoltre le sigarette elettroniche non sono sottoposte a test di verifica indipendenti. I primi tentativi di valutarne la composizione chimica sono stati condotti dalla FDA's Center for Drug Evaluation, Division of Pharmaceutical Analysis, con test preliminari su due principali marchi di sigarette elettroniche, rilevando la presenza di nitrosammine tabacco-specifiche nella metà dei campioni testati, la presenza di una sostanza tossica (diethylenglicole) in una su diciotto tipi di cartuccia analizzati, tracce di nicotina anche nelle cartucce marcate come non contenenti nicotina, livelli significativamente differenti di nicotina in tre campioni recanti lo stesso dosaggio [11]. Tuttavia, più recentemente, alcune compagnie produttrici dichiarano esplicitamente la composizione e la qualità dei loro prodotti.
2. Le sigarette elettroniche in commercio rispondono attualmente alle direttive comunitarie 2004/108/CE (sulla compatibilità elettromagnetica) [12] e 2006/95/CE (sulla bassa tensione) [13], pur essendo stato segnalato un numero non trascurabile di casi di scoppio di dispositivi, avvenuti sia durante l'utilizzo sia durante la ricarica della batteria, con dispersione dei liquidi contenuti, causando lesioni agli utilizzatori e rischi d'incendio. Anche questi

episodi dimostrano quanto diversi possano essere i margini di sicurezza tra i diversi tipi di sigaretta elettronica disponibili in commercio.

3. Sono stati riportati effetti polmonari acuti (aumento dell'infiammazione, aumento della resistenza al flusso aereo) dopo un breve periodo di aspirazione di sigaretta elettronica attribuibili verosimilmente all'inalazione di propilenglicole riconosciuto come irritante delle alte vie respiratorie [14-16]. È stato segnalato un caso di polmonite lipidica associata all'uso di sigaretta elettronica [17]. Gli effetti collaterali più comuni osservati in uno studio clinico pilota sono stati l'irritazione di bocca e gola e tosse secca [18].
4. Il contenuto nicotinic delle sigarette elettroniche può variare grossolanamente (da zero a oltre 20 mg/ml a seconda dei marchi) [9]. La quota di assorbimento della nicotina dipende da molti fattori quali il sistema di vaporizzazione, la frequenza, la durata e la profondità delle tirate di fumo elettronico [19, 20]. La possibilità di ricarica di alcuni modelli di sigaretta elettronica con dosi personali di nicotina aggiunge una variabile incontrollabile che comporta il rischio di inalare alte dosi di nicotina. Con l'uso della sigaretta esistono pertanto potenziali rischi d'intossicazione e sviluppo o aggravamento della dipendenza da nicotina, soprattutto in caso di doppio consumo (sigaretta elettronica in aggiunta alla sigaretta tradizionale).
5. Per lo stesso motivo le sigarette elettroniche non possono essere assimilate alla tradizionale terapia con sostituti nicotinici (cerotti transdermici, gomme da masticare, pastiglie, bocchini-inalatori). Diversamente da quest'ultimi, le sigarette elettroniche non hanno l'approvazione come trattamento della dipendenza da nicotina. Allo stato attuale delle conoscenze, la sigaretta elettronica può qualificarsi come alternativa al fumo di tabacco, ma non come presidio indicato per la disassuefazione [21].
6. La facilità con cui alcuni fumatori riescono a ridurre il consumo giornaliero di sigarette tradizionali utilizzando la sigaretta elettronica, potrebbe essere attribuibile, da un lato, all'assunzione di dosi, potenzialmente anche elevate di nicotina e, dall'altro, all'appagamento sensoriale e comportamentale [22, 23]. A titolo di esempio, in uno studio pilota italiano su un numero limitato di fumatori non intenzionati a smettere di fumare, è stata osservata una riduzione del 50% delle sigarette abitualmente fumate al giorno in 13 su 40 fumatori, e una astinenza completa dal fumo in 9 su 40 fumatori, dopo 6 mesi di utilizzo di una sigaretta elettronica [18].

Implicazioni per la salute pubblica inerenti l'uso della sigaretta elettronica

1. I dati scientifici attualmente disponibili non sono sufficienti per stabilire se il "fumo passivo elettronico" sia nocivo per la salute dei non fumatori [24, 25]. Si può ipotizzare che, anche in caso di esposizione ambientale, l'impatto sulla

salute delle sigarette elettroniche possa essere principalmente influenzato dalla sicurezza e qualità dei liquidi contenuti nei dispositivi. La concentrazione di composti esalati durante il consumo di sigaretta elettronica può differire per le condizioni climatiche *indoor*, per l'ampiezza dei locali e per il numero di fumatori di sigarette elettroniche in essi presenti, ma può essere condizionata anche dalla composizione dei liquidi vaporizzati, dal tipo di sigaretta in uso, dal tempo di permanenza dei residui di liquido nei dispositivi, dalle modalità individuali di inalazione. Sono state avanzate preoccupazioni anche sulla possibile contaminazione di superfici *indoor* da parte dei solventi [26].

2. Non sono disponibili dati scientifici per stabilire se la diffusione della sigaretta elettronica all'interno di ambienti confinati possa produrre fumo elettronico di seconda mano contenente livelli di nicotina potenzialmente associabili a effetti cardiovascolari in soggetti non fumatori [27].
3. Una potenziale preoccupazione per la salute pubblica, in particolare per quella degli adolescenti, è il rischio di sviluppo di dipendenza da fumo elettronico e/o l'impatto che la sigaretta elettronica può avere sull'iniziazione all'uso del fumo di tabacco, poiché la nicotina, contenuta sia nel tabacco sia nella maggior parte dei modelli di sigaretta elettronica, è la sostanza che causa dipendenza [28, 29]. Allo stesso modo, l'uso ripetitivo e la modalità di assunzione sono i presupposti per l'instaurarsi ed il perpetuarsi di una dipendenza gestuale o comportamentale.
4. Attualmente è difficile valutare quanto l'incentivazione all'uso della sigaretta elettronica possa distogliere i fumatori intenzionati a smettere dall'intraprendere programmi di disassuefazione la cui efficacia è scientificamente dimostrata.

Posizioni di istituzioni sanitarie e società scientifiche riguardo l'uso della sigaretta elettronica

Istituto Superiore di Sanità (ISS)

Su richiesta del Ministero della Salute, l'ISS ha elaborato una relazione basata sulla revisione della letteratura scientifica ad oggi disponibile, concludendo che *“le sigarette elettroniche contenenti nicotina presentano potenziali livelli di assunzione per i quali non è possibile escludere il rischio di effetti dannosi per la salute, in particolare per i consumatori in giovane età”* ed inoltre che *“gli studi ad oggi 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”* [30].

Ministero della Salute

In data 4 agosto 2011, il Ministero della Salute ha adottato l'ordinanza di divieto di vendita di sigarette elettroniche ai minori di 16 anni [31], che è stata reiterata in data 8 settembre 2012 per 6 mesi [32], sulla base della relazione dell'ISS. Con l'ordinanza del 2 aprile 2013 (comunicato stampa del Ministero della Salute al momento della stesura del presente documento), valevole fino al 31 ottobre 2013, il divieto di vendita delle sigarette elettroniche con presenza di nicotina è stato innalzato da 16 a 18 anni, in attesa che vengano adottati ulteriori provvedimenti regolatori.

Commissione Europea

Il 19 dicembre 2012, la Commissione Europea ha adottato una proposta di revisione della corrente direttiva del 2001 sui prodotti del tabacco [33]. In base alla revisione, i prodotti contenenti nicotina (come le sigarette elettroniche) al di sotto di una determinata soglia, definita come < 2 mg per unità o < 4 mg/ml, sono ammessi sul mercato purché rechino avvertenze riguardanti i rischi per la salute, mentre i prodotti al di sopra di detta soglia sono consentiti solo se autorizzati come terapia sostitutiva nicotinic (ad esempio i cerotti alla nicotina). Idealmente, la nuova direttiva sarà adottata entro il 2014 ed entrerà in vigore a partire dal 2015-2016.

Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

L'OMS sostiene che ad oggi non esistono evidenze scientifiche sufficienti per stabilire la sicurezza d'uso e l'efficacia della sigaretta elettronica come metodo per la disassuefazione da fumo, e raccomanda di regolamentare questi dispositivi come presidi medici o prodotti farmaceutici e non come prodotti da fumo [34].

European Respiratory Society (ERS)

Nel febbraio 2012, l'ERS ha attestato in un documento ufficiale che *“sulla base delle informazioni e gli studi disponibili, non è possibile classificare le sigarette elettroniche come alternativa sicura al fumo, né è possibile considerarle uno strumento approvato per smettere di fumare o adatto per l'uso in luoghi in cui è vietato il fumo di sigaretta tradizionale”* [35].

American Thoracic Society (ATS)

L'ATS, in un documento informativo, chiarisce che le sigarette elettroniche *“non sono approvate dalla FDA (Food and Drug Administration) come dispositivi per smettere di fumare. Ci sono diverse terapie approvate dalla FDA per aiutare chi vuole smettere di fumare, ma la sigaretta elettronica non è tra queste”* [36].

Norme regolatorie attuali

Non contenendo tabacco, le sigarette elettroniche non sono regolate dalle normative vigenti che a loro volta recepiscono accordi comunitari o internazionali. Non essendo considerate farmaci non sono regolate alla stregua dei prodotti farmacologici

contenenti nicotina: la direttiva della Commissione Europea sopracitata, introduce un elemento di controllo in tale senso. Il quadro regolatorio vigente nei diversi paesi (quando presente) è pertanto assai disomogeneo. In un documento del *Framework Convention on Tobacco Control* dell'OMS sono illustrate alcune situazioni, così come emergono da sondaggio effettuato in 33 Paesi aderenti [34]; le possibili situazioni sono le seguenti:

1. non esiste nessuna normativa di regolamentazione;
2. esistono normative che proibiscono la manifattura, l'importazione, la distribuzione e la vendita di qualsiasi sistema di rilascio elettronico di nicotina;
3. esistono normative che riguardano in modo parziale alcuni aspetti della produzione, vendita distribuzione e promozione dei diversi prodotti; in Italia, *cfr.* ordinanza del Ministero della Salute al punto precedente;
4. non sono classificate come prodotti farmaceutici;
5. sono considerate prodotti farmaceutici;
6. i possibili punti di vendita sono: farmacie, supermercati, negozi dedicati, internet, edicole, bar e pub, casinò e sale da gioco.

Conclusioni

Il presente documento definisce sinteticamente l'attuale scenario creato dalla produzione, vendita e diffusione della sigaretta elettronica, con particolare riferimento alla carenza di dati scientifici e alle sue potenziali implicazioni sanitarie. Il documento esprime la posizione delle Società Pneumologiche AIPO e SIMeR e intende rappresentare uno strumento di informazione e orientamento per i medici e i professionisti della salute.

Le conclusioni operative sono le seguenti:

1. non ci sono al momento supporti scientifici per approvare l'uso della sigaretta elettronica come alternativa sicura alla sigaretta tradizionale a base di tabacco;
2. chiunque si accinga ad utilizzare o stia facendo uso della sigaretta elettronica deve essere messo a conoscenza dei suoi potenziali danni alla salute (biologico, e/o di dipendenza fisica e comportamentale) la cui entità è da quantizzare;
3. non è possibile escludere che l'uso della sigaretta elettronica in ambienti confinati sia nocivo per la salute dei soggetti esposti non fumatori, in particolare quelli potenzialmente più suscettibili (bambini, donne in gravidanza, anziani, pazienti con malattie respiratorie e cardiovascolari croniche);
4. non ci sono al momento supporti scientifici per approvare l'uso della sigaretta elettronica come metodo per smettere di fumare;
5. l'uso della sigaretta elettronica può essere valutato in casi selezionati (e

pertanto, a livello individuale ma non a livello di popolazione), all'interno di un percorso medico-assistito di disassuefazione dal fumo di tabacco, finalizzato a una possibile strategia di riduzione del rischio (ad es. in fumatori con grave comorbidità psichiatrica, malattie neoplastiche in stadio terminale, storia di dipendenza da fumo di tabacco non rispondente a ripetuti interventi farmacologici e comportamentali di dimostrata efficacia);

6. si raccomanda che gli operatori sanitari ricordino e seguano sempre e comunque le attuali linee guida basate sull'evidenza scientifica per il trattamento del tabagismo: il primo consiglio per ogni fumatore è smettere di fumare, ed ogni fumatore deve essere informato sull'esistenza di farmaci e programmi di trattamento efficaci che possono aiutarlo nella cessazione del fumo;
7. l'abolizione o comunque la riduzione dell'abitudine al fumo di sigaretta è uno dei più importanti provvedimenti per la salute pubblica e individuale. Pertanto, la comunità scientifica è invitata a implementare studi clinici controllati e studi osservazionali sulla sigaretta elettronica, per valutarne il reale impatto sia in termini di sicurezza per la salute sia nel potenziale ruolo nella cessazione/riduzione del fumo di tabacco.

Bibliografia

1. Yamin CK, Bitton A, Bates DW. E-cigarettes: a rapidly growing internet phenomenon. *Ann Intern Med* 2010; 153(9): 607-609.
2. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the 'e-cigarette' in the USA. *Tob Control* 2013; 22(1): 19-23.
3. Flouris AD, Oikonomou DN. Electronic cigarettes: miracle or menace? *BMJ* 2010; 340: c311.
4. Etter JF, Bullen C, Flouris AD, Laugesen M, Eissenberg T. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control* 2011; 20(3): 243-248.
5. Weimberg MA, Segelnick SL. A Profile of Electronic Cigarettes. *US Pharmacist* 2011; 36(7): 37-41.
6. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011; 106(11): 2017-2028.
7. Food and Drug Administration. FDA warns of health risks posed by e-cigarettes. Consumer updates. 23 July 2009: [URL: www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm173401.htm].
8. 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. *Journal of Chromatography A* 2010; 1217(48): 7547-7555.

9. Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, Moore TW, Allgire JF, Woodruff JT, Ahadi SS, Black JC, Westenberger BJ. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* 2011; 34(14): 1442-1458.
10. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013; 8(3): e57987.
11. Food and Drug Administration - Division of Pharmaceutical Analysis. Evaluation of e-cigarettes. DPATR-FY-09-23, 4 May 2009: [URL: www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf].
12. Direttiva 2004/108/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2004 concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alla compatibilità elettromagnetica e che abroga la direttiva 89/336/CEE. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*; 31.12.2004: [URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:390:0024:0037:it:PDF>].
13. Direttiva 2006/95/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 concernente il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative al materiale elettrico destinato ad essere adoperato entro taluni limiti di tensione. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea*; 27.12.2006: [URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:374:0010:0019:it:PDF>].
14. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term Pulmonary Effects of Using an Electronic Cigarette. *Chest* 2012; 141(6): 1400-1406.
15. Wieslander G, Norback D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med* 2001; 58(10): 649-655.
16. Montharu J, Le Guellec S, Kittel B, Rabemampianina Y, Guillemain J, Gauthier F, Diot P, de Monte M. Evaluation of lung tolerance of ethanol, propylene glycol, and sorbitan monooleate as solvents in medical aerosols. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(1): 41-46.
17. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *CHEST Journal* 2012; 141(4): 1110-1113.
18. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria J, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health* 2011; 11(1): 786.
19. Hua M, Yip H, Talbot P. Mining data on usage of electronic nicotine delivery systems (ENDS) from YouTube videos. *Tob Control* 2011.
20. Etter J-F, Bullen C. Saliva cotinine levels in users of electronic cigarettes. *European Respiratory Journal* 2011; 38(5): 1219-1220.
21. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008.
22. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tobacco Control* 2010; 19(2): 98-103.

23. Dawkins L, Turner J, Hasna S, Soar K. The electronic-cigarette: Effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition. *Addictive Behaviors* 2012; 37(8): 970-973.
24. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013; 23(1): 25-31.
25. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, Jamurtas AZ, Kostikas K, Tzatzarakis MN, Wallace Hayes A, Tsatsaki AM, Koutedakis Y. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013; 25(2): 91-101.
26. Kuschner WG, Reddy S, Mehrotra N, Paintal HS. Electronic cigarettes and thirdhand tobacco smoke: two emerging health care challenges for the primary care provider. *Int J Gen Med* 2011; 4: 115-120.
27. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic "cigarettes": nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8): 1945-1953.
28. Cho JH, Shin E, Moon SS. Electronic-cigarette smoking experience among adolescents. *J Adolesc Health* 2011; 49(5): 542-546.
29. Goniewicz ML, Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics* 2012; 130(4): e879-885.
30. Istituto Superiore di Sanità. Richiesta aggiornamento scientifico in merito alla pericolosità delle sigarette elettroniche contenenti nicotina. 2012; Prot. 34955/CSC6: [URL: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1882_allegato.pdf].
31. Ordinanza 4 agosto 2011. Divieto di vendita a soggetti minori di anni 16 di sigarette elettroniche contenenti nicotina. Gazzetta Ufficiale Serie - Generale; n.232 - 5 ottobre 2011: [URL: <http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2011/20110232/11A12783.htm>].
32. Ordinanza 28 settembre 2012. Divieto di vendita ai minori di anni 16 di sigarette elettroniche con presenza di nicotina. Gazzetta Ufficiale Serie - Generale; n.248 - 23 ottobre 2012: [URL: <http://www.gazzettaufficiale.biz/atti/2012/20120248/12A11292.htm>].
33. European Commission. Directive of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products. 19 December 2012: [URL: http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/com_2012_788_en.pdf].
34. World Health Organization - Framework Convention on Tobacco Control. Electronic nicotine delivery systems, including electronic cigarettes. Report by the Convention Secretariat. 18 June 2012: [URL: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop5/FCTC_COP5_13-en.pdf].
35. European Respiratory Society. Statement on E-cigarettes and emerging products. February 2012: [URL: <http://www.ersnet.org/news/item/4494-european-respiratory-society-statement-on-e-cigarettes-and-emerging-products-.html>].
36. American Thoracic Society - Tobacco Control Committee. The electronic cigarette. [URL: <http://patients.thoracic.org/information-series/en/resources/tobacco-mini-c.pdf>].