



Tabaccologia

Tobaccology

Poste italiane SPA
Spedizione in
Abbonamento Postale
70%-LO/BG

Tobacco Epidemic or Pandemic?

National School of Medical Tobaccology
Un modello di formazione multilivello
per la *smoking cessation* in Italia

Infezione SARS-CoV-2
Il doppio volto di Janus della nicotina

Fumo e cure palliative

ATTI XVI Congresso Nazionale SITAB

Relazioni scientifiche

Comunicazioni libere

Trimestrale a carattere scientifico per lo studio del tabacco,
del tabagismo e delle patologie fumo-correlate

Quarterly scientific journal for the study of tobacco,
tobacco use and tobacco-related diseases



REVOLUTION
in Asma

Rivalutazione delle conoscenze
per verificarne i paradigmi

Verificare i fattori che influenzano l'applicazione delle più autorevoli Linee guida e dei Documenti Internazionali per l'asma

NICE - National Institute for Health and Care Excellence - 2017 - 2020

NHLBI-EPR - National Heart, Lung, and Blood Institute - Expert Panel Report - 2007 - 2020

BTS/SIGN - British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network - 2019

GINA - Global Initiative for Asthma - 2019

Una sfida che 400 Medici Chirurghi, tra Pneumologi, Allergologi e Medici di Medicina Generale, hanno deciso di intraprendere, per realizzare la più grande ed estesa ricerca scientifica intesa a valutare il "divario" tra teoria e pratica clinica nell'asma

Un innovativo percorso dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri - Italian Thoracic Society, accreditato ECM (Provider Accreditato Standard AIPO 5079) che attesta 35 Crediti Formativi ECM nel corso del 2021

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

A I P O
RICERCHE



Via Antonio da Recanate, 2 - 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 r.a. - Fax +39 02 66790405
segreteria@aiporicerche.it - www.aiporicerche.it

 REVOLUTIONINASMA.IT

Il programma formativo REVOLUTION in Asma è sostenuto
con la sponsorizzazione non condizionante di



Dalla Redazione

Pandemia da tabacco

Carissimi lettori, amici e colleghi, nella mattinata di giovedì 26 novembre u.s. si è svolto il XVI Congresso Nazionale di SITAB che, sebbene avesse un programma ridotto a 6 relazioni e fosse in modalità streaming, ha ottenuto un buon successo di partecipanti, fra i 200 e 220, grazie *in primis* agli eccellenti Relatori, fra tutti il **prof. Girolamo Sirchia** che ha spronato i presenti a fare fronte comune, costituendo una *lobby* nell'accezione più virtuosa del termine, per il controllo del tabacco.

In concreto, tale idea troverebbe la sua realizzazione nell'aggregazione di forze diverse: società civile, Associazioni di non fumatori e di pazienti, Società scientifiche e Istituzioni. E possiamo affermare che questa è la direzione verso la quale SITAB si sta muovendo.

Gran parte di questo numero di *Tabaccologia* è dedicata agli Atti congressuali con la presentazione delle 6 relazioni scientifiche e degli abstract che a causa dell'emergenza COVID-19 e conseguenti problemi tecnico-logistici sono stati discussi via streaming.

Aprè il numero un Editoriale, a firma congiunta mia e di **Giuseppe Gorini, Daniel L. Amram, Silvano Gallus e Maria Sofia Cattaruzza**, dove sostanzialmente presentiamo la proposta, data la globalità diffusiva del tabagismo, di parlare d'ora in poi non più di epidemia da tabacco ma di pandemia da tabacco.

A seguire il Direttore della Scuola Nazionale di Tabaccologia, **Biagio Tinghino**, ci illustra la nuova edizione formativa già partita a dicembre 2020 sul *counseling* in tabaccologia. Ricordiamo che la FAD consente il riconoscimento dei crediti ECM per varie figure sanitarie ed è gratuita per tutti. Il link per la formazione a distanza è disponibile alla home page del sito www.tabaccologia.it.

All'interno del numero troverete, inoltre, un interessante articolo di ricerca, presentato dai dottori **Leonardo Lupacchini, Carlo Tomino e Patrizia Russo** del San Raffaele Pisana di Roma dedicato alla pandemia e al ruolo della nicotina nella infezione da SARS-CoV-2.

Chiude la serie dei contributi scientifici la Review di **Antonella Serafini e coll.** sul fumo di tabacco e cure palliative.

Fra le novità SITAB per il 2021 vi segnaliamo che la nostra rivista *Tabaccologia* sarà fruibile solo online in modalità *open access* al fine di una, speriamo prossima, indicizzazione sui principali motori di ricerca di letteratura scientifica. Vi ricordiamo, inoltre, che è iniziata la campagna di iscrizione 2021 alla SITAB. Potrete trovare la scheda di iscrizione 21 sul sito www.tabaccologia.it. L'adesione alla nostra Società scientifica vi darà diritto anche a partecipare gratuitamente al nostro prossimo Congresso Nazionale che si terrà a Roma nel mese di ottobre. Un'altra novità è la rimessa in campo della newsletter SITAB, **News SITAB News for tobacco control**, con nuovo format e ricchezza di contenuti.

Buona lettura!

Vincenzo Zagà
caporedattore@tabaccologia.it

Sommarario

EDITORIAL

- [Epidemia o pandemia da tabacco?](#) **3**
[Vincenzo Zagà, Giuseppe Gorini, Daniel L. Amram, Silvano Gallus, Maria Sofia Cattaruzza]
Tobacco Epidemic or Pandemic?

TRIBUNA FORMAZIONE

- [National School of Medical Tobaccology, un modello di formazione multilivello per la smoking cessation in Italia](#) **5**
[Biagio Tinghino]

RESEARCH ARTICLE

- [Infezione da SARS-CoV-2: il doppio volto di lanus della nicotina. Approcci molecolari e cellulari](#) **9**
[Leonardo Lupacchini, Carlo Tomino, Patrizia Russo]
COVID-19 infection: Two-Faces lanus of Nicotine. Molecular and Cellular Approaches

REVIEW

- [Fumo di tabacco e cure palliative nelle patologie polmonari](#) **24**
[Antonella Serafini, Paola Martucci, Salvatore Cardellicchio, Rosastella Principe, Alessandro Zanforlin]
Tobacco Smoking and Palliative Care in Pulmonary Diseases

- ATTI DEL XVI CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TABACCOLOGIA** **29**
[26 novembre 2020 \(in streaming\)](#)

- [Report della giornata](#) **29**
Observer

- [Relazioni scientifiche](#) **30**

- [Comunicazioni libere](#) **41**



DIRETTIVO NAZIONALE SITAB 2017-2020

PRESIDENTE

Dott. Vincenzo Zagà

Medico Pneumologo, Bologna
Giornalista medico-scientifico
Caporedattore di Tabaccologia
presidenza@tabaccologia.it

VICE PRESIDENTE / PRESIDENTE ELETTO / SEGRETERIA

Prof.ssa Maria Sofia Cattaruzza

Professore Associato di Epidemiologia e Demografia,
La Sapienza Università di Roma, Direttore Scientifico di Tabaccologia
vicepresidenza@tabaccologia.it - direttorescientifico@tabaccologia.it

PAST PRESIDENT

Dott. Biagio Tinghino

Dirigente Responsabile UOS Alcolgia e Nuove Dipendenze,
Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze ASST di Vimercate (MB)
b.tinghino@tabaccologia.it

TESORERIA

Dott. Giuseppe Gorini

Medico Epidemiologo, Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete
oncologica (ISPRO) - Firenze
g.gorini@tabaccologia.it - segreteria@tabaccologia.it

CONSIGLIERI

Prof. Giacomo Mangiaracina

Professore a contratto, Facoltà di Medicina e Psicologia,
La Sapienza Università di Roma
g.mangiaracina@tabaccologia.it

Dott. Fabio Lugoboni

Unità Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria
Integrata di Verona, Scuola di Specialità di Medicina Interna e Psichiatria,
Università di Verona
f.lugoboni@tabaccologia.it

Prof. Massimo Baraldo

Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche, Cattedra di Farmacologia,
Università degli Studi di Udine, Centro Antifumo, Azienda Policlinico di Udine
m.baraldo@tabaccologia.it

Dott. Roberto Boffi

Medico Pneumologo, Istituto Nazionale Tumori (INT), Milano
r.boffi@tabaccologia.it

Dott. Alessandro Vegliach

Psicologo-psicoterapeuta, Struttura Complessa Dipendenze,
Azienda per l'Assistenza Sanitaria n. 2 Bassa Friulana-Isontrina
a.vegliach@tabaccologia.it

La SITAB è l'unica Società Scientifica in Italia che dà maggiore significato e forza all'impegno di chi a vario titolo lavora nella ricerca, nella prevenzione, nel trattamento e nelle strategie di controllo del tabacco. Per aderire alla SITAB compila il modulo di adesione nel sito: www.tabaccologia.it

SITAB, Società Italiana di Tabaccologia

CF: 96403700584

via G. Scalia 39, 00136 Roma

Tel. 06 39722649 - Fax 06 233297645, 178 2215662

✉ presidenza@tabaccologia.it

✉ segreteria@tabaccologia.it

✉ ufficioprogetti.sitab@gmail.com

Come diventare membro della SITAB

L'iscrizione alla SITAB per il 2020 è di € 50,00 (€ 30,00 per infermieri, laureandi, specializzandi, dottorandi, personale del comparto).

Il pagamento può essere fatto con bonifico alle seguenti coordinate bancarie:
Banca CREDEM di Bologna, Agenzia 2, c/c 010000001062; CAB: 02401;
ABI 03032; IBAN: IT02U0303202401010000001062

Il modulo d'iscrizione può essere scaricato dal sito web www.tabaccologia.it e inviato per e-mail all'indirizzo: segreteria@tabaccologia.it

L'iscrizione a SITAB dà diritto a ricevere la rivista gratuitamente.

Relazioni esterne e pubblicità

Sintex Editoria

Edizione

Sintex Servizi S.r.l. - via Antonio da Recanate, 2 - 20124 Milano

Tel. 02 66790460 - direzione@sintexservizi.it - www.sintexservizi.it

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

Tabaccologia

www.tabaccologia.it

ORGANO UFFICIALE SITAB

SOCIETÀ ITALIANA DI TABACCOLOGIA

Direttore Responsabile: **Silvano Gallus** (Milano)
direttore@tabaccologia.it

Direttore Scientifico: **Maria Sofia Cattaruzza** (Roma)
direttorescientifico@tabaccologia.it

Caporedattore: **Vincenzo Zagà** (Bologna)
caporedattore@tabaccologia.it

COMITATO SCIENTIFICO-REDAZIONALE: **Daniel L. Amram** (ASL-Pisa), **Eugenio Bianchi** (Giornalista-Bologna), **Alessandra Lugo** (Istituto "Mario Negri", MI), **Charilaos Lygidakis** (UNI Lussemburgo), **Giacomo Mangiaracina** (UNI Roma), **Stefano Picciolo** (UNI Messina), **Giovanni Pistone** (ASL-Novara), **Gherardo Siscaro** (Fondazione Maugeri, Agrigento), **Biagio Tinghino** (ASL-Monza), **Alessandro Vegliach** (ASL-Trieste).

COMITATO SCIENTIFICO ITALIANO: **Massimo Baraldo** (Farmacologia, UNI Udine), **Fabio Beatrice** (ORL-Torino), **Roberto Boffi** (Pneumologia, INT-Milano), **Lucio Casali** (Pneumologia-UNI Perugia), **Christian Chiamulera** (UNI Verona), **Enrico Clini** (UNI Modena e Reggio Emilia), **Fiammetta Cosci** (UNI Firenze), **Gennaro D'Amato** (Allergologia, Napoli), **Francesco de Blasio** (Pneumologo, Clinical Center, Napoli), **Mario Del Donno** (Benevento), **Marco Dell'Omo** (Medicina del Lavoro, UNI Perugia), **Giovanni Di Guardo** (Veterinaria, UNI Teramo), **Liana Fattore** (CNR, Cagliari), **Stefania La Grutta** (Pediatria, CNR, Palermo), **Fabio Lugoboni** (Medicina Dipendenze, A.O.U.I., Verona), **Paola Martucci** (Broncologia, Osp. Cardarelli, Napoli), **Margherita Melillo** (European University Institute, Firenze), **Claudio Micheletto** (Pneumologia, A.O.U.I., Verona), **Roberta Pacifici** (Direttore OSSFAD-ISS, Roma), **Nolita Pulerà** (Livorno), **Patrizia Russo** (IRCCS San Raffaele Pisana, Roma), **Antonio Sacchetta** (Medicina, Osp. San Camillo, Treviso), **Franco Salvati** (Oncologo, FONICAP, Roma), **Elisabeth Tamang** (Dir. Centro di Rif. Prevenzione, Reg. Veneto-VE), **Giovanni Viegi** (Direttore CNR, Palermo), **Francesca Zucchetta** (Psicologa, Monza).

COMITATO SCIENTIFICO INTERNAZIONALE: **Kamal Chauachi** (Antropologo e Tabaccologo, Parigi - Francia), **Maria Paz Corvalán** (Coordinadora Comisión de Tabaco, Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias - Santiago del Cile), **Ivana Croghan** (Mayo Clinic, Rochester - USA), **Mariella Debiasi** (Ricerca, Philadelphia, Pennsylvania - USA), **Carlo Di Clemente** (USA), **J. Taylor Hays** (Mayo Clinic Rochester - USA), **Karl Fagerström** (Smokers Clinic and Fagerström Consulting - Svezia), **Esteve Fernandez Munoz** (Barcellona, Spagna), **M. Rosaria Galanti** (Karolinska University Hospital, Stoccolma - Svezia), **Jacque Le Houezec** (SRNT, Société de Tabacologie, Rennes - Francia), **Ryan Hurt** (Mayo Clinic, Rochester - USA), **John Studdard** (Presidente CHEST, Jackson Pulmonary Associates, Mississippi - USA), **Claudio Tanca** (Tobacco Free Kids, Washington - USA), **Antigona Trofor** (Pneumologa e Tabaccologia, Università di Iasi - Romania), **Michel Underner** (Université de Poitiers, FR), **Constantine Vardavas** (Hellenic Cancer Society - Athens).

COMITATO SCIENTIFICO D'ONORE: **Girolamo Sirchia** (ex-ministro della Salute, Ematologo, MI), **Silvio Garattini** (Istituto "Mario Negri", MI), **Michael Fiore** (University of Wisconsin, Madison - USA).

Con il Patrocinio: **Associazione Pazienti BPCO**, **FederAsma**, **LILT**, **Fondazione ANT Italia**, **ALIBERF Bologna** (Associazione Liberi dal Fumo), **Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS Milano**.

Partnership: **Benessere senza fumo** (BSF - Roma).

Segreteria di redazione: **Mirka Pulga**,
mirka.pulga@sintexservizi.it

Realizzazione editoriale: **Sintex Servizi S.r.l., Milano**

Grafica, impaginazione e stampa:

ArteStampa S.r.l., Galliate Lombardo (VA), www.arte-stampa.com

Si ringrazia per le traduzioni: **Daniel L. Amram**

Tutti i diritti riservati, è vietata la riproduzione anche parziale senza l'autorizzazione dell'Editore.

Reg. Tribunale di Bologna n. 7319 del 24 aprile 2003.

Cod. ISSN1970-1187 (Tabaccologia stampa)

Cod. ISSN 1970-1195 (Tabaccologia Online) 

Come ricevere la rivista:

a) tramite abbonamento di € 40,00 da versare con bonifico bancario alle seguenti coordinate bancarie: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano, Filiale 01894, piazza De Angeli 2; IBAN: IT52 P030 6909 5151 0000 0009 885
Prezzo copia: € 12,00

b) oppure diventando socio SITAB.

Finito di stampare nel mese di marzo 2021.

Epidemia o pandemia da tabacco?

Vincenzo Zagà, Giuseppe Gorini, Daniel L. Amram, Silvano Gallus, Maria Sofia Cattaruzza

Secondo il dizionario Treccani online col termine di **epidemia** si intende una "manifestazione collettiva d'una malattia (colera, influenza, ecc.), che rapidamente si diffonde fino a colpire un gran numero di persone in un territorio più o meno ampio". Quando invece un'epidemia presenta una "tendenza a diffondersi ovunque, cioè a invadere rapidamente vastissimi territori e continenti" si parla di **pandemia** [1]. Tale è appunto il caso della attuale pandemia da SARS-CoV-2 che, da circa un anno, sta mettendo in ginocchio l'Italia e l'intero pianeta dal punto di vista sanitario, economico e psicosociale. Dall'inizio della pandemia a tutt'oggi (3 febbraio 2021), in Italia, a fronte di un totale

di 2.583.790 contagiati, si registrano 89.820 decessi [2]. Altrettanto impietosi, come riportato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [3], sono i numeri globali registrati nel mondo con 63.719.213 casi confermati dall'inizio della pandemia e 1.482.084 morti. Sono dati che inducono a riflettere, come ha fatto Richard Horton, Editor in Chief della prestigiosa rivista scientifica *The Lancet*, in un recente editoriale. Si tratta veramente di una pandemia o siamo di fronte a una sindemia? L'autore invita a considerare il fatto che due categorie di malattie stanno interagendo: l'infezione da SARS-CoV-2 e una serie di malattie non trasmissibili (NCD). Le interazioni biologiche, psicologiche, sociali, economiche e



Tobacco Epidemic or Pandemic?

Vincenzo Zagà, Giuseppe Gorini, Daniel L. Amram, Silvano Gallus, Maria Sofia Cattaruzza

According to the online Treccani dictionary, the term *epidemic* refers to a "collective manifestation of a disease (cholera, flu, etc.), which rapidly spreads to affect a large number of people in a more or less wide area". On the other hand, when an epidemic presents a "tendency to spread everywhere, that is, to rapidly invade vast territories and continents" the term "pandemic" is preferred [1]. This is precisely the case of the current SARS-CoV-2 pandemic which, for about a year, has been bringing Italy and the entire planet to its knees from a health, economic and psychosocial point of view. Since the beginning of the pandemic to date (3 February 2021), in Italy, in the face of 2,583,790 total cases

of infected people, there have been 89,820 deaths [2]. Equally merciless, as reported by the World Health Organization (WHO) [3] are the global numbers of the world with 63,719,213 confirmed cases since the start of the pandemic and 1,482,084 deaths. These data give cause for reflection, as Richard Horton, Editor in Chief of the prestigious scientific journal *The Lancet*, did in a recent editorial. Is this really a pandemic or are we facing a syndemic? The author invites us to consider the fact that two categories of diseases are interacting: the SARS-CoV-2 infection and a number of non-communicable diseases (NCDs). Biological, psychological, social, economic, and lifestyle interactions can increase or decrease a person's susceptibility

to harm and influence health outcomes [4]. And in this scenario, in the context of lifestyles, smoking is a fully-fledged part of the etiopathogenesis of smoking-related diseases, and participates in the definition of syndemic, as masterfully described by Singer in 2017 [5]. From a terminological point of view, WHO uses the term "epidemic" rather than "pandemic", and it is not just a lexical problem but a substantial one, to the extent that smoking affects 1.3 billion individuals worldwide every year, and more than half of them may end up with an early death due to a smoking-related disease [6]. More specifically, smoking in the world causes an annual massacre of more than 8 million deaths, of which 1.2 million due

gli stili di vita possono aumentare o diminuire la suscettibilità di una persona al danno e influenzarne gli esiti di salute [4]. E in questo scenario, nell'ambito degli stili di vita, si inserisce a pieno titolo il tabagismo che, concorrendo in maniera importante all'eziopatogenesi delle patologie fumo-correlate, partecipa alla definizione di sindemia, come magistralmente descritta da Singer nel 2017 [5]. Da un punto di vista terminologico, l'OMS parla di epidemia da tabacco. Considerando i numeri, a dir poco scioccanti, sarebbe più corretto parlare di pandemia da tabacco. E non è un problema solo lessicale, ma sostanziale se pensiamo che il tabagismo coinvolge ogni anno nel mondo 1,3 miliardi di persone di cui più della metà morirà per una patologia fumo-correlata [5]. Più in particolare, il tabagismo nel modo è causa di una ecatombe annua di più di 8 milioni di morti di cui 1,2 milioni da fumo passivo a carico di non fumatori. Anche l'Italia paga un pesante tributo in vite umane con circa 80mila morti/anno

per patologie fumo-correlate, prevalentemente cardio-respiratorie, a fronte di quasi 12 milioni di fumatori. Esattamente, come le pandemie da agenti microbici, anche il fumo di tabacco, pur non essendo un agente trasmissibile in senso strettamente microbico avendo come forza di contaminazione l'*addiction* da sostanza psicoattiva con le anesse dinamiche psico-comportamentali, si presenta come un problema trasversale a sesso, età, censo, confessioni religiose, ideologismi, colori politici e confini nazionali, senza risparmiare alcun organo e apparato. In pratica, anche il fumo di tabacco soddisfa i 3 criteri che definiscono una pandemia: forte diffusione, morti e interessamento globale [7].

E allora ci chiediamo perché non dare al fumo di tabacco la sua vera accezione e non pretendere con forza le opportune contromisure per arginare una vera e propria pandemia, senza farsi ingannare, a differenza del SARS-CoV-2, dalla latenza, ossia il lasso di tempo me-

dio-lungo che in genere intercorre tra l'inizio del fumo e i decessi fumo correlati? Pensiamo che una nuova collocazione epidemiologica del fumo di tabacco porterebbe l'OMS e gli stati membri a prendere coscienza del problema e ad adottare misure più energiche e puntuali per una più efficace politica di controllo del tabacco.

[*Tabaccologia* 2020; 4:3-4]

Vincenzo Zagà

Presidente Società Italiana di Tabaccologia (SITAB)

Giuseppe Gorini

Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze

Daniel L. Amram

Dirigente Medico della Prevenzione, Ambulatorio Tabaccologico Consultorio ASL Toscana Nord Ovest Zona Valdera Pontedera (PI)

Silvano Gallus

Dipartimento di Ambiente e Salute, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, Milano

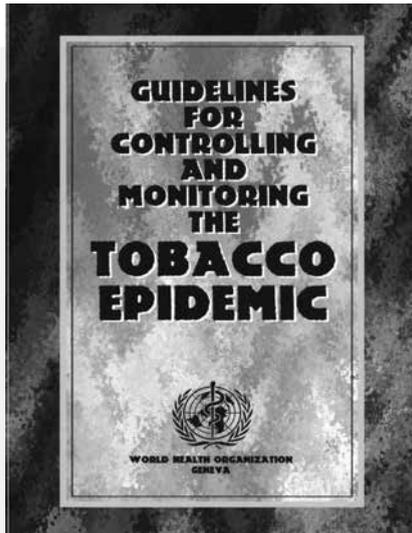
Maria Sofia Cattaruzza

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, La Sapienza Università di Roma

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

1. Istituto della Enciclopedia Italiana fondata da Giovanni Treccani. <https://www.treccani.it/enciclopedia/epidemia/>.
2. IL Sole24 Ore. Coronavirus in Italia, i dati e la mappa. <https://lab24.ilssole24ore.com/coronavirus/#>.
3. World Health Organization (WHO). WHO Health Emergency Dashboard. 12 November 2020 (10.13 am).
4. Horton R. COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020; 396:874.
5. Singer M, Bulled N, Ostrach B, Mendenhall E. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet* 2017;389:941-50.
6. Zagà V. Fumo di tabacco e danni alla salute in In sostanza. Manuale sulle dipendenze patologiche, vol 2. Edizioni CLAD Onlus Verona, 2018.
7. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.



to second hand smoking of exposed non-smokers. Italy also pays a heavy toll in human lives with about 80 thousand deaths per year due to smoking-related diseases, mainly cardio-respiratory, compared to almost 12 million smokers.

Just like pandemics caused by microbial agents, even tobacco smoke, – even though it is not a transmissible agent in a strictly microbial sense –, since its contamination force is addiction from a psycho-

active substance with the consequential associated psycho-behavioural dynamics, presents itself as a problem transversal to sex, age, wealth, religious confessions, political ideologies, ethnicity and national borders, without sparing any organ and apparatus of the body. Practically, tobacco smoke also meets the 3 criteria that define a pandemic: high prevalence, deaths and global concern [7].

The question is: why not to give Tobacco Smoking its true measure that is a tobacco *pandemic*, and vigorously demand to use appropriate countermeasures to stop it, without being deceived, unlike the SARS-CoV-2, from the medium-long period that there is generally between smoking initiation and smoking related deaths?

Our opinion is that a new epidemiological location of tobacco smoking definition would lead the WHO and Member States to become more aware of the problem and to adopt more active and timely measures for a more effective tobacco control policy.

National School of Medical Tobaccology, un modello di formazione multilivello per la *smoking cessation* in Italia

Biagio Tinghino

Premessa

La dipendenza da tabacco, come da indicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), andrebbe affrontata con un insieme di azioni, i cui pilastri sono costituiti da una più elevata tassazione del tabacco, divieti, bando della pubblicità e interventi per la cessazione dal fumo (progetto MPOWER). Il fumo di tabacco determina in Italia circa 72.000 decessi ogni anno, riferiti a una prevalenza di fumatori di circa il 22%, con un *trend* che negli ultimi anni non mostra alcuna riduzione [1-3].

Se fossero messi insieme interventi di *brief intervention*, rimborsabilità dei farmaci per la cessazione e *quitline* si potrebbe raggiungere fino al 4,75% di riduzione della prevalenza dei fumatori in Italia [4]. In realtà l'impegno degli operatori sanitari nei confronti della cessazione dal fumo rimane basso [5,6] e i dati disponibili nel nostro Paese hanno mostrato che soltanto il 22% dei fumatori dice di avere ricevuto un *advice* per smettere di fumare

dal loro medico di famiglia [7]. L'abitudine al fumo tra gli studenti delle scuole di sanità, peraltro, non è molto diversa da quella della popolazione generale. Il 20,9% degli intervistati fuma e solo il 17% ha ricevuto una formazione specifica [8].

Un approccio sistemico alla cura per la dipendenza da tabacco non può che essere multilivello.

Il livello più efficace è costituito dagli interventi intensivi che vengono generalmente erogati nei Centri per il Trattamento del Tabagismo (CTT) e consistono di un numero di sessioni compreso tra 5 e 10, della durata di almeno 20 minuti a sessione. In questi Centri vengono prescritti farmaci e viene fornito supporto comportamentale. Diversi Centri offrono anche terapie di gruppo e sono in grado di trattare pazienti complessi, come per esempio *non responder*, psichiatrici, polidipendenti, donne in gravidanza e adolescenti.

Un livello intermedio di trattamento in Italia viene fornito dagli Ambulatori per il Trattamento del Tabagi-

smo (ATT), dove opera un solo professionista, in genere un medico (pneumologo, cardiologo o di altra specializzazione). I percorsi sono generalmente individuali (5-10 incontri) e prevedono sia il sostegno comportamentale che la prescrizione di farmaci.

Un approccio più breve (solo 3-5 minuti) è quello del *minimal* o *brief advice* che può essere fornito da ogni operatore sanitario. Poiché il tasso di cessazione non assistita è di circa il 2-3% ogni anno, il *brief advice* è in grado di aumentare questa efficacia di un ulteriore 1-3%. Da una prospettiva di salute pubblica, il grande numero di medici e operatori sanitari che può fornire un *advice* produce effetti molto rilevanti [9,10].

Le esperienze italiane nel trattamento del tabagismo

Il trattamento del tabagismo in Italia ha seguito un percorso piuttosto peculiare rispetto ad altre regioni europee.

I primi interventi sono stati quelli di gruppo del Five day Plan for Smoking Cessation [11], importato dagli Stati Uniti e sostenuto dalla Lega Vita e Salute, a partire dai primi anni Settanta. Si trattava di cinque conferenze in cinque giorni consecutivi, durante le quali un conduttore volontario spiegava i danni da fumo e sosteneva i partecipanti in uno sforzo di gruppo per smettere di fumare. L'evoluzione di questa metodica è stata costituita da terapie di gruppo come i Gruppi Fumatori in Trattamento [12], che aggiungevano un colloquio clinico di valutazione, l'uso dei farmaci e una diversa distribuzione delle sessioni per un totale di circa 10 incon-



tri. La Lega Italiana per la Lotta ai Tumori (LILT) sperimentò i Corsi per Smettere di Fumare (1986) [13,14], a conduzione psicologica, senza uso di farmaci, la cui prescrizione era eventualmente affidata al medico di famiglia.

Si sono sviluppati in Emilia-Romagna altri modelli di trattamento del tabagismo [15], incentrati su un approccio multidisciplinare con gruppi "aperti" e a Monza [16,17] con "gruppi integrati" (co-conduzione medico e psicologo). In Friuli-Venezia Giulia un modello integrato veniva praticato anche da Claudio Poropat. In Veneto nel 2010 si definì il modello del TGFumo [18] organizzato su 9 incontri e basato sulla presenza di una rete di servizi territoriali. A oggi gli interventi di gruppo sono quasi tutti strutturati su 8-10 incontri, utilizzano i farmaci per la cessazione e sono preceduti da una valutazione individuale.

I trattamenti individuali del tabagismo in Italia si sono sviluppati successivamente ai primi approcci di gruppo [19]. Essi sono più largamente diffusi dei gruppi, in quanto presumibilmente, la formazione alla conduzione dei gruppi è più complessa e richiede un numero di pazienti affluenti ai servizi piuttosto elevato [20], mentre un gran numero di queste strutture segue meno di 20 fumatori al mese. La maggior parte dei centri che offrono terapie individuali è collocata nei SerD (Servizi Dipendenze) e nei servizi di Pneumologia. I Centri ospedalieri hanno più difficoltà a usufruire della risorsa dello psicologo (0,6 unità in media per centro), contro la media generale di 1,3. I medici, invece, sono rappresentati da una media di 1,6 unità per servizio [20]. Va sottolineato che le terapie individuali, comunque, non presentano un tasso di successo inferiore a quelle di gruppo.

Lo sviluppo del counseling motivazionale

Già nel 1996 erano iniziate formazioni coi medici di medicina generale (MMG) volte a fornire consigli brevi per spingere i fumatori a smettere [21,22]. A questi approcci col passare del tempo si è sempre

più cercato di aggiungere una visione basata sul *counseling* e sull'approccio transteorico del cambiamento di Prochaska e Di Clemente [23], orientamento poi proseguito grazie ai progetti del CCM. Un modello di *counseling* motivazionale breve (CMB) si è diffuso nelle Regioni del Nord Italia e in Lombardia in particolare, con più di 3.000 operatori formati dal 2009 al 2019.

L'esperienza del CMB suggerisce di non fermarsi a un approccio direttivo costituito dalle prime due fasi (*ask, advice*) dell'approccio anglosassone delle "5A", ma di inserire alcune competenze dalla *motivational interview*, come una fase di ascolto attivo, della ricerca di una chiave motivazionale e infine di un suggerimento consiglio mirato. L'acronimo CACC (Chiedi, Ascolta, Consiglia, Concludi) ricorda all'operatore fermarsi gli step di questo approccio breve.

Una valutazione dell'efficacia del *minimal advice* nel contesto italiano è stata effettuata durante lo studio SPRINT e mostrava una maggiore probabilità delle donne sottoposte a *screening* di smettere di fumare a un mese, rispetto ai controlli (odds ratio, OR = 2,1, intervallo di confidenza al 95% IC 95%: 1,0-4,6) [24]. Il modello del CMB è stato oggetto di uno studio randomizzato e controllato su un campione di 1.251 donne che afferivano a servizi di *screening* in Lombardia [25]. Esso ha ottenuto un tasso di cessazione del 13,4% versus il 10,4% di un altro intervento standard (opuscolo cartaceo di *self-help*), ma è possibile considerare che un braccio "nessun intervento" avrebbe prodotto circa il 3% di cessazioni, come da letteratura internazionale. Una ulteriore esperienza formativa, con 120 farmacisti, ha valutato che gli operatori formati a un *counseling* motivazionale *multistep* ottengono coi loro pazienti un tasso di cessazione del 25,8%, quando l'intervento è tenuto in farmacia [26].

Il modello formativo della Scuola nazionale di Tabaccologia

Nel 2019, all'interno della Società Italiana di Tabaccologia, è stata fon-

data la National School of Medical Tobaccology, che si rivolge prevalentemente ai medici e ai sanitari, ma offre comunque i suoi percorsi anche ad altre figure il cui interesse coinvolge la prevenzione e il trattamento del tabagismo. Si tratta di una offerta di formazione che raccoglie le migliori esperienze nazionali e opera su più livelli di formazione.

Essa ha coinvolto fino ad ora diverse università (Napoli, Perugia, Firenze, Roma, Udine, Milano) e ha offerto corsi sia a distanza (*e-learning*) che residenziali, questi ultimi distribuiti in tutte le macroaree del territorio italiano.

I livelli formativi previsti sono tre:

I livello

È basato su un modulo breve (4 ore), ha come obiettivo la formazione degli operatori sanitari di ogni professionalità e punta a fornire competenze sul CMB. La formazione è fornita attraverso un percorso di *e-learning*, che prevede anche l'uso di video in cui sono mostrati *role play* sulle tecniche di *counseling*, grazie all'aiuto di attori professionisti. Nella stessa formazione si illustra anche la tecnica del VBA (*very brief advice*), che punta a un intervento ancora più breve (30 secondi) volto semplicemente a porre al paziente una domanda sul suo status di fumatore e invitarlo a rivolgersi ad un servizio per il tabagismo, senza ulteriori approfondimenti.

II livello

Si tratta di una giornata di formazione (7 ore) centrata sul trattamento del tabagismo. Vengono fornite nozioni sui danni da fumo, l'epidemiologia del tabagismo, gli stili di comunicazione e l'approccio motivazionale. Viene affrontato il tema delle cure farmacologiche della dipendenza da tabacco e del sostegno comportamentale alla cessazione. Nella parte finale della giornata si svolgono discussioni e *role play* di gruppo, anche con l'aiuto di materiale video.

III Livello

Organizzato in più di una giornata, punta a occuparsi di aspetti più

Tabella 1 Esiti del percorso valutativo per la figura professionale del medico.

Aree di conoscenza	Media risposte corrette prima della formazione	Media risposte corrette dopo la formazione	Variazione
Dati epidemiologici	41,4%	93,8%	+ 52,4%
Danni da fumo	53,6%	93,8%	+ 40,2%
Dipendenza da tabacco	79,1%	90,5%	+ 11,4%
Stili di comunicazione	57,9%	90,3%	+ 32,4%
Tecniche di CMB	77,1%	89,2%	+ 12,1%

specialistici ed è rivolta agli operatori che già lavorano dei servizi per il tabagismo o vogliono iniziare a farlo. Questa formazione affronta più nel dettaglio gli aspetti farmacologici delle cure (interazioni tra farmaci, associazioni), fornisce formazione anche per i casi complessi (trattamento di pazienti psichiatrici, polidipendenti, giovani, donne in gravidanza) e tende a costituire uno strumento di crescita professionale anche per quanti già operano nel settore.

Primi risultati

Nel corso dell'anno accademico 2019-2020 sono state formate con *e-learning* (Il livello sul CMB) 740 persone: 234 medici, 237 infermieri, 106 psicologi, 81 educatori professionali, 39 ostetriche, 38 tecnici della riabilitazione psichiatrica, tecnici radiologici, tecnici della prevenzione nei luoghi di lavoro, 6 altre figure professionali sanitarie.

Bibliografia

- Gallus S, Mutarak R, Martínez-Sánchez JM, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy, 2010. *Prev Med* 2011;52:434-8.
- Ministero della Salute. Rapporto 2017 sulla Prevenzione e controllo del tabagismo. 2018.
- Goodchild M, Nargis N, Tursan d'Espaignet E. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob Control* 2017;0:1-7.
- Levy D, Gallus S, Blackman K, Carreras G, La Vecchia C, Gorini G. Italy SimSmoke: the effect of tobacco control policies on smoking prevalence and smoking attributable deaths in Italy. *BMC Public Health* 2012;12:709.
- Pizzo AM, Chellini E, Grazzini G, Cardone A, Badellino F. Italian general practitioners and smoking cessation strategies. *Tumori* 2003;89:250-4.

La formazione di II livello ha coinvolto 208 professionisti: 109 medici, 20 psicologi, 64 infermieri e assistenti sanitari, 7 educatori, 1 farmacista, 1 dentista, 2 ostetrici, 4 altre figure professionali.

Una prima valutazione del modello formativo è iniziata nel 2020, a conclusione dei due livelli di apprendimento. Si riferiscono di seguito alcuni elementi di valutazione del corso *e-learning*.

Sono stati presi in considerazione il livello di apprendimento iniziale e quello finale.

Nella **Tabella 1** si riportano gli esiti del percorso valutativo (figura professionale: medico).

Prospettive future

La grande necessità di formazione nel campo del trattamento della dipendenza da tabacco richiede un impegno maggiore da parte dei medici e di tutto il personale sanitario. Questo sforzo non può essere

coronato da successo se le corrette informazioni sui danni da tabacco e sul trattamento di questa dipendenza non rientreranno nella programmazione routinaria delle scuole di sanità, inclusa la Facoltà di Medicina e Chirurgia. Risulta altresì indispensabile che a tutti i medici possa essere offerta la possibilità di un breve *training* presso i servizi per il tabagismo, essendo questa patologia una tra le più diffuse in Italia.

Le esperienze fin qui compiute nel nostro Paese costituiscono una base che dimostra l'efficacia della formazione, di cui conosciamo abbastanza bene ormai la durata necessaria, l'intensità e la metodologia didattica. È a questo punto indispensabile puntare alla sua diffusione, a cui la National School of Medical Tobaccology vuole dare nuovo impulso.

Lungi dal ritenere le proprie iniziative uniche, la scuola si propone un approccio inclusivo, puntando a un maggior coinvolgimento di altri enti pubblici e di altre Società Scientifiche.

[*Tabaccologia* 2020; 4:6-8]

Biagio Tinghino

Centro per il Trattamento del Tabagismo, ASST di Vimercate
Direttore Scientifico National School of Medical Tobaccology
✉ biagio.tinghino@asst-vimercate.it

► *Disclosure: l'autore dichiara l'assenza di conflitto d'interessi.*

- Gallus S, Lugo A, Garattini S, Pacifici R, Mastrobattista L, Marzo G, et al. General practitioners and dentists: a call for action against tobacco. *Nicotine Tob Res* 2016;18:2202-8.

- Ferketich AK, Gallus S, Colombo P, Fossati R, Apolone G, Zuccaro P, et al. Physician-delivered advice to quit smoking among Italian smokers. *Am J Prev Med* 2008;35:60-3.

- La Torre G, Saulle R, Unim B, Angelillo IF, Baldo V, Bergomi M, et al. Knowledge, attitudes, and smoking behaviours among physicians specializing in public health: a multicentre study. *Biomed Res Int* 2014;2014:516734.

- Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000165.

- Lindson N, Thompson TP, Ferrey A, Lambert JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD006936.

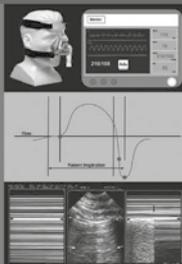
11. McFarland JW, Folkenberg EJ. Five day Plan for Smoking Cessation. Prentice-Hall New Jersey 1964.
12. Mangiaracina G. Curare il Fumo. Edizioni EDUP Roma 2003.
13. Colarizi C, Morasso G, Mangiaracina G, Ceruti C. Stop al Fumo, metodo per la disassuefazione dal Fumo. Manuale per conduttori. Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Ministero della Sanità Roma 1986.
14. Gorini G, Chellini E, Terrone R, Ciraolo F, Di Renzo L, Comodo N. Course on smoking cessation organized by the Italian League against Cancer in Florence: determinants of cessation at the end of the course and after 1 year. *Epidemiol Prev.* 1998;22:165-70.
15. Laezza M. Modello terapeutico e organizzativo del Centro Antifumo di Ferrara, Tabagismo: clinica e prevenzione, Edizioni Regione Toscana Firenze 2002.
16. Tinghino B. Liberi dal fumo: il trattamento del tabagismo. Regione Lombardia Milano 2003.
17. Tinghino B. Stili di vita e tabagismo. Strumenti di counseling per motivare al cambiamento. Il Pensiero Scientifico Roma 2012.
18. Orlandini D. Trattamento di gruppo per smettere di fumare. Manuale operativo per conduttori. Direzione Regionale Prevenzione-Regione Veneto Venezia 2010.
19. Nardini S. La disassuefazione dal fumo: lo specialista. In Nardini S, Donner CF. L'epidemia di fumo in Italia. AIPO Ricerche Edizioni Milano 2000.
20. Tinghino B. I Centri per la smoking cessation in Italia: approcci metodologici, punti di forza, criticità organizzative. *Tabaccologia* 2011;2:11-8.
21. Pilati G, Tamang E, Sbrogiò L, Michieletto F. Il counseling dei Medici di Medicina Generale per aiutare i pazienti a smettere di fumare. In abstract book: Quality assessment in health education: 3rd European Conference on effectiveness. Regione Piemonte e International Union for health Promotion and Education, Italia Committee for Health Education, Torino, 1996.
22. Pilati G, Tamang E, Sbrogiò LG. An intervention to reduce smoking habits in the population through counseling from the general practitioner. In Maluccio AN, Canali C, Vecchiato T. Assessing Outcomes in Child and Family Services. Comparative Design and Policy Issues. Routledge New York 2002.
23. Guelfi GP, Spiller V, Scaglia M. La valutazione della motivazione al cambiamento nel tabagismo: il questionario MAC/T. Atti del Convegno: A fuoco il fumo, 1° Congresso Nazionale sul Tabagismo, Padova, 30 settembre-2 ottobre 1999.
24. Gorini G, Carreras G, Giordano L, Anghinoni E, Iossa A, Coppo A, et al.; SPRINT Working Group. The Pap smear screening as an occasion for smoking cessation and physical activity counselling: effectiveness of the SPRINT randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2012;12:740.
25. Moretti R, Tinghino B, Cremaschini M, Cereda D, Anghinoni E, Ceresa P, et al. Counseling breve per disassuefazione dal fumo di sigaretta nel setting degli screening oncologici (mammografico), RCT in regione Lombardia. *Tabaccologia* 2012;1-2:17-8.
26. Tinghino B, Bonfanti M, Antonelli L, Bellesi S, Castelli N, Coppola L, et al. Tabagismo, stili di vita e counseling breve in farmacia. *Tabaccologia* 2012;1-2:8-9.

sintex
EDITORIA

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

Dall'anamnesi all'ecografia del torace, dalla ventilazione non-invasiva al monitoraggio clinico

Andrea Bellone
Guido Caironi
Massimiliano Efferi
Giorgio Galda
Roberto Rossi
Luca Mellace
Stefano Binda



sintex
EDITORIA

NUOVA EDIZIONE

Il presente volume nasce dal lavoro teorico-pratico di un gruppo di operatori sanitari impegnati in diversi Dipartimenti d'Emergenza e che, nel corso degli anni, hanno messo a frutto la loro esperienza sul campo condividendo competenze diverse e promuovendo formazione in tutta Italia.

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente catapultato nel triage di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono di fronte a un paziente che entra per "fame di aria" e chiede disperatamente di essere aiutato a respirare. L'intrecciarsi di un percorso sia induttivo che deduttivo nella presentazione dei diversi scenari operativi del paziente dispnoico, per cui ogni caso è sempre diverso dagli altri, costituisce un valore aggiunto di come sia stato impostato il contenuto educazionale del testo il quale fonde, in modo sapiente, la medicina basata sull'evidenza con quella basata sull'esperienza. Ringrazio gli Autori per aver scritto questo volume e aver voluto così trasmettere la loro pluriennale esperienza a chi già lavora, o si appresta a farlo, nel campo della medicina critica respiratoria.

Raffaele Scala

U.O. Pneumologia e UTIP

Azienda Usl Toscana sud est - P.O. San Donato, Arezzo

EDITORE: Sintex Editoria | PAGINE: 108 | PREZZO: € 24,00 | ISBN: 978-88-943312-2-6 | FORMATO: 15 x 21 cm | RILEGATURA: broccatura

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A: editoria@sintexservizi.it

Sintex Servizi S.r.l. | via A. da Recanate, 2 | 20124 - Milano | T. +39 02 66790460 | www.sintexservizi.it

Infezione da SARS-CoV-2: il doppio volto di *Ianus* della nicotina. Approcci molecolari e cellulari

Leonardo Lupacchini, Carlo Tomino, Patrizia Russo

Riassunto

Introduzione: Il SARS-CoV-2 è un nuovo virus aggressivo che causa la COVID-19, una grave malattia senza un trattamento efficace. Il fumo, in particolare la nicotina, la sua componente psicotropa, è implicata nell'infezione da SARS-CoV-2. La nicotina determina la sovra-regolazione dell'espressione dell'ACE2, il recettore del SARS-CoV-2. Tuttavia, alcuni lavori considerano la nicotina come un fattore protettivo contro il SARS-CoV-2 per la sua proprietà antinfiammatoria.

Obiettivo: Esplorare l'attività molecolare/cellulare della nicotina che può aumentare la suscettibilità al SARS-Cov-2 o che può proteggere da esso.

Metodi: Le cellule HBEpC, si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC, A549 e cellule HeLa sono trattate: (a) per 1 h o continuamente con 10⁻⁷M nicotina; (b) con 10⁻⁶ M α -Bungarotossina+nicotina per 1 h; (c) con Poli(I:C). L'espressione di $\alpha 7$ -nAChR e ACE2 è valutata con *western blot*, p53/phosphop53, IL-6 e TNF- α da ELISA, la vitalità cellulare con *trypan blue dye* esclusione, la proliferazione con il conteggio delle cellule, la migrazione con il saggio di migrazione cellulare e la senescenza con l'attività SA- β -Gal.

COVID-19 infection: Two-Faces *Ianus* of Nicotine. Molecular and Cellular Approaches

Leonardo Lupacchini, Carlo Tomino, Patrizia Russo

Abstract

Background: SARS-CoV-2 is a new aggressive virus causing COVID-19, a severe disease with no effective treatment. Smoking, specifically nicotine, its psychotropic component, is implicated in SARS-CoV-2 infection. Nicotine up-regulates the expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. Nonetheless, some works consider Nicotine as a protective factor against SARS-CoV-2 for its anti-inflammatory property.

Objective: Explore the molecular/cellular activity of nicotine that may increase the susceptibility to SARS-CoV-2 or that may protect by it.

Methods: HBEpC, si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC, A549 and HeLa cells are treated: (a) for 1 h or continuously with 10⁻⁷M Nicotine; (b) with 10⁻⁶ M α -Bungarotoxin+Nicotine for 1 h; (c) with poly (I:C). Expression of $\alpha 7$ -nAChR and ACE2 is evaluated by *western blot*, p53/phosphop53, IL-6 and TNF- α by ELISA, cell viability by *trypan-blue dye* exclusion, proliferation by cell counting, migration by cell migration assay and senescence by SA- β -Gal activity.

Results: Nicotine induces up-regulation of $\alpha 7$ -nAChR (HBEpC>A549>HeLa) and ACE2 (HBEpC>A549, no in HeLa), cell cytotoxicity reduction, sustained cell proliferation and migration, delayed senescence, TNF- α /IL-6 release reduction.

Risultati: La nicotina induce la sovra-regolazione di $\alpha 7$ -nAChR (HBEpC>A549>HeLa) e ACE2 (HBEpC > A549, no in HeLa), riduzione della citotossicità cellulare, proliferazione e migrazione cellulare sostenuta, senescenza ritardata, riduzione del rilascio di TNF- α /IL-6.

Conclusioni: Gli effetti indotti dalla nicotina possono essere considerati negativi o positivi alla luce del suo possibile utilizzo nell'infezione da SARS-CoV-2. Anche se la sua proprietà antinfiammatoria è interessante, gli effetti collaterali indotti dalla nicotina dopo l'attivazione di $\alpha 7$ -nAChR, sono importanti. Un'attenta analisi dei rischi e dei benefici della nicotina deve essere attentamente analizzata e valutata.

Parole chiave: ACE2, proliferazione e migrazione cellulare, nicotina, citochine pro-infiammatorie, SARS-CoV-2, senescenza.

Introduzione

Recentemente, diversi autori, noi inclusi, hanno considerato la nicotina tra i fattori responsabili nell'infezione da SARS-CoV-2 [1-8]. In questi studi, i fumatori assumono nicotina, l'agente psicotropo presente nel fumo di tabacco [9], che è in grado di indurre l'espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE2), responsabile della conversione di angiotensina (Ang), Ang I e Ang-(1-9) con successiva formazione di Ang-(1-7). ACE2 è l'unico recettore di SARS-

CoV-2 confermato sperimentalmente ed è ampiamente espresso nei tessuti umani, comprese le cellule delle vie aeree [10] e le cellule del cancro del polmone come la linea cellulare di adenocarcinoma umano A549 [11]. Le cellule A549 supportano la replica di SARS-CoV [12] e di MERS-CoV [13] e, poiché l'analisi genomica di SARS-CoV-2 è identica al 79,6% a SARS-CoV [14], si deduce che A549 potrebbe essere suscettibile, anche all'infezione da SARS-CoV-2, ma perché avvenga l'infezione completa devono essere trasfettate con ACE2 umano. La

completa comprensione dei meccanismi coinvolti nella regolazione dell'aumento dell'espressione di ACE2 polmonare per mezzo della nicotina rimane ancora sconosciuta e da investigare. Tra i meccanismi impiegati dalla nicotina, risulta un possibile ruolo dei recettori colinergici dell'acetilcolina (nAChR); infatti, tutte le cellule esprimenti ACE2, esprimono anche nAChR [15,16]. Recentemente abbiamo dimostrato [7] che la nicotina, attraverso l'attivazione di $\alpha 7$ -nAChR, aumenta il livello di espressione di ACE2 nelle cellule epiteliali bronchiali umane

Conclusions: The effects induced by Nicotine may be considered either negative or positive on the light of its possible use in COVID-19 infection. Although its anti-inflammatory property is interesting, the side-effects induced by Nicotine after $\alpha 7$ -nAChR activation, are important. A careful analysis of the Nicotine-risks and benefits shall be carefully analyzed and evaluated.

Keywords: ACE2, cell proliferation and migration, nicotine, pro-inflammatory cytokines, SARS-CoV-2, Senescence.

Introduction

Recently, different Authors, including ourselves, have implicated nicotine in SARS-CoV-2 infection [1-8]. In these studies, smoking or nicotine, the psychotropic agent present on tobacco smoking [9], are able to induce Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) expression, the enzyme responsible of Angiotensin (Ang) Ang I to Ang-(1-9) conversion with subsequent Ang-(1-7) formation. ACE2 is the only experimentally confirmed SARS-CoV-2 receptor, widely expressed in human tissues including airway cells [10] and lung cancer cells such as the human

adenocarcinoma A549 cell line [11]. A549 cells support the replication of SARS-CoV [12] as well as of MERS-CoV [13] and, since the genomic analysis of SARS-CoV-2 is 79.6% identical to SARS-CoV [14], A549 may be susceptible to SARS-CoV-2 infection, however to be effectively infected A549 cells require human ACE2 transfection. The comprehensive understanding of the mechanisms involved in the nicotine-upregulation of ACE2 pulmonary expression is still unknown. Among these, there is a possible role of nAChR, engaged by nicotine; indeed all these cells express

Nicotinic Acetylcholine Receptor (nAChR) [15,16]. We have shown [7], recently, that Nicotine, through activation of $\alpha 7$ -nAChR, increases the expression level of ACE2 in Human Bronchial Epithelial Cells (HBEpC) inducing: (i) phospho-S6 ribosomal protein (Ser235/236), (ii) Akt1 and phospho-Akt (Ser473 and Thr308) and (iii) phospho-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) [7]. We observed no increase of ACE2 in $\alpha 7$ -silenced cells (si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC: no or low expression of $\alpha 7$ -nAChR proteins) or in the presence of α -Bungarotoxin (α -BTX), an $\alpha 7$ -nAChR antagonist [17]. These last obser-

(HBEpC), inducendo la trascrizione di (i) fosfo-S6 (Ser235/236) proteina ribosomica, (ii) Akt1 e fosfo-Akt (Ser473 e Thr308) e (iii) fosfo-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) [7]. Al contrario, non abbiamo osservato alcun aumento di ACE2 nelle cellule silenziate per $\alpha 7$ (si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC: nessuna o bassa espressione di proteine $\alpha 7$ -nAChR) o in presenza di α -bungarotossina (α -BTX), un'antagonista di $\alpha 7$ -nAChR [17]. Queste ultime osservazioni sono a sostegno della nozione che l'aumento di ACE2 sia specificamente mediato da $\alpha 7$ -nAChR. Anche se, molti lavori scientifici sostengono un aumento del rischio di COVID-19 nei fumatori [1-8,18], alcune pubblicazioni, spesso edite su riviste prive del controllo dei revisori, affermano che fumare tabacco o l'utilizzo diretto di nicotina possa essere un fattore protettivo contro l'infezione da SARS-CoV-2 [18]. Il nostro studio ha lo scopo di esplorare a fondo i diversi effetti biolo-

gici indotti dalla nicotina che possono essere protettivi o possono aumentare la gravità della COVID-19 (le due facce di *Ianus* della nicotina).

Materiali e metodi

Culture cellulari e trattamento

Le cellule epiteliali bronchiali umane (HBEpC) sono state ottenute da Cell Applications Inc. (www.cellapplications.com/product n. 502K-05a) e coltivate in mezzo di crescita epiteliale bronchiale/tracheale completo (www.cellapplications.com/product) [7]. si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC sono state ottenute come precedentemente descritto [7]. Le cellule A549 ATCC[®] CCL-185[®] e le cellule HeLa ATCC[®] CCL-2[®] sono state ottenute da ATCC (www.atcc.org/products/all/CCL-185 o www.atcc.org/products/all/CCL-2) e mantenute in RPMI1640/siero fetale di vitello scomplementato (www.thermofisher.com). Tutti i tipi cellulari sono stati trattati alla concentrazio-

ne di $7,5 \times 10^4$ cellule/cm² di cellule semi-confluenti: (a) per 1 ora con nicotina zero o $1,0 \times 10^{-7}$ M (Sigma – Aldrich, Milano, Italia) disciolta in soluzione salina e nel mezzo; (b) con α -bungarotossina $1,0 \times 10^{-6}$ M (α -BTX, Sigma – Aldrich, Milano, Italia) disciolta in soluzione salina, in presenza continua di nicotina a zero o $1,0 \times 10^{-7}$ M; (c) trattato con poly (I:C)-LMW (InvivoGen, San Diego, USA) a una concentrazione di 20 μ g/ml; (d) trattato in modo continuo con nicotina per passaggi aggiuntivi, 1 passaggio ogni 48 ore per un totale di 16 passaggi, in alcuni esperimenti la nicotina era presente per 24 passaggi (rilevazione dell'attività SA- β -Gal).

Rivelamento per western blot

Le cellule sono state lisate utilizzando un tampone di lisi completo (Roche) in presenza di un cocktail di inibitori delle proteasi (PIC, Complete-M, Roche). Concentrazione proteica determinata tramite test

at/Tracheal Epithelial Cell Growth Medium (www.cellapplications.com/product) as described previously [7]. si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC were obtained as described previously [7]. Human adenocarcinoma A549 ATCC[®] CCL-185[®] and human cervical carcinoma HeLa ATCC[®] CCL-2[®] were obtained from ATCC[®] (www.atcc.org/products/all/CCL-185 or www.atcc.org/products/all/CCL-2) and maintained in RPMI1640/heat-inactivated 10% Fetal calf serum (<https://www.thermofisher.com>). 7.5×10^4 cells/cm² semi-confluent cells were treated: (a) for 1 h with zero or 1.0×10^{-7} M nicotine (Sigma-Aldrich, Milan, Italy) dissolved in saline in complete medium; (b) with 1.0×10^{-6} M α -Bungarotoxin (α -BTX, Sigma-Aldrich, Milan, Italy) dissolved in saline, in the continuous presence of nicotine at zero or 1.0×10^{-7} M for 1 h; (c) treated with poly (I:C)-LMW (InvivoGen, San Diego, USA)

Materials and Methods

Cells and treatment

Human Bronchial Epithelial Cells (HBEpC) were obtained from Cell Applications Inc. (www.cellapplications.com/product no. 502K-05a) and cultured in complete Bronchi-

at a concentration of 20 μ g/ml, as reported in the result section; (d) treated continuously with nicotine for additional passages, 1 passage every 48h for a total of 16 passages. In some experiment nicotine was added for 24 passages (SA- β -gal activity detection).

Western Blot Detection

Western Blot Detection

Cells were lysed using complete lysis buffer (Roche) plus protease inhibitor cocktail (PIC, Complete-M, Roche). The protein concentration was determined using the BCA protein assay (Roche). After mixing with Laemmli's buffer, samples were subjected to SDS-PAGE and Western blotting. For immunodetection, the following antibodies were used: anti-ACE2 (E-11): sc-390851 (Santa Cruz Biotechnology, Inc, Dallas, USA), anti- $\alpha 7$ -nAChR NBP1-52375 (Novus Biological, Cambridge UK), anti- β -actin catalog number: A3853

proteico BCA (Pierce). Dopo, i campioni lisati sono stati miscelati con Laemmli buffer, e sono stati sottoposti a SDS-PAGE, *Western blotting* e immuno-detenzione mediante ibridazione con i seguenti anticorpi: anti-ACE2 (E-11): (sc-390851 Santa Cruz Biotechnology, Inc, Dallas, USA), anti- $\alpha 7$ -nAChR (Novus Biological, Cambridge UK), anti- β -actina (Sigma-Aldrich). Rilevazione delle proteine note tramite anticorpi secondari anti-Mouse o anti-Rabbit marcati con perossidasi di rafano (Pierce). L'analisi densitometrica ha quantificato i livelli relativi di espressione proteica ed è stata eseguita dopo acquisizioni con Amersham Image Quant800 (EG Healthcare), con il software ImageQuant TL.

Analisi di p53, fosfo-p53, IL-6 e TNF- α

Il kit ELISA *sandwich multi-target* dell'apoptosi PathScan® (tecnologia di segnalazione cellulare) è stato utilizzato per rilevare p53 e fosfo-

p53, gli esperimenti sono stati condotti secondo protocollo del produttore. Anti-IL-6 umana (Kit Elisa ab46027) e anti-TNF- α umana (Kit Elisa ab181421) acquistati da Abcam (Biotech, Scienze della vita, Cambridge, Regno Unito), esperimenti condotti secondo protocollo del produttore.

Migrazione cellulare

Test di migrazione cellulare a 24 pozzetti (CytoSelect® 8 μ m, formato fluorometrico) ottenuto da Cell Biolabs [numero di catalogo CBA-101-C (San Diego, USA)], esperimenti condotti secondo protocollo del produttore.

Senescenza cellulare

Kit per test di senescenza cellulare a 96 pozzetti (attività SA- β -Gal, formato fluorometrico) ottenuto da Cell Biolabs [numero di catalogo CBA-231 (San Diego, USA)] esperimenti condotti secondo protocollo del produttore.

(Sigma-Aldrich Italia). Horseradish peroxidase-labeled anti-mouse or anti-rabbit secondary antibodies catalog: 711-035-152 (Jackson, Cambridge, UK) and an enhanced chemiluminescence kit (Western blot detection reagent, GE Healthcare UK Limited) were used for the detection of recognized proteins. Densitometric analysis for quantification of the relative level of protein expression was performed using Amersham Image Quant800 (EG Healthcare) with software ImageQuant TL.

Evaluation of p53, IL-6 and TNF- α PathScan® apoptosis multi-target sandwich ELISA kit (Cell signaling technology) was used to detect p53 and phospho-p53 (pP53) and experiments were performed according to the manufacture's protocol. Human IL-6 Elisa Kit ab46027 and Human TNF- α Elisa Kit ab181421 were purchased by

Abcam (Biotech, Life sciences, Cambridge, UK) and experiments were performed according to the manufacture's protocol.

Cell Migration

CytoSelect® 24-Well Cell Migration Assay (8 μ m, Fluorometric format) was obtained by Cell Biolabs [catalog number CBA-101-C (San Diego, USA)] and experiments were performed according to the manufacture's protocol.

Cellular Senescence

96-Well Cellular Senescence Assay Kit (SA- β -gal Activity, Fluorometric Format) was obtained by Cell Biolabs [catalog number CBA-231 (San Diego, USA)] and experiments were performed according to the manufacture's protocol.

Statistical Analysis

Data were managed and analyzed using GraphPad Prism 8.1® (Graph-

Analisi statistica

Dati gestiti e analizzati utilizzando GraphPad Prism 8.1 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA); test t utilizzato per valutare la significatività statistica. Dati descritti come media \pm DS (deviazione standard). Tutti gli esperimenti erano eseguiti almeno in doppio in triplicato.

Considerato un valore $p > 0,05$ non statisticamente significativo.

Risultati

La concentrazione di nicotina utilizzata in tutti gli esperimenti è 1×10^{-7} M, considerato che la concentrazione media del picco ematico di nicotina dopo aver fumato una sigaretta è $3,1 \times 10^{-7}$ M (si veda **Box 1**). Tutti gli esperimenti in vitro sono stati condotti con questa concentrazione di nicotina che mima l'esposizione umana.

In Box 1 sono riportate la terminologia e le spiegazioni per compren-

Pad Software Inc., La Jolla, CA, USA); t test was used to evaluate statistical significance. Data were described as mean \pm SD (standard deviation). All experiments were performed at least twice in triplicate. A p-value $>$ of 0.05 was considered as statistically not significant (NS).

Results

The nicotine concentration used in all experiments is 1×10^{-7} M, since the average human blood peak of nicotine, after having smoking one cigarette, is 3.1×10^{-7} M (see **Box 1**). Thus, all *in vitro* experiments were performed at nicotine concentration that mimics human exposure. Box 1 reports terminologies and explanations to understand the significance of all the experiments.

Box 1 Terminologia e chiarimenti.

Box 1 Terminology and Explanation.

A549 ATCC® CCL-185®	<p>La linea di cellule tumorali A549, derivata da un carcinoma a cellule alveolari umane, è propagata in vitro (più di 1.000 generazioni di cellule). Queste cellule hanno un cariotipo umano e sembrano derivate da una singola cellula madre. Le cellule con 64 (22%), 65 e 67 conteggi di cromosomi si sono verificate anche a frequenze relativamente alte. La maggior parte delle cellule aveva due cromosomi X e due Y. Tutte le cellule A549 esaminate al microscopio elettronico a livello di passaggio sia precoce che tardivo contengono corpi di inclusione citoplasmatica multilamellare tipici di quelli che si trovano nelle cellule epiteliali alveolari di tipo II del polmone. Questa linea fu iniziata nel 1972 da Giard e coll. attraverso la coltura espianata di tessuto carcinomatoso polmonare da un maschio caucasico di 58 anni [19].</p>	<p>The A549 tumor-cell line, initiated from a human alveolar cell carcinoma, has been continuously propagated in vitro for more than 3 years (more than 1,000 cell generations). These cells have a human karyotype and appear to have been derived from a single parent cell. Cells with 64 (22%), 65, and 67 chromosome counts also occurred at relatively high frequencies. Most cells had two X and two Y chromosomes. All A549 cells examined by electron microscopy at both early and late passage levels contain multilamellar cytoplasmic inclusion bodies typical of those found in type II alveolar epithelial cells of the lung. This line was initiated in 1972 by Giard et al. through explant culture of lung carcinomatous tissue from a 58-year-old Caucasian male [19].</p>
Sito allosterico Allosteric site	<p>È un sito di legame sulla superficie di un enzima diverso dal sito attivo. Mediante inibizione non competitiva, il legame dell'inibitore a un sito allosterico inibisce l'attività dell'enzima. In un enzima allosterico, il legame di una molecola regolatrice con il sito allosterico modifica la forma complessiva dell'enzima, consentendo al substrato di legarsi al sito attivo o impedendo il legame del substrato.</p>	<p>A binding site on the surface of an enzyme other than the active site. In noncompetitive inhibition, binding of the inhibitor to an allosteric site inhibits the activity of the enzyme. In an allosteric enzyme, the binding of a regulatory molecule to the allosteric site changes the overall shape of the enzyme, either enabling the substrate to bind to the active site or preventing the binding of the substrate.</p>
ATCC	<p>American Type Culture Collection (ATCC) è un'organizzazione no-profit fondata nel 1925. È l'organizzazione globale principale di risorse e di materiali biologici la cui missione si concentra sull'acquisizione, autenticazione, produzione, conservazione, sviluppo e distribuzione di microrganismi di riferimento standard, linee cellulari e altri materiali.</p>	<p>American Type Culture Collection (ATCC) is a no-profit organization established in 1925 is the premier global biological materials resource and standards organization whose mission focuses on the acquisition, authentication, production, preservation, development, and distribution of standard reference microorganisms, cell lines, and other materials.</p>
Colture cellulari Cell culture	<p>Rappresentano modelli di crescita di cellule da animale o essere umano o pianta in un ambiente artificiale e controllato. Le cellule vengono rimosse direttamente dall'organismo e disaggregate prima della coltivazione o da una linea cellulare o un ceppo cellulare precedentemente stabilito. Le condizioni di crescita in coltura dipendono dal tipo cellulare; tuttavia, ogni coltura deve essere seminata in una piastra adatta in cui viene versato un substrato o mezzo che fornisce i nutrienti (come aminoacidi, carboidrati, vitamine, minerali), fattori di crescita o ormoni essenziali per la coltura delle cellule. Anche i gas (O₂, CO₂), l'ambiente fisico-chimico (pH, pressione osmotica, temperatura) svolgono un ruolo importante per regolare la corretta crescita cellulare in un ambiente artificiale. È un importante strumento coerente e riproducibile in biologia molecolare e cellulare. Aiuta a studiare l'omeostasi cellulare normale, la biochimica cellulare, il metabolismo, la mutagenesi, le malattie e gli effetti composti. È un sistema modello per malattie e screening di farmaci.</p>	<p>Cell culture is the growth of cells from an animal or human or plant in an artificial, controlled environment. Cells are removed either from the organism directly and disaggregated before cultivation or from a cell line or cell strain that has previously been established. Certain culture conditions depend on the cell type; however, each culture must consist of a suitable vessel with a substrate or medium that supplies the nutrients (such as amino acids, carbohydrates, vitamins, minerals), growth factors or essential hormones for culturing cells. Gases (O₂, CO₂), physicochemical environment (pH, osmotic pressure, temperature) also play an important role to regulate the proper cell growth in an artificial environment. Is a major consistent and reproducible tool in molecular and cellular biology. Helps to study normal cell homeostasis, cell biochemistry, metabolism, mutagenesis, diseases, and compound effects. Is a model system for diseases and drug screening.</p>

Migrazione cellulare <i>Cell migration</i>	È il movimento diretto di una singola cellula o di un gruppo di cellule in risposta a segnali chimici e/o meccanici. È un processo cellulare fondamentale che si verifica per tutta la vita, a partire dallo sviluppo embrionale fino alla morte, e talvolta può contribuire agli stati patogeni nella malattia. Negli organismi adulti, la migrazione cellulare avviene durante processi cellulari vitali come il rinnovamento e la riparazione dei tessuti, in cui le cellule vecchie o danneggiate vengono sostituite dalla migrazione di cellule di nuova formazione dagli strati di tessuto sottostanti. Tali eventi sono essenziali per mantenere l'integrità dei tessuti e l'omeostasi. La migrazione cellulare svolge anche un ruolo nel mediare le risposte immunitarie durante le infezioni, in cui le cellule fagocitiche come i neutrofili che circolano nel flusso sanguigno migrano verso i tessuti infetti e distruggono i patogeni invasori.	Cell migration is the directed movement of a single cell or a group of cells in response to chemical and/or mechanical signals. It is a fundamental cellular process that occurs throughout life, starting during embryonic development and continuing until death, and at times it can contribute to pathogenic states in disease. In adult organisms, cell migration occurs during vital cellular processes such as tissue renewal and repair, wherein old or damaged cells are replaced by the migration of newly formed cells from the underlying tissue layers. Such events are essential to maintain tissue integrity and homeostasis. Cell migration also plays a role in mediating immune responses during infections, in which phagocytic cells such as neutrophils circulating in the bloodstream migrate to the infected tissues and destroy the invading pathogens.
Senescenza cellulare <i>Cellular senescence</i>	La senescenza cellulare è un processo in cui le cellule smettono di dividersi e sperimentano alterazioni fenotipiche uniche (cioè cambiamenti della cromatina e del secretoma, attivazione di geni oncosoppressori). Hayflick e Moorhead hanno usato il termine "senescenza" per designare il fenomeno dell'arresto irreversibile della crescita cellulare di cellule umane normali dopo diversi passaggi seriali in coltura [20]. La senescenza cellulare fisiologica comprende: soppressione tumorale, sviluppo embrionale, rimarginazione delle ferite, riparazione dei tessuti e invecchiamento. Le cellule senescenti mostrano un aumento delle dimensioni delle cellule, espressione associata alla senescenza dell'attività della β -galattosidasi e alterati pattern genici di espressione.	Cellular senescence is a process in which cells stop to divide and experiencing unique phenotypic alterations (i.e., chromatin and secretome changes, tumor-suppressor activation) Hayflick and Moorhead used the term "senescence" to designate the phenomenon of irreversible cell growth arrest of human normal cells after serial passaging in culture [20]. Actually, the physiological cellular senescence includes: tumor suppression, embryonic development, wound healing, tissue repair, and ageing. Senescent cells display increase of cell size, senescence-associated expression of β -galactosidase activity, and altered patterns of gene expression.
HeLa ATCC® CCL-2®	È una linea cellulare immortale considerata la linea cellulare umana più antica e più comunemente usata. La linea derivava da cellule tumorali della cervice dell'utero prelevate l'8 febbraio 1951 da Henrietta Lacks, afroamericana di 31 anni e madre di cinque figli, morta di cancro il 4 ottobre 1951. Sono aneuploidi al 100% con un numero cromosomico modale = 82; intervallo da 70 a 164.	HeLa is an immortal cell line considered the oldest and most commonly used human cell line. The line was derived from cervical cancer cells taken on February 8, 1951, from Henrietta Lacks, a 31-year-old African-American mother of five children, who die of cancer on October 4, 1951. HeLa are 100% aneuploidy with a modal chromosome number = 82; range = 70 to 164.
Cellule dell'epitelio bronchiale umano <i>Human bronchial epithelial cells</i>	"HBEpC" furono ottenute da Cell Applications Inc. (www.cellapplications.com/product no. 502K-05a). Caratterizzazione: morfologia coerente con l'origine epiteliale e positiva per il marcatore di cellule epiteliali citocheratina 18.	Human Bronchial Epithelial Cells "HBEpC" were obtained from Cell Applications Inc. (www.cellapplications.com/product no. 502K-05a). Characterization: Morphology consistent with epithelial origin, and positive for epithelial cell marker cytokeratin 18.
RAW 264.7	Cellule simili a monociti/macrofagi, originate da una linea cellulare derivata da topo BALB/c infettata con il virus della leucemia di Abelson.	Monocyte/macrophage-like cells, a cell line derived from infected with Abelson's leukemia virus.
Recettore nicotinico <i>Nicotinic receptor</i>	nAChR appartiene alla super-famiglia dei recettori del canale ionico Cys-loop costituiti da nove subunità α (da $\alpha 2$ a $\alpha 10$) e tre subunità β (da $\beta 2$ a $\beta 4$) attivate dal ligando fisiologico ACh o dal ligando non fisiologico nicotina. Sono necessarie almeno due subunità α in ciascun pentamero nAChR per legare il ligando poiché il sito di legame è localizzato all'interno di una scanalatura tra i domini extracellulari formati da una subunità α e una subunità adiacente. La nicotina si lega con elevata affinità a $\alpha 4\beta 2$ -nAChR con un $K_i = 1$ nM inducendo uno stato desensibilizzato che a sua volta riduce l'attività funzionale di $\alpha 4\beta 2$ -nAChR [21] e con bassa affinità si lega al recettore $\alpha 7$ con $K_i = 1600$ nM [22].	nAChR pertain to the super-family of Cys-loop ion channel receptors consisting of nine α (from $\alpha 2$ to $\alpha 10$) and three β subunits (from $\beta 2$ to $\beta 4$) activated by the physiological ligand ACh or by the non-physiological ligand nicotine. At least two α subunits are needed in each nAChR pentamer to bind the ligand since the binding site is localized inside a groove between the extracellular domains formed by an α subunit and an adjacent subunit. Nicotine binds with high affinity to the $\alpha 4\beta 2$ -nAChR with a $K_i = 1$ nM inducing a desensitized state that in turn reduces functional activity of the $\alpha 4\beta 2$ -nAChR [21], and with low affinity binding to the $\alpha 7$ receptor with $K_i = 1600$ nM [22].

Siti ortosterici <i>Orthosteric sites</i>	I siti ortosterici sulle proteine sono formati tipicamente da siti interagenti non contigui nello spazio tridimensionale in cui l'interazione di legame composto di un ligando biologico è mediata da interazioni sinergiche multiple dei suoi gruppi funzionali costituenti. Attraverso queste interazioni multiple, i ligandi stabilizzano sia il sito di legame del ligando sia la struttura secondaria locale.	Orthosteric sites on proteins are formed typically from noncontiguous interacting sites in three-dimensional space where the composite binding interaction of a biological ligand is mediated by multiple synergistic interactions of its constituent functional groups. Through these multiple interactions, ligands stabilize both the ligand binding site and the local secondary structure.
Poly (I:C)	L'acido polinosinico-policitidico, poly (I:C), è un analogo sintetico dell'RNA a doppio filamento (dsRNA), un modello molecolare associato a infezione virale. Il poly (I:C) è strutturalmente simile al dsRNA, presente in alcuni virus, ed è quindi comunemente usato per modellare le azioni del dsRNA extracellulare. Poly (I:C) imita l'infezione virale e induce risposte immunitarie antivirali promuovendo la produzione di interferone di tipo I e citochine infiammatorie come TNF e IL6.	Polyinosinic-polycytidylic acid, poly (I:C), is a synthetic analog of double-stranded RNA (dsRNA), a molecular pattern associated with viral infection. Poly (I:C) is structurally similar to dsRNA, present in some viruses, and is therefore commonly used to model the actions of extracellular dsRNA. Poly (I:C) mimics viral infection and induces antiviral immune responses by promoting the production of both Type I Interferon and inflammatory cytokines such as TNF and IL6.
Citochine pro-infiammatorie <i>Proinflammatory cytokines</i>	Le citochine pro-infiammatorie sono prodotte prevalentemente dai macrofagi attivati e sono coinvolte nella sovra-regolazione delle reazioni infiammatorie. Interleuchine IL-1 β , IL-6 e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) sono le tipiche citochine pro-infiammatorie. La produzione di citochine pro-infiammatorie è un prerequisito per iniziare il processo antinfettivo, la loro produzione è aumentata durante una grave infiammazione e può contribuire a conseguenze deleterie. La capacità di IL-1 e TNF- α di indurre mediatori infiammatori contribuisce alle loro proprietà pro-infiammatorie. L'eccessiva produzione cronica di citochine infiammatorie contribuisce a malattie infiammatorie, che sono state collegate a diverse malattie, come l'aterosclerosi e il cancro. Anche la disregolazione è stata collegata alla depressione e ad altre malattie neurologiche. Un equilibrio tra citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie è necessario mantenere lo stato di salute.	Proinflammatory cytokines are produced predominantly by activated macrophages and are involved in the up-regulation of inflammatory reactions. Interleukins IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) are the typical proinflammatory cytokines. The production of pro-inflammatory cytokines is a prerequisite for initiating the anti-infectious process, whereas their exacerbated production during severe inflammation may contribute to deleterious consequences. The capacity of IL-1 and TNF- α to induce inflammatory mediators contributes to their pro-inflammatory properties. Excessive chronic production of inflammatory cytokines contributes to inflammatory diseases, that have been linked to different diseases, such as atherosclerosis and cancer. Dysregulation has also been linked to depression and other neurological diseases. A balance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is necessary to maintain health.
Senescenza associata alla β-galattosidasi <i>Senescence-associated β-galactosidase (SA-β-gal)</i>	L'attività β -galattosidasi associata a senescenza (β -SA-gal), rilevabile a pH 6.0, consente l'identificazione di cellule senescenti in coltura. Il dosaggio di β -SA-gal è utile per esaminare se condizioni diverse, per esempio stress o droghe, possano indurre o inibire l'induzione della senescenza cellulare [23].	Senescence-associated β -galactosidase (β -SA-gal) activity, detectable at pH 6.0, permits the identification of senescent cells in culture and mammalian tissues. The β -SA-gal assay is useful to examine whether different conditions i.e., stress or drugs may induce or inhibit the induction of senescent cells [23].
si-mRNA-α7-HBEpC	Il silenziamento genico è la regolazione dell'espressione genica in una cellula per prevenire l'espressione di un certo gene. HBEpC al 4° passaggio, nella fase di crescita, sono state piastrate ad una densità di 1×10^6 cell/mL e incubati a 37° C fino al 60-80% di confluenza. α 7-nAChR siRNA (0,1 μ g) sono stati diluiti in 100 μ l di siRNA. Per esaminare il silenziamento dell'espressione della proteina del recettore è stata utilizzata la tecnica del <i>Western blot</i> in diversi punti temporali dopo la trasfezione. Il clone che non esprimeva α 7-nAChR è stato usato negli esperimenti successivi.	Gene silencing is the regulation of gene expression in a cell to prevent the expression of a certain gene. HBEpC at 4th passage, in the exponential growth phase, were plated at a density of 1×10^6 cells/mL and incubated at 37°C until 60-80% confluence. α 7-nAChR siRNA (0.1 μ g) were diluted in 100 μ l of siRNA. To look at the silencing of the receptor protein expression Western blot was used at different time points after transfection. The clone that did not express α 7-nAChR was used in the subsequent experiments

<p>Contenuto di nicotina nel fumo Smoking nicotine content</p>	<p>Tabacco di sigaretta (contenente circa 1-2% di nicotina) = 1-2 g / 100 g. Peso corporeo medio (peso corporeo): kg = 68 kg. Pertanto, una sigaretta media eroga all'incirca 10-30 µg kg-1, causando in genere 10-50 ng ml-1 livelli plasmatici di picco. Queste concentrazioni possono essere convertite in molarità dividendo per MW; per esempio, livello ematico in nanogrammi per millilitro diviso per nicotina in nanogrammi per nanomole = nanomole / millilitro o (50 ng ml-1) / (162 ng nmole-1) = 0,309 nmol ml-1 = 0,31 µM. L'aumento medio di nicotina dopo aver fumato una sigaretta nei fumatori senza astinenza durante il giorno di studio è di circa 10,9 ng ml-1 (0,067 µM) [24].</p> <p>Nello sputo indotto a un soggetto immediatamente dopo aver fumato un'intera sigaretta (cioè entro 5 minuti), il livello di nicotina è di 33,6±5,5 µM [25].</p>	<p>Cigarette tobacco (containing approximately 1-2% nicotine) = 1-2 g/100 g. Average human body weight (BWt): kg = 68 kg. Therefore, an average cigarette delivers roughly 10-30 µg kg-1, typically resulting in 10-50 ng ml-1 peak plasma levels. These concentrations can be converted to molarity by dividing by MW; e.g., blood level in nanogram per milliliter divided by nicotine in nanograms per nanomole = nanomole/milliliter or (50 ng ml-1) / (162 ng nmole-1) = 0.309 nmol ml-1=0.31 µM. The mean nicotine boost after smoking a cigarette in smokers without smoking abstinence on the study day is approximately 10.9 ng ml-1 (0.067 µM) [24].</p> <p>In an induced sputum obtained by a subject immediately (i.e., within 5 min) after he/she smoked one full cigarette, the level of nicotine is 33.6±5.5 µM [25].</p>
<p>Western blotting</p>	<p><i>Western blot</i> (o <i>immunoblot</i>, o <i>western blotting</i>) è una tecnica analitica ampiamente utilizzata per rilevare proteine specifiche in un campione di omogenato di tessuto o estratto cellulare. In breve, il campione viene sottoposto a denaturazione proteica, seguito da elettroforesi su gel. Viene creato un anticorpo sintetico o di origine animale (noto come anticorpo primario) che riconosce e si lega a una specifica proteina bersaglio. La membrana per elettroforesi viene lavata in una soluzione contenente l'anticorpo primario, prima di lavare via l'anticorpo in eccesso. Viene aggiunto un anticorpo secondario che riconosce e si lega all'anticorpo primario. L'anticorpo secondario viene visualizzato attraverso vari metodi come colorazione, immunofluorescenza e radioattività, consentendo il rilevamento indiretto della specifica proteina bersaglio. Per rendere le proteine accessibili al rilevamento da anticorpi, vengono spostate dall'interno del gel su una membrana di nitrocellulosa (NC) o polivinilidene difluoruro (PVDF). Il metodo più comunemente usato per trasferire le proteine si chiama <i>electroblotting</i>. L'<i>electroblotting</i> utilizza una corrente elettrica per trascinare le proteine caricate negativamente dal gel verso l'anodo caricato positivamente e nella membrana PVDF o NC. Le proteine si muovono dall'interno del gel sulla membrana mantenendo l'organizzazione all'interno del gel. Un vecchio metodo di trasferimento prevede di posizionare una membrana sopra il gel e una pila di carte da filtro sopra di essa. L'intera pila viene inserita in una soluzione tampone che sposta la carta per azione capillare, portando con sé le proteine. In pratica questo metodo non è comunemente usato a causa del lungo tempo di procedura.</p> <p>Come risultato di entrambi i processi di trasferimento, le proteine vengono esposte su un sottile strato di membrana per essere rilevate. Entrambe le varietà di membrana sono scelte per le loro proprietà non specifiche di legame alle proteine (cioè lega tutte le proteine allo stesso modo). Il legame con le proteine si basa sulle interazioni idrofobiche e sulle interazioni cariche tra la membrana e la proteina. Le membrane di nitrocellulosa sono più economiche del PVDF, ma sono molto più fragili e non possono resistere a test ripetuti.</p>	<p>The western blot (or immunoblot, or western blotting) is a widely used analytical technique to detect specific proteins in a sample of tissue homogenate or cellular extract. In brief, the sample undergoes protein denaturation, followed by gel electrophoresis. A synthetic or animal-derived antibody (known as the primary antibody) is created that recognizes and binds to a specific target protein. The electrophoresis membrane is washed in a solution containing the primary antibody, before excess antibody is washed off. A secondary antibody is added which recognizes and binds to the primary antibody. The secondary antibody is visualized through various methods such as staining, immunofluorescence, and radioactivity, allowing indirect detection of the specific target protein. To make the proteins accessible to antibody detection, they are moved from within the gel onto a membrane made of nitrocellulose (NC) or polyvinylidene difluoride (PVDF). The most commonly used method for transferring the proteins is called electroblotting. Electroblotting uses an electric current to pull the negatively charged proteins from the gel towards the positively charged anode, and into the PVDF or NC membrane. The proteins move from within the gel into the membrane while maintaining the organization they had within the gel. An older method of transfer involves placing a membrane on top of the gel, and a stack of filter papers on top of that. The entire stack is placed in a buffer solution which moves up the paper by capillary action, bringing the proteins with it. In practice this method is not commonly used due to the lengthy procedure time.</p> <p>As a result of either transfer process, the proteins are exposed on a thin membrane layer for detection. Both varieties of membrane are chosen for their non-specific protein binding properties (i.e., binds all proteins equally well). Protein binding is based upon hydrophobic interactions, as well as charged interactions between the membrane and protein. Nitrocellulose membranes are cheaper than PVDF, but are far more fragile and cannot withstand repeated proings.</p>

dere il significato di tutti gli esperimenti.

In accordo con i dati in letteratura [26-33], gli esperimenti da noi svolti hanno indicato che in cellule HBEpC, A549 e HeLa i livelli di $\alpha 7$ -nAChR sono espressi differenzialmente in particolare HBEpC > A549 > HeLa. La stimolazione con nicotina a 1×10^{-7} M per 1 ora o per 16 passaggi (esposizione continua, un passaggio ogni 48 ore) ha determinato un aumento della quantità di $\alpha 7$ -nAChR in entrambe le linee cellulari polmonari ($p < 0,001$), mentre non abbiamo osservato una variazione nelle cellule HeLa (si veda **Tabella 1**). La quantità di ACE2, espressa sia in A549 che in HBEpC, ma non nelle cellule HeLa, aumenta in modo significativo ($p < 0,001$) dopo il trattamento con nicotina sia nelle cellule A549 che nelle HBEpC e non nelle cellule HeLa. La nicotina 1×10^{-7} M nell'HBEpC o in si-RNA- $\alpha 7$ -HBEpC non induce effetto citotossico cellulare,

ma aumenta in modo significativo la proliferazione cellulare solo di cellule HBEpC ($p = 0,0043$; Tabella 1). La nicotina riduce la concentrazione di p53 e di fosfo-p53 ($p = 0,0388$; Tabella 1). Le HBEpC sono cellule "normali" (cioè derivanti dall'epitelio superficiale dei bronchi umani) e di conseguenza hanno una durata limitata in coltura cellulare *in vitro*. Il compimento della senescenza è correlato all'aumentata attività della β -galattosidasi associata alla senescenza (SA- β -Gal) [34]. In condizioni normali HBEpC *in vitro* smettono di crescere e dividersi, mentre le HBEpC trattate con nicotina mantengono la capacità di dividersi e crescere. Nell'esecuzione della senescenza in accordo con i dati della crescita cellulare, i livelli di SA- β -Gal iniziano ad aumentare all'ottavo passaggio ed è massimo al 24° passaggio ($p < 0,001$; Tabella 1), in modo tempo dipendente. In presenza di nicotina i livelli di SA- β -Gal iniziano ad aumentare al 16°

passaggio, in modo inferiore rispetto alle cellule non trattate ($p < 0,001$), e al 24° la sua quantità è inferiore del 28,56% rispetto alle cellule non trattate ($p < 0,001$; Tabella 1).

Le cellule HBEpC mostrano capacità di migrare, se pur in misura inferiore rispetto alle cellule HeLa (cellule neoplastiche). Le HBEpC se esposte a nicotina per 24 ore nel mezzo di crescita aumentano significativamente la loro capacità di migrazione (+ 74,6%; $p < 0,001$). L'effetto è strettamente dipendente da $\alpha 7$ -nAChR, poiché si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC hanno perso la capacità di migrare (Tabella 1).

Per studiare gli effetti della nicotina sul rilascio di citochine, l'infiammazione è stata indotta dal poly (I:C), ne consegue che la nicotina riduce la quantità di IL-6 e TNF- α ($p < 0,001$). Nessuna riduzione di entrambe le due citochine è stata osservata in si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC o in presenza di α -BTX (Tabella 1).

In agreement with literature data [26-33] our experiments show that HBEpC, A549 and HeLa cells express $\alpha 7$ -nAChR in the following order HBEpC > A549 > HeLa. Nicotine at 1×10^{-7} M for 1 h or for 16 passages (continuous exposure, one passage every 48h) increases the protein levels of $\alpha 7$ -nAChR in both the two lung cells ($p < 0.001$), but no in the HeLa cells (see **Table 1**). ACE2 amount, expressed both in A549 and HBEpC but no in HeLa cells, increases significantly ($p < 0.001$) after nicotine treatment both in A549 and HBEpC cells and no in HeLa cells.

Nicotine 1×10^{-7} M in the HBEpC or in si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC does not induce cellular cytotoxic effect but significantly increases cell proliferation of only wild type cells ($p = 0.0043$; Table 1).

Nicotine treatment in HBEpC decreases the amount of p53 and

phospho-p53 proteins ($p = 0.0388$; Table 1).

HBEpC are unaffected cells (i.e., derive from the surface epithelium of normal human bronchi) consequently are characterized by a finite lifetime in cell culture. The execution of senescence is correlated with the increased activity of the SA- β -Gal [34]. In HBEpC SA- β -Gal level starts to increase at the 8th passage and is maximum at 24th passage, in a time dependent manner ($p < 0.001$; Table 1). In the presence of nicotine, SA- β -Gal level starts to increase at the 16th passage, although in a lesser way than in untreated cells ($p < 0.001$), and at 24th passage its amount is only 28.56% lesser than in untreated cells ($p < 0.001$; Table 1).

HBEpC have the ability to migrate, although in a lesser way than neoplastic cells. Nicotine exposure for 24h in complete Bronchial/Tracheal

Epithelial Cell Growth Medium significantly ($p < 0.001$) increases their migration ability (+74.6%). The effect is strictly dependent on $\alpha 7$ -nAChR, since si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC are not able to migrate (Table 1).

To investigate the effects of nicotine on cytokines release, inflammation was induced by poly (I:C). Nicotine decreases the amount of IL-6 or TNF- α induced by poly (I:C) ($p < 0.001$). No reduction of both two cytokines is observed in si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC or in the presence of α -BTX (Table 1).

Discussion

Nicotine enhances the expression of $\alpha 7$ -nAChR in the following order: HBEpC > A549 but no in HeLa cells. These data are in agreement with previous ones that found the expression and the nicotine up-regulation of $\alpha 7$ -nAChR in non-neuronal epithelial cells and in cancer cells

Discussione

La nicotina aumenta l'espressione di $\alpha 7$ -nAChR nel seguente ordine: HBEpC > A549, ma non nelle cellule HeLa. Questi dati sono in accordo con quelli precedenti in cui è stata osservata l'espressione e la sovra-regolazione di $\alpha 7$ -nAChR da parte della nicotina in cellule epiteliali non neuronali e in cellule tumorali [26-33]. La sovra-regolazione causata dalla nicotina di $\alpha 7$ -nAChR è correlata positivamente all'aumen-

tata espressione di ACE2, l'unico recettore per SARS-CoV-2 riconosciuto [10,18]. Le cellule HeLa, che non esprimono ACE2, non sono infettate da SARS-CoV-2 [18], a sostegno dell'idea che ACE2 sia il principale "recettore" di SARS-CoV-2. Pertanto, è possibile speculare che maggiore è il numero di ACE2 (dopo il trattamento con nicotina) e più particelle virali di SARS-CoV-2 possano entrare nelle cellule.

Numerosi studi suggeriscono che ACE2 è sotto-regolato nell'invec-

chiamento [35]. Qui, segnaliamo che la nicotina riduce la velocità di senescenza in HBEpC suggerendo un meccanismo aggiuntivo mediante il quale i livelli di ACE2 possono aumentare dopo lo stimolo della nicotina. Pertanto, l'aumento di ACE2 è presente anche dopo 16-24 passaggi in presenza di nicotina quando le cellule non trattate sono per lo più morte.

Prove crescenti supportano il concetto che la malattia COVID-19 possa essere considerata una sindrome

Tabella 1 / Table 1

	Linee cellulari / Cell lines			
	HBEpC	A549	HeLa	si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC
$\alpha 7$ -nAChR [A.U.] ¹	1,78 ± 0,70	1,31 ± 0,04	1,105 ± 0,11	0,0
ACE2 [A.U.] ¹	1,61 ± 0,30	1,32 ± 0,31	0,0	0,0
Vitalità cellulare ² Cell viability ²	+11,85%	–	–	+2,6%
Proliferazione cellulare ³ Cell proliferation ³	+125,94%	–	–	-4,12%
Migrazione cellulare Cell migration	+74,42%	–	–	+6,45%
p53 ⁴	-25%	–	–	–
fosfo-p53 ⁴	-43,24%	–	–	–
SA- β -Gal 8 pg ⁵	-33,7%	–	–	–
SA- β -Gal 16 pg ⁵	-55,55%	–	–	–
SA- β -Gal 24 pg ⁵	-28,56%	–	–	–
TNF- α ⁶	-37,3%	–	–	0,0
IL-6 ⁶	-29,3%	–	–	-2,42%

Abbreviazioni = A.U. *arbitrary unit* normalizzati verso actina. Il valore basale è assunto pari a Zero; SA- β -Gal: SA- β -Gal: Senescence-associated β -galactosidase; Pg: passaggio cellulare.

¹ Trattamento con nicotina 1×10^{-7} per 1h. Analizzati tramite *western blotting*.

² L'effetto di nicotina 1×10^{-7} osservato trattando le cellule HBEpC e si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC per 1h.

³ La proliferazione cellulare è stata osservata esponendo HBEpC e si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC a nicotina per 96h.

⁴ Trattamento con nicotina 1×10^{-7} per 1h. Analizzati tramite TEST ELISA.

⁵ Trattamento continuo con nicotina 1×10^{-7} e analisi dopo 16 passaggi. Analizzati tramite TEST ELISA.

⁶ Trattamento delle cellule HBEpC e si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC con nicotina 1×10^{-7} data 10 min prima del trattamento con poly (I:C) 20 μ g/ml. Analizzati tramite TEST ELISA.

Abbreviations = A.U. *arbitrary unit* normalized to actin. The baseline value is assumed to be zero; SA- β -Gal: Senescence-associated β -galactosidase; Pg: cell passage.

¹ Nicotine treatment 1×10^{-7} for 1h. Analyzed by western blotting.

² Nicotine effect 1×10^{-7} observed by treating HBEpC e si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC cells for 1h.

³ Cell proliferation was observed exposing HBEpC and si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC to nicotine for 96h.

⁴ Treatment with nicotine 1×10^{-7} for 1h. Analyzed by TEST ELISA.

⁵ Treatment continuous with nicotine 1×10^{-7} and analyzed after 16 passage. Analyzed by TEST ELISA.

⁶ Cell Treatent HBEpC and si-mRNA- $\alpha 7$ -HBEpC with nicotina 1×10^{-7} every 10 min before of treatment with poly (I:C) 20 μ g/ml. Analyzed by TEST ELISA.

da citochine caratterizzata da una sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie precoci come TNF- α , IL-6 e IL-1 β la cosiddetta "tempesta di citochine" [36-38]. I dati di letteratura riportano che la nicotina riduce il rilascio di TNF- α e IL-6 dopo stimolazione cellulare con LPS [37,40] o con poly (I:C) nelle cellule tumorali del topo [41]. Abbiamo indotto la produzione di citochine, per la prima volta in cellule umane non affette, cioè HBEpC, utilizzando poly (I:C). La nicotina riduce la quantità di TNF- α e IL-6 in queste cellule. Quando α 7-nAChR viene silenziato o inibito da α -BTX, la sotto-regolazione delle due citochine non viene osservata suggerendo un coinvolgimento specifico di α 7-nAChR. Comunque la nicotina riduce solo parzialmente l'ammontare di TNF- α (-37,33%) e di IL-6 (-29,3%). Questi dati suggeriscono che la riduzione delle citochine per mezzo della nicotina non è così forte e pone la questione del suo uso nel

controllare al "tempesta di citochine".

L'esistenza di un meccanismo neurale che inibisce il rilascio di citochine pro-infiammatorie chiamato "via anti-infiammatoria colinergica" è ora ben accettata [42,43]. La via antinfiammatoria colinergica richiede l'attività del nervo vago (sistema parasimpatico) e α 7-nAChR. La via antinfiammatoria colinergica protegge il corpo durante l'infezione e il danno tissutale, indebolendo il rilascio di citochine infiammatorie. Questo sistema funziona anche nei polmoni e diversi studi su modelli murini mostrano che l'attivazione di α 7-nAChR da parte dei suoi agonisti (ACh o nicotina) attenua il danno polmonare, mentre la vagotomia e il deficit di α 7-nAChR peggiorano il danno polmonare acuto [44]. La nicotina può modulare la gravità della malattia COVID-19 attraverso questo percorso, inibendo l'iperinfiammazione. Sebbene prendere di mira la "tempesta di citochine"

nei pazienti COVID-19 sia un approccio attraente, l'uso della nicotina pone serie domande da risolvere prima del suo utilizzo in terapia. In questo contesto è importante ricordare che la nicotina induce neoangiogenesi, a basse concentrazioni ($< 10^{-8}$ M) che inducono proliferazione, e ad alte concentrazioni ($> 10^{-6}$ M) induce citotossicità [26]. A sua volta questa proprietà della nicotina può essere importante non solo nella neo-angiogenesi tumorale, ma anche nell'aterogenesi e nella disfunzione vascolare. Dati recenti ottenuti dall'esame *post mortem* di pazienti COVID-19 indicano, come patologia primaria, il danno alveolare diffuso, con virus localizzato negli pneumociti e nell'epitelio tracheale, ma anche micro-trombi [45] associati a evidenze che riportano uno scenario più complesso in COVID-19, compreso un coinvolgimento vascolare e un ampio spettro di patologie associate [46]. È importante sottolineare che la presen-

[26-33]. The nicotine up-regulation of α 7-nAChR is positively correlated with the increased expression of ACE2, the only recognized receptor of SARS-CoV-2 [10,18]. HeLa cells, that do not express ACE2, are not infected by SARS-CoV-2 [18], supporting the notion that ACE2 is the principal "receptor" of SARS-CoV-2. Thus, it is possible to speculate that more ACE2 are present (i.e., after nicotine treatment) and more virus particles of SARS-CoV-2 may enter inside the cells.

Numerous studies suggest that ACE2 is downregulated in aging [35]. Here, we report that nicotine decreases the senescence speed in HBEpC suggesting an additional mechanism by which ACE2 levels may increase after nicotine stimulus. Thus, ACE2 increase is also present after 16-24 passages in the presence of nicotine when the non-treated cells are mostly dead.

Increasing evidences support the concept that COVID-19 disease may be considered a cytokine syndrome characterized by an overproduction of early pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-6, and IL-1 β the so called "cytokine storm" [36-38]. Literature data report that nicotine reduces the release of TNF- α and IL-6 after cell stimulation with LPS [39,40] or with poly (I:C) in mouse cancer cells [41]. We induced cytokines production, for the first time in human uninfected cells, i.e., HBEpC, using poly (I:C). Nicotine reduces the amount of TNF- α and IL-6 in these cells. When α 7-nAChR is silenced or inhibited by α -BTX the down-regulation of the two cytokines is not observed suggesting a specific involvement of α 7-nAChR. However, nicotine reduces only partially the amount of TNF- α (-37,33%) and IL-6 (-29,3%). These data suggest that

the reduction of cytokines by nicotine is not very strong and raise the question of its use to control the "cytokine storm".

The existence of a neural mechanism inhibiting pro-inflammatory cytokine release called "cholinergic anti-inflammatory pathway" is now well accepted [42,43]. The cholinergic anti-inflammatory pathway requires the *vagus* nerve activity (parasympathetic system) and α 7-nAChR. The cholinergic anti-inflammatory pathway protects the body during infection and tissue injury weakening the release of inflammatory cytokines. This system is working also in the lungs and different studies in mouse model show that activation of α 7-nAChR by its agonists (ACh or nicotine) attenuates lung injury, whereas vagotomy and deficiency of α 7-nAChR worsen acute lung injury [44]. Nicotine may modulate COVID-19 disease severity

za di trombi piastrine-fibrina nei piccoli vasi arteriosi, compatibile con la coagulopatia, sembra essere comune nei pazienti con COVID-19 [47]. Inoltre, i polmoni dei pazienti con COVID-19 mostrano caratteristiche vascolari distintive e l'analisi istologica dei vasi polmonari mostra trombosi diffusa con micro-angiopatia, micro-trombi capillari alveolari e una quantità di nuovi vasi, formati, prevalentemente, attraverso un meccanismo di angiogenesi intussusceptive (un nuovo vaso sanguigno viene creato dividendo in due un vaso sanguigno esistente) [48]. La nicotina è in grado di aumentare l'angiogenesi [26] così come le coagulopatie (la nicotina altera le proprietà di formazione di coaguli della trombina sul fibrinogeno [49]) suggerendo che la sua somministrazione può aumentare la gravità di queste patologie nei pazienti COVID-19. È incomprendibile il motivo per cui diversi Stati compreso quello italiano, abbiano scoraggiato l'uso del-

la pratica dell'autopsia nei decessi COVID-19 [50]. Il mondo e l'Italia hanno vissuto l'incredibile situazione di avere, purtroppo, migliaia di morti ma un numero bassissimo di autopsie.

Conclusioni

Alla luce di tutti i dati qui presentati gli effetti della nicotina appaiono dannosi rispetto all'infezione e alla progressione del COVID-19. I risultati ottenuti dall'esame *post mortem* supportano fortemente un ruolo negativo della nicotina (neo-angiogenesi, coagulopatie). Pertanto, se la nicotina appare come uno *Ianus* bifronte la faccia negativa è così forte da non raccomandarne l'uso nella prevenzione (assolutamente no) o nel trattamento del COVID-19 (Figura 1). Infine, i nostri dati preliminari dimostrano che cellule A549 trattate con nicotina hanno un effetto citopatico di gran lunga superiore alle cellule non trattate dopo

infezione con SARS-CoV-2 [51].

La nicotina oggi viene chiamata in soccorso nell'infezione COVID-19, analogamente a quanto avveniva nell'antica Roma quando, in tempo di guerra, si tenevano aperte entrambe le porte del tempio di *Ianus Geminus* affinché il dio potesse entrare in soccorso dell'esercito romano. Tuttavia, è altresì auspicabile che le porte del tempio rimangano ben chiuse come accadde durante il regno dell'Imperatore *Gaius Iulius Caesar Octavianus Augustus* (16 gennaio 27 a.C., 19 agosto 14 d.C.). A tal proposito riportiamo quanto segue: "*Secondo la leggenda, il primo tempio dedicato a Ianus Geminus, voluto dal re Numa Pompilio, era un passaggio coperto ad arco, chiuso da porte sui due lati, come rappresentato su monete coniate da Nerone nel 66 d.C. All'interno, vi era la statua del dio bifronte. Queste porte restavano chiuse in tempo di pace e aperte in tempo*

through this pathway, inhibiting hyperinflammation. Although, targeting "cytokines storm" in COVID-19 patients is an attractive approach, the use of nicotine poses serious questions to be solved before its use in therapy. In this context is important to remind that nicotine induces neo-angiogenesis, with low concentrations ($<10^{-8}$ M) inducing proliferation, and at high concentrations ($>10^{-6}$ M) cytotoxicity [26]. In turn this property of nicotine may be important not only in tumor neo-angiogenesis, but in atherogenesis and vascular dysfunction. Recent data obtained by *post-mortem* examination of COVID-19 patients indicate, as primary pathology, diffuse alveolar damage, with virus located in the pneumocytes and tracheal epithelium but also microthrombi [45] joined by findings that report a more complex scenario in COVID-19, including a vascular

involvement and a wide spectrum of associated pathologies [46]. Importantly, the presence of platelet-fibrin thrombi in small arterial vessels, consistent with coagulopathy, appears to be common in patients with COVID-19 [47]. Moreover, the lungs from patients with Covid-19 show distinctive vascular features, and the histologic analysis of pulmonary vessels shows widespread thrombosis with microangiopathy, alveolar capillary micro-thrombi and an amount of new vessel, formed, predominantly, through a mechanism of intussusceptive angiogenesis (a new blood vessel is created by splitting of an existing blood vessel in two) [48]. Nicotine is able to increase the angiogenesis [26] as well as the coagulopathies (nicotine alters the clot-forming properties of thrombin on fibrinogen [49]) suggesting that its administration may increase the

severity of these pathologies in COVID-19 patients.

It is incomprehensible why different governments, including Italian Government, discouraged the use of autopsy practice in COVID-19 deaths [50]. The world and Italy experienced the incredible situation of having, unfortunately, thousands of deaths but a very low number of autopsies.

Conclusions

On the light of all the data presented here the effects of nicotine appear detrimental versus COVID-19 infection and progression. The findings obtained by the *post-mortem* examination strongly support a negative role of nicotine (neo-angiogenesis, coagulopathies). Thus, if nicotine appears as *Ianus* with two faces the negative is strongly enough to not recommend its use in the prevention (absolutely not)

di guerra, per permettere al dio di accorrere in aiuto dei soldati romani". Inoltre, Virgilio racconta nell'Eneide I, 294-296: "Dirae ferro et compagibus artis claudentur Belli portae/Furor impius intus saeva sedens super arma" [con duri chiavistelli di ferro saranno chiuse le porte della Guerra/l'empio Furore all'interno, seduto sulle armi crudeli].

[Tabaccologia 2020; 4:9-23]

Leonardo Lupacchini

Dipartimento di Scienze neurologiche e riabilitative, Unità di Neurobiologia Molecolare e Cellulare, IRCCS San Raffaele

Carlo Tomino

Direzione Scientifica, IRCCS San Raffaele

Patrizia Russo

Unità di Epidemiologia Clinica e Molecolare, IRCCS San Raffaele Pisana

Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della Vita, Università San Raffaele, Roma

Corresponding author:

Carlo Tomino

Direzione Scientifica,
IRCCS San Raffaele Pisana
via di Val Cannuta, 247
I-00166 Roma, Italia

✉ carlo.tomino@sanraffaele.it

► **Disclosure:** gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.

► **Fondi:** questa ricerca è sostenuta dai fondi del Ministero della Sanità ("Ricerca Corrente" a PR) 2020, Roma, Italia.

► **Ringraziamenti:** un ringraziamento speciale va alla dottoressa Giulia Prinzi, Dipartimento di Salute Mentale, ASL3, Roma, per il prezioso aiuto che ci ha offerto.

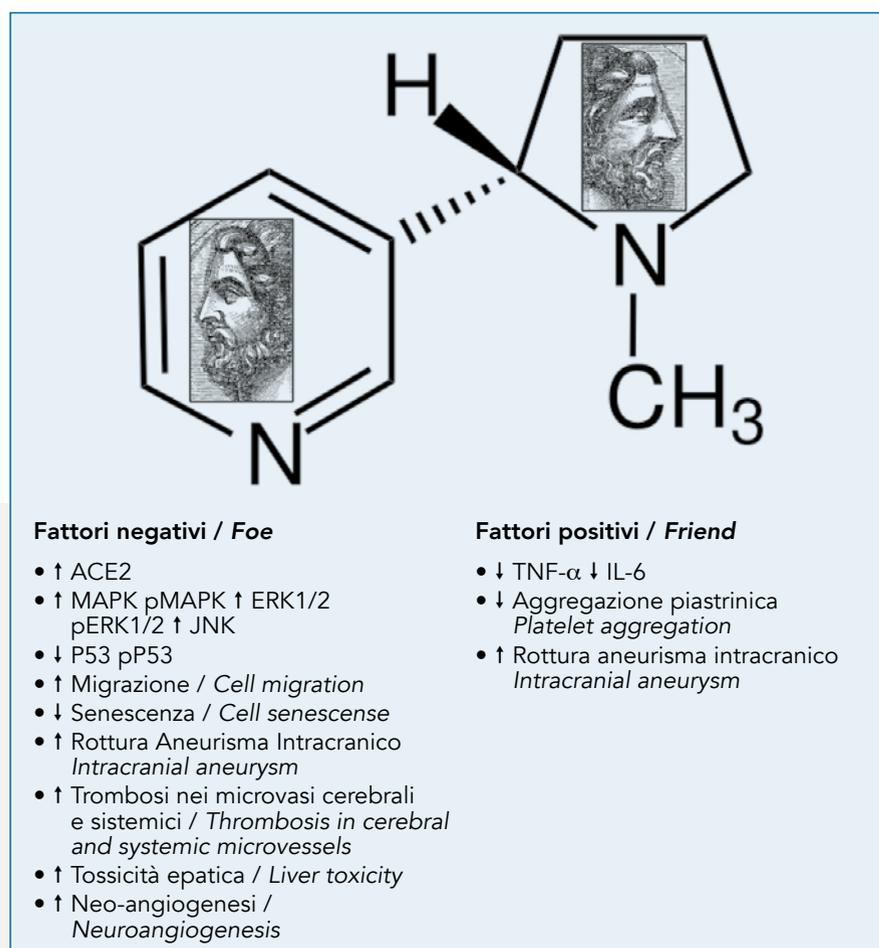


Figura 1 Ianus: i due volti della nicotina.

Figure 1 Ianus: Two-faces of nicotine.

or in the treatment of COVID-19 (Figure 1).

We have preliminary data showing that nicotine enhances SARS-CoV-2 cytopathic effect in human lung adenocarcinoma A549 cells [51].

Nicotine today is called to the rescue in the COVID-19 infection, similarly, when, in ancient Rome in

wartime, both doors of the temple of Ianus Geminus were kept open in order for the god to come to the rescue of the army Roman. However, it is also desired that the doors of the temple remain tightly closed as it happened during the reign of Emperor Gaius Iulius Caesar Oc-

tavianus Augustus (January 16th 27 BC, August 19th 14 AD). In this regard, we report the following: "According to legend, the first temple dedicated to Ianus Geminus, commissioned by King Numa Pompilius, the second of the seven kings of Rome, was covered by an archway, closed by doors on both sides, as represented on silvers coined by Nero in 66 AD. Inside, there was the statue of the two-faced god. These doors remained closed in time of peace and open in time of war, to allow the god to come to the aid of the Roman soldiers". Moreover, Virgil recounts in Aeneid I, 294-296: "Dirae ferro et compagibus artis claudentur Belli portae/Furor impius intus saeva sedens super arma..." [The dreadful gates whence issueth war, shall with close-jointed steel be barred impregnably; and prisoned there the heaven-offending Fury, throned on swords].

Bibliografia

1. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res* 2020;ntaa059.
2. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med* 2020;9:841.
3. Cai G, Bosse Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1557-9.
4. Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *Eur Respir J* 2020; 55:2001261.
5. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* 2020;112:102463.
6. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J* 2020;287:3651-5.
7. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? *Eur Respir J* 2020;55:2001116.
8. Leung JM, Sin DD. Smoking, ACE-2, and COVID-19: ongoing controversies. *Eur Respir J* 2020;56:2001759.
9. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760-73.
10. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 2020;39:e105114.
11. Cheng Q, Zhou L, Zhou J, Wan H, Li Q, Feng Y. ACE2 overexpression inhibits acquired platinum resistance-induced tumor angiogenesis in NSCLC. *Oncol Rep* 2016;36:1403-10.
12. Yen YT, Liao F, Hsiao CH, Kao CL, Chen YC, Wu-Hsieh BA. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro. *J Virol* 2006;80:2684-93.
13. Zheng Y, Shang J, Yang Y, Liu C, Wan Y, Geng Q, et al. Lysosomal proteases are a determinant of coronavirus tropism. *J Virol* 2018;92:e01504-18.
14. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265-9.
15. Paleari L, Cesario A, Fini M, Russo P. α 7-Nicotinic receptor antagonists at the beginning of a clinical era for NSCLC and Mesothelioma? *Drug Discovery Today* 2009;14:822-36.
16. Nastrucci C, Russo P. α 7 nAChR in airway respiratory epithelial cells. *Curr Drug Targets* 2012;13:666-70.
17. Wang YY, Liu Y, Ni XY, Bai ZH, Chen QY, Zhang Y, et al. Nicotine promotes cell proliferation and induces resistance to cisplatin by α 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated activation in Raw264.7 and E14 cells. *Oncol Rep* 2014; 31:1480-8.
18. Lupacchini L, Tomino C, Russo P. Infezione da COVID-19: il doppio volto di Ianus della Nicotina: approcci molecolari e cellulari. *Tabaccologia* 2020;3:31-9.
19. Giard DJ, Aaronson SA, Parks WP. In vitro cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 1973;51:1417-23.
20. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621.
21. Dvoskin LP, Smith AM, Wooters TE, Zhang Z, Crooks PA, Bardo MT. Nicotinic receptor-based therapeutics and candidates for smoking cessation. *Biochem Pharmacol* 2009;78:732-43.
22. Daly JW. Nicotinic Agonists, Antagonists, and Modulators From Natural Sources. *Cell Mol Neurobiol* 2005;25:513-52.
23. Debacq-Chainiaux F, Erusalimsky JD, Campisi J, Toussaint O. Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA-beta-gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture and in vivo. *Nat Protoc* 2009;4:1798-806.
24. Matta SG, Balfour DJ, Benowitz NL, Boyd RT, Buccafusco JJ, Caggiula AR. Guidelines on nicotine dose selection for in vivo research. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;190:269-319.
25. Clunes LA, Bridges A, Alexis N, Tarran R. In vivo versus in vitro airway surface liquid nicotine levels
26. Cardinale A, Nastrucci C, Cesario A, Russo P. Nicotine: specific role in angiogenesis, proliferation and apoptosis. *Crit Rev Toxicol* 2012;42:68-89.
27. Zoli M, Pucci S, Vilella A, Gotti C. Neuronal and Extran neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:338-349.
28. Conti-Fine BM, Navaneetham D, Lei S, Maus AD. Neuronal nicotinic receptors in non-neuronal cells: new mediators of tobacco toxicity? *Eur J Pharmacol* 2000;393:279-94.
29. Paleari L, Grozio A, Cesario A, Russo P. The cholinergic system and cancer. *Semin Cancer Biol* 2008;18:211-7.
30. Liu Y, Qian J, Sun Z, Zhangsun D, Luo S. Cervical cancer correlates with the differential expression of nicotinic acetylcholine receptors and reveals therapeutic targets. *Mar Drugs* 2019;17:256.
31. Maouche K, Medjber K, Zahm JM, Delavoie F, Terryn C, Coraux C, et al. Contribution of α 7 nicotinic receptor to airway epithelium dysfunction under nicotine exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4099-104.
32. Maouche K, Polette M, Jolly T, Medjber K, Cloez-Tayarani I, Changeux JP, et al. α 7 nicotinic acetylcholine receptor regulates airway epithelium differentiation by controlling basal cell proliferation. *Am J Pathol* 2009;175:1868-82.
33. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol* 2008;154:1558-71.
34. Lim IK, Won Hong K, Kwak IH, Yoon G, Park SC. Cytoplasmic retention of p-Erk1/2 and nuclear accumulation of actin proteins during cellular senescence in human diploid fibroblasts. *Mech Ageing Dev* 2020;119:113-30.
35. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019;1865:1802-9.
36. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med* 2020;8:e46-7.

- 37.** Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- 38.** Vaninov N, In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol* 2020;20:1.
- 39.** Li Q, Zhou XD, Kolosov VP, Perelman JM. Nicotine reduces TNF-alpha expression through a $\alpha 7nAChR/MyD88/NF-kB$ pathway in HBE16 airway epithelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2011;27:605-12.
- 40.** Wittebole X, Hahm S, Coyle SM, Kumar A, Calvano SE, Lowry SF. Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clin Exp Immunol* 2007;147:28-34.
- 41.** Cui WY, Zhao S, Polanowska-Grabowska R, Wang J, Wie J, Dash B, et al. Identification and characterization of poly(I:C)-induced molecular responses attenuated by nicotine in mouse macrophages. *Mol Pharmacol* 2013;83:61-72.
- 42.** Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-62.
- 43.** Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. *Nat Neurosci* 2017;20:156-66.
- 44.** Yamada M, Ichinose M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities. *Curr Opin Pharmacol* 2018;40:18-25.
- 45.** Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 2020;396: 320-32.
- 46.** Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Online ahead of print. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020;477: 359-72.
- 47.** Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Online ahead of print. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20: 1135-40.
- 48.** Ackermann M, Verleden SE, Kuehne IM, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
- 49.** Singh JM, Singh MD. Alkaloids of tobacco and blood coagulation: effect of nicotine on thrombin and fibrinogen. *Clin Toxicol* 1975;8:43-52.
- 50.** Italian Ministry of Health. Emergency indications related to the COVID-19 epidemic concerning the funeral sector, cemetery, and cremation. Circular of general direction of health prevention n. 15280, 02/05/2020.
- 51.** Russo P. Expert view smoking, nicotine and COVID-19 myths and facts. What is the evidence. *European Respiratory Society (ERS) International Congress 2020, Vienna 7-9 September 2020.*

UNA MANO PER UNA GRANDE CAUSA

Dona alla SITAB il tuo



Un piccolo aiuto per una grande causa

Codice Fiscale SITAB: 96403700584



Come Società Italiana di Tabaccologia, con il nostro organo ufficiale, *Tabaccologia/Tobaccology*, lavoriamo da oltre 20 anni con un obiettivo preciso: fornire aggiornamento scientifico in un campo dove l'aggiornamento non c'era prima. Abbiamo arricchito il panorama scientifico italiano con studi originali, documentazione, informazioni e discussioni sulla patologia dominante del nostro tempo, la dipendenza da tabacco. Lavorando per il bene comune, senza nulla pretendere. Questa è la nostra mission. Ora tocca anche a te dare una mano. L'attribuzione del 5 per mille attraverso una firma non ti costerà nulla, e darà più ossigeno ai polmoni degli italiani.

Fumo di tabacco e cure palliative nelle patologie polmonari

Tobacco Smoking and Palliative Care in Pulmonary Diseases

Antonella Serafini, Paola Martucci, Salvatore Cardellicchio, Rosastella Principe, Alessandro Zanforlin

Riassunto

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), il tumore polmonare, l'asma e la tubercolosi polmonare sono malattie comuni causate o peggiorate dal fumo di tabacco. L'integrazione tra cure palliative precoci e trattamento farmacologico e non, ovvero la *simultaneous care*, consiste nel prendersi cura contemporaneamente del paziente, inteso come persona con bisogno di salute, e della famiglia in collaborazione con gli specialisti di cure palliative e il Medico di Medicina Generale (MMG), dalla diagnosi e durante tutto il decorso della malattia. I pazienti affetti da malattie respiratorie hanno un bisogno maggiore e più forte di smettere di fumare, quindi i sanitari devono promuovere la disassuefazione tabagica motivandoli e fornendo un trattamento finalizzato e integrato nella gestione della patologia, con riferimento a precise linee guida. La motivazione è fondamentale poiché la cessazione tabagica è un intervento sotto la decisione diretta del paziente e deve essere iniziata e condotta con empatia, evitando scetticismi e dubbi perché il fumatore-paziente può assumere un atteggiamento nichilista. L'approccio alla dipendenza tabagica deve costituire parte integrante del processo di cure. In questa prospettiva, viene configurato un approccio palliativo precoce in cui è presente un'identificazione dei bisogni psicologici della persona a cui è stata diagnosticata una malattia cronica (neoplastica e non) e allo stesso tempo è promossa non solo la consapevolezza della malattia ma anche quella relativa al fumo di tabacco come fattore interferente nei processi di cura. È ora riconosciuto che la nicotina interferisce nelle chemioterapie inibendo l'apoptosi indotta da cisplatino, gemcitabina e taxolo, usati per trattare il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), dimezza l'efficacia dell'erlotinib, può indurre proliferazione cellulare e angiogenesi. Farmaci quali pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab che mirano a bloccare il ligando PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1) mostrano una minore efficacia durante il trattamento se persiste l'abitudine al fumo di tabacco. Inoltre, la nicotina interferisce anche nella radioterapia. Gli idrocarburi aromatici prodotti dalla combustione del tabacco interagiscono con il citocromo P450 e sono quindi in grado di alterare l'azione di molti farmaci (teofillina, warfarin, propranololo, clopidogrel, clozapina e olanzapina). Un'adeguata formazione sulla interferenza del fumo di tabacco nei processi di cura deve pertanto essere parte integrante della presa in carico precoce del paziente in *simultaneous care*.

Parole chiave: Cure palliative precoci, farmaci, interferenza fumo di tabacco.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer, asthma and pulmonary tuberculosis are common diseases caused or worsened by tobacco smoke. The integration between early palliative care and pharmacological treatment and nonpharmacological, or Simultaneous Care, consists in taking care of the patient, looked at as a person in need of health, and of his/her family in collaboration with palliative care specialists and general practitioner (GP), from the diagnosis throughout the course of the disease. Patients with respiratory diseases have a greater and stronger need to stop smoking, so healthcare professionals must promote smoking cessation by motivating them and providing targeted and integrated treatment in the management of the pathology, referring to precise Guidelines. Motivation is fundamental because smoking cessation is an intervention that needs the commitment of the patient and must be started and conducted with empathy, avoiding skepticism and doubts because the smoker-patient can take a nihilistic attitude. The approach to smoking addiction must be an integral part of the treatment process. In this perspective an early

palliative approach targets an identification of the psychological needs of the person who has been diagnosed with a chronic disease (neoplastic and non-neoplastic). At the same time also the awareness that tobacco smoke is an interfering factor in the treatment processes is targeted. It is now recognized that nicotine interferes in chemotherapies because it inhibits cisplatin, gemcitabine and taxol-induced apoptosis, which are used to treat non-small cell lung cancer (NSCLC)]. Moreover, it halves the half-life of erlotinib and can induce cell proliferation and angiogenesis. Drugs such as pembrolizumab, nivolumab or atezolizumab that block the ligand PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1), show less effectiveness during the treatment if the habit of tobacco smoke persists. In addition, nicotine also interferes with radiotherapy. The aromatic hydrocarbons produced by tobacco combustion interact with cytochrome P450 and are therefore able to alter the pharmacological action of many drugs (theophylline, warfarin, propranolol, clopidogrel, clozapine and olanzapine). Adequate training on tobacco smoke interference in treatment processes must therefore be an integral part of the patient's early care in Simultaneous Care.

Keywords: Early palliative care, drugs, tobacco smoke interference.

Introduzione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), il tumore polmonare, l'asma bronchiale e la tubercolosi polmonare sono malattie comuni causate o peggiorate dal fumo di tabacco [1]. Il ruolo importante che riveste il consumo di tabacco in queste malattie comporta una doverosa attenzione al tabagismo nel radicale cambiamento culturale cui stiamo assistendo in merito al concetto di cure palliative nel contesto delle patologie croniche, ovvero la *simultaneous care*: prendersi cura contemporaneamente del paziente, inteso come persona con bisogno di salute, e della famiglia in collaborazione con gli specialisti di cure palliative e il Medico di Medicina Generale (MMG), dalla diagnosi e durante tutto il decorso della malattia. I pazienti affetti da malattie respiratorie hanno un bisogno maggiore e più forte di smettere di fumare, quindi i sanitari devono promuovere la disassuefazione tabagica in tutti i fumatori, motivandoli e fornendo un trattamento finalizzato e integrato nella gestione della patologia. Le terapie devono includere il trattamento farmacologico (cioè la terapia sostitutiva della nicotina, il bupropione o la vareniclina) combinato con il supporto comportamentale. I sanitari dovrebbero ricevere una formazione che permetta loro di avere la conoscenza, gli atteggiamenti e le competenze necessarie per eseguire questi interventi o per fare riferimento a uno specialista competente [2]. Se il futuro della medicina è sempre

più legato alla tecnologia, altrettanto è considerata essenziale una adeguata consapevolezza di malattia da parte del paziente e del suo nucleo familiare per meglio aderire al processo di cure. In questo percorso l'attenzione al tabagismo è fondamentale sia per un *input* positivo trasmesso al paziente sia per una reale efficacia delle cure stesse. Nonostante il numero crescente di studi controllati randomizzati che suggeriscono trattamenti intensivi di cessazione del fumo in persone con malattie polmonari, molti pazienti non ricevono consigli specifici sui benefici o sui trattamenti intensivi dedicati e pertanto continuano a fumare [3]. La presa in carico palliativa secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità deve costituire un approccio patrimonio di tutti i sanitari, dal MMG agli specialisti d'organo: tutti devono esprimere una *basic palliative care* [4]. La declinazione del *simultaneous care* pertanto comprende anche il trattamento del tabagismo, in considerazione dell'impatto sulla salute respiratoria da parte del fumo di tabacco e sulla sua interferenza nei processi di cura. L'integrazione delle cure palliative precoci nel processo gestionale delle malattie respiratorie croniche è oggetto di sempre maggiore attenzione ma non è ancora uniformata: la motivazione principale è data dal fatto che le malattie non neoplastiche (BPCO, fibrosi polmonare, asma bronchiale) non sono ancora considerate patologie serie, invalidanti e potenzialmente fatali [5].

Dipendenza tabagica all'atto della diagnosi di malattia respiratoria cronica

Molti pazienti all'atto della diagnosi di malattia respiratoria cronica (MCR) sono tabagisti e una certa percentuale lo rimane nonostante la malattia. Un report del 2011 negli U.S.A. sottolineava dati di prevalenza dell'abitudine tabagica pari al 19%: la frequenza di pazienti fumatori attivi al momento della diagnosi era riferita tra il 46 e il 75%, mentre la frequenza di fumatori attivi dopo la diagnosi era tra il 14 e il 58% [6]. Questi dati confermano che mentre la maggior parte dei fumatori è concorde sulla cessazione tabagica, pochissimi sono quelli che smetteranno senza alcun trattamento e soltanto il 14-49% raggiungerà l'astinenza a sei mesi di trattamento [7]. Pur non potendo avvalersi dei benefici a lungo termine che la disassuefazione tabagica comporta in tali patologie è mandatorio affrontare il tema del tabagismo in un paziente affetto da malattia respiratoria cronica evolutiva, in considerazione dell'interferenza del fumo di tabacco nel processo di cure. Il paziente fumatore affetto da neoplasia, per esempio, deve essere consapevole che l'uso di tabacco nei pazienti oncologici diminuisce l'efficacia del trattamento e la sopravvivenza perché la nicotina e i suoi metaboliti possono promuovere la crescita del tumore attraverso una maggiore proliferazione, angiogenesi, migrazione, invasione e

piteliale e stimolazione dei cicli autocrini associati alla crescita tumorale [8]. L'approccio alla dipendenza tabagica deve pertanto costituire parte integrante del processo di cure: in questa ottica si configura la presa in carico palliativa in cui vi è una identificazione precoce dei bisogni psicologici della persona che ha ricevuto la diagnosi di malattia cronica (neoplastica e non) e contemporaneamente è promossa la consapevolezza di malattia attraverso adeguata informazione sui sintomi, sul trattamento e sull'interferenza che il fumo di tabacco comporta sul processo di cure. L'informazione deve avvenire attraverso una comunicazione autorevole, senza perplessità sul processo di disassuefazione né da parte dei sanitari né da parte di famiglia e amici. La cessazione tabagica è un intervento sotto la diretta decisione del paziente e di fronte a scetticismo da parte di chi lo circonda, il paziente fumatore può assumere un atteggiamento nichilista [9].

Interferenze del fumo di tabacco nei processi di cura

Il fumo di tabacco contiene almeno 7.000 sostanze inalabili, tra cui idrocarburi aromatici policiclici, nicotina, monossido di carbonio e metalli pesanti, considerati potenti induttori enzimatici con una notevole influenza sull'efficacia e la tollerabilità di molti farmaci attraverso complesse interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche [10]. La nicotina può, inoltre, interferire nei processi di cura della malattia tumorale, sia diminuendo gli effetti antiproliferativi e pro-apoptotici esercitati dai chemioterapici su diverse linee cellulari neoplastiche sia aumentando la sopravvivenza delle cellule tumorali in corso di radioterapia [11]. La nicotina inibisce l'apoptosi indotta da cisplatino [12], gemcitabina e taxolo, usati per trattare il tumore polmonare non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC), riduce l'emivita mediana di erlotinib [13] e può indurre proliferazione cellulare e angiogenesi [14]. Le cellule tumorali

esprimono differenti siti recettoriali e negli ultimi anni sono stati introdotti nuovi farmaci con la finalità di svolgere attività immunitaria bloccando tali siti. Tra questi anche pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab, rivolti a bloccare PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1) risultati particolarmente efficaci nel trattamento del NSCLC. Il fumo di tabacco durante l'immunoterapia può influenzare il risultato del trattamento: è stato documentato un miglior effetto di pembrolizumab tra gli ex fumatori rispetto ai fumatori. La cessazione dell'abitudine al fumo deve essere pertanto incoraggiata prima e durante l'immunoterapia [15]. A causa di una superiore affinità con il recettore, la nicotina può spostare l'acetilcolina dai recettori nicotinici acetilcolinici (nAChRs) espressi sulle cellule tumorali, stimolarli e portare all'attivazione di diversi segnali, come aumento di afflusso di Ca^{2+} e attivazione di calmodulina o varie chinasi (PI3K, Akt, MAPK, PKC); queste azioni si traducono in una diminuzione dell'apoptosi, e un aumento della proliferazione, dell'angiogenesi e della capacità di formare metastasi [12,14-15].

Circa le interferenze farmacologiche dei prodotti di combustione del tabacco merita menzione il notevole aumento di interesse nel mondo scientifico per gli isoenzimi del CYP450 per quanto riguarda il loro ruolo nelle interazioni farmacologiche, nella tossicità dei farmaci e nella formazione di metaboliti cancerogeni. Gli isoenzimi del CYP450 sono localizzati sulle membrane microsomiali del reticolo endoplasmatico liscio, principalmente a livello epatico e/o nei tessuti extraepatici, come il tratto gastrointestinale, reni, polmoni, pelle e sistema nervoso centrale (SNC). Negli ultimi anni sono stati identificati circa 30 CYP, sette dei quali svolgono un ruolo determinante nel metabolismo dei farmaci (CYP-1A2, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -3A4 e -2E1) [16]. Gli idrocarburi aromatici policiclici, prodotti di incompleta combustione del tabacco, sono alcuni dei principali carcinogeni polmonari presenti nel fumo di tabacco e sono an-

che potenti induttori degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), particolarmente del CYP1A1 e del CYP1A2. Il citocromo CYP1A2 o 1A2, uno dei membri della famiglia dei citocromi P-450, è un enzima del fegato altamente polimorfo ed è responsabile del metabolismo di circa il 5-10% dei farmaci attualmente in uso clinico. Proprio perché molti farmaci sono metabolizzati dal CYP1A2, il loro metabolismo può essere condizionato nei fumatori, con conseguente riduzione clinicamente significativa dell'effetto farmacologico: se un paziente inizia a fumare e sta assumendo un farmaco metabolizzato dal CYP1A2, potrebbe essere necessario aumentare la dose [17]. I composti nel fumo di tabacco inducono pertanto attivazione del citocromo P450 (CYP) responsabile del metabolismo di molti farmaci alterando il loro metabolismo [18]. Nel contesto del trattamento, la persistenza del tabagismo può influenzare la corretta determinazione della dose terapeutica iniziale di molti farmaci. Per i farmaci con un ristretto profilo terapeutico e con curva dose-risposta ripida si può verificare sia un sovradosaggio sia un'incapacità di mantenere l'efficacia terapeutica. L'effetto più significativo pare essere correlato con gli idrocarburi policiclici aromatici presenti nel fumo di tabacco, che sono responsabili dell'induzione accelerata di enzimi chiave come CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1 metabolizzanti i farmaci erlotinib, gemcitabina e taxani, con conseguente maggiore clearance del farmaco e minore tossicità. Il dosaggio dovrebbe essere diminuito immediatamente al momento in cui si smette di fumare. È stata proposta una riduzione giornaliera del dosaggio di circa il 10% fino al quarto giorno dopo aver smesso di fumare associata a un monitoraggio dell'effetto terapeutico del farmaco [19]. Tra i farmaci metabolizzati dal citocromo CYP1A2 ricordiamo la teofilina, il warfarin, il propanololo, il clopidogrel, la clozapina e l'olanzapina [17]. In particolare, nei pazienti con BPCO o asma bronchiale il fumo di sigaretta riduce la risposta

terapeutica della teofillina, riducendone l'emivita del 58-100% e aumentandone la *clearance* totale del 63% a causa di un'alta metabolizzazione da parte del CYP1A2, e dei corticosteroidi inalati a causa di una ridotta sensibilizzazione dei recettori bronchiali. Inoltre, l'interazione tra le particelle micronizzate di beclometasone e le particelle del fumo di tabacco porterebbe alla formazione di particelle di dimensioni maggiori, in funzione della temperatura, carica elettrica e forma delle particelle, favorendo un'anomala distribuzione del farmaco, a discapito dell'efficacia della terapia stessa [20]. Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica le linee guida per la fornitura e l'uso in condizioni di sicurezza di apparecchiature per ossigenoterapia evidenziano come i possibili incidenti gravi causati dall'uso di ossigeno medicinale in ambiente domestico in pazienti in ossigenoterapia domiciliare siano causati dai pazienti fumatori [21]. Inoltre, l'aumento della carbossiemoglobina nel sangue dei tabagisti con conseguente ipossiemia [22] nei pazienti fumatori in ossigenoterapia domiciliare può comportare maggior consumo e maggiori costi. Non ultimo gli effetti sulla malattia tumorale sono aspetti importanti nella valutazione dei possibili effetti a lungo termine derivanti da altre modalità di somministrazione della nicotina, come le sigarette elettroniche e i prodotti per la terapia sostitutiva della nicotina, che hanno entrambi un potenziale uso per tutta la vita [11]. Il fumo di tabacco può essere inoltre responsabile di reazioni avverse in pazienti fumatori affetti da neoplasia e in terapia radiante: sono infatti segnalate gravi reazioni cutanee acute in donne sottoposte a radioterapia adiuvante (RT) per carcinoma mammario [23] per cui la cessazione tabagica è indicata come prioritaria (**Tabella 1**). Il confronto tra gli esiti clinici di un trattamento radiante per tumore testa e collo in un gruppo di pazienti tabagisti confrontato con gli esiti clinici in un gruppo di pazienti ex fumatori e che avevano interrotto la dipendenza tabagica prima della

Tabella 1 Interferenza del fumo di tabacco nei processi di cura.

Farmaco	Azione
Cisplatino, gemcitabina, etaxolo	Inibiscono l'apoptosi cellulare
Erlotinib	Dimezza l'emivita del farmaco per aumentata metabolizzazione nel fegato dai citocromi epatici, soprattutto dal CYP3A4 e in misura minore dal CYP1A2
Pembrolizumab nivolumab atezolizumab	Interferiscono nel bloccare il ligando PD-1/PD-ligando1 (PD-1/PD-L1)
Steroidi	Ridotta sensibilizzazione dei recettori bronchiali, formazione di particelle di dimensioni maggiori
Teofillina	Riduce l'emivita del farmaco per aumentata induzione dell'enzima CYP1A2
Warfarin, propanololo	Aumentano <i>clearance</i> del farmaco
Clopidogrel	Induce l'isoforma favorendo la conversione di clopidogrel nel metabolita attivo in particolare da CYP1A2 e CYP2B6
Clozapina, olanzapina	Aumentano il metabolismo per induzione dell'enzima CYP1A2
RADIOTERAPIA	Gravi reazioni cutanee acute in donne sottoposte a radioterapia adiuvante (RT) per carcinoma mammario
OSSIGENOTERAPIA	Possibilità di combustione, aumento COHb, aumentato consumo

radioterapia (in un *follow-up* medio di 49 mesi) ha dimostrato che i fumatori attivi hanno avuto una sopravvivenza globale a 5 anni significativamente inferiore (23% vs 55%), minor controllo locoregionale della malattia (58% vs 69%) e minor sopravvivenza libera da malattia (42% vs 65%) rispetto agli ex fumatori che avevano interrotto la terapia prima della radioterapia ($p < 0,05$ in tutti i casi). Sono in programma ulteriori studi che analizzino le ragioni biologiche e molecolari alla base di queste differenze [24].

Conclusioni

La diagnosi di tabagismo e il supporto per la cessazione e la prevenzione della recidiva devono basarsi su raccomandazioni e linee guida [25-27] e costituire parte integrante di un programma di cure delle cronicità respiratorie tutte, neoplastiche e non, in un'ottica sempre

più attuale di *simultaneous care*. In una relazione empatica operatore sanitario-paziente, quest'ultimo deve pertanto essere adeguatamente informato sulla possibilità che il fumo di tabacco modifichi l'attività e di conseguenza l'effetto curativo dei farmaci assunti o delle procedure terapeutiche non farmacologiche prospettate. Nella presa in carico palliativa la comunicazione e l'informazione costituiscono parte integrante del programma di cura. Il paziente deve essere consapevole che smettere di fumare, o anche astenersi dal farlo durante i trattamenti, può migliorare l'efficacia delle cure e, in caso di neoplasia, ridurre la probabilità di un secondo tumore primario e di recidiva della malattia. Gli sforzi mirati alla cessazione tabagica durante i trattamenti in corso di cronicità respiratorie, neoplastiche e non, costituiscono quindi parte integrante della presa in carico del paziente respiratorio

cronico, contribuendo al miglioramento della sua qualità di vita per riduzione delle riacutizzazioni acute e aumento dell'efficacia del trattamento [28].

[*Tabaccologia 2020; 4:24-29*]

Antonella Serafini

S.C. Pneumologia,
Ospedale Civile, Imperia,
✉ serafini.antonella@vodafone.it

Paola Martucci

U.O.C. di Pneumologia Interventistica,
A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli

Salvatore Cardellicchio

Centro Antifumo, A.O.U. Careggi,
Firenze

Rosastella Principe

Centro per la prevenzione e terapia
del tabagismo, Azienda Ospedaliera
San Camillo Forlanini, Roma

Alessandro Zanforlin

Servizio Pneumologico Aziendale,
Azienda Sanitaria dell'Alto Adige,
Bolzano

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

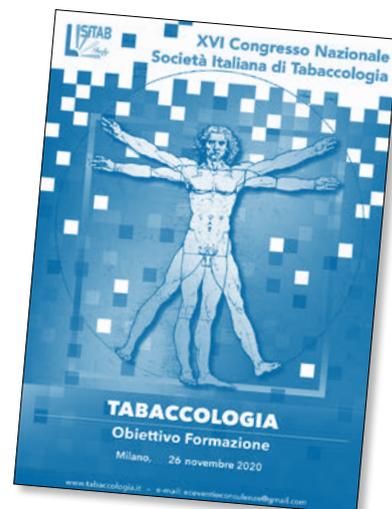
- Jimenez-Ruif CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015; 46:61-79.
- Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390-417.
- Sobus SL, Warren GW. The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells. *Cancer* 2014;120:3617-26
- Gaertner J, Siemens W, Antes G, Meerpohl JJ, Xander C, Schwarzer G, et al. Specialist care palliative services for adults with advanced, incurable illness in hospital, hospice or community settings – protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2015;4:123.
- Iyer AS, Benzo RP, Bakitas MA. Easing the tension between palliative care and intensive care in chronic obstructive pulmonary disease. *J Palliat Care* 2018;33:123-4.
- Kim YJ, Dev R, Reddy A, Hui D, Tanco K, Park M, et al. Association between tobacco use, symptom expression, and alcohol and illicit drug use in advanced cancer patients. *JPSM* 2016;51:762-8.
- Sharma A, Brody AL. In vivo brain imaging of human exposure to nicotine and tobacco. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 192:145-71.
- Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. *J Carcinog* 2013;12:1.
- Danson SJ, Rowland C, Rowe R, Ellis S, Crabtree C, Horsman JM, et al. The relationship between smoking and quality of life in advanced lung cancer patients: a prospective longitudinal study. *Support Care Cancer* 2016;24:1507-16.
- Condoluci A, Mazzara C, Zoccoli A, Pezzuto A, Tonini G. Impact of smoking on lung cancer treatment effectiveness: a review. *Future Oncol* 2016;12:2149-61.
- Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review *Front Oncol* 2015;5:196.
- Zeng F, Cheng LY, Chen G, Zhang YK, Wang YK, Zhou SQ, et al. Nicotine inhibits cisplatin-induced apoptosis in NCI-H446 cells. *Medical Oncology* 2012;29:364-73.
- Jian-Feng L, Eppler SM, Wolf J, Hamilton M, Rakhit A, Bruno R, et al. Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:136-45.
- Dasgupta P, Kinkade R, Joshi B, Decook C, Haura E, Chellappan S. Nicotine inhibits apoptosis induced by chemotherapeutic drugs by up-regulating XIAP and survivin. *Proct Natl Acad Sci USA* 2006;103:6332-7.
- Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. *ESMO Open* 2018;3:e000406.
- Zagà V, Charilaos L. Influence of smoking on medication efficacy. *Future Medicine* 2013. <https://doi.org/10.2217/ebo.12.211>.
- Hodgson G. What are the clinically significant drug interactions with cigarette smoking? 23 March 2020. <https://www.sps.nhs.uk/articles/about-ukmi-medicines-qas/>.
- Kroon LA. Drug interactions and smoking: raising awareness for acute and critical care providers. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2006;18:53-62.
- Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:178-84.
- Zagà V, Charilaos L, Pozzi P, Boffi R. Influence of tobacco smoking on pharmacological medication. *Tabaccologia* 2013; 1:35-47.
- Federchimica, Assogastecnici Gruppo Gas Medicinali. Linee guida per la fornitura e l'uso in condizioni di sicurezza di apparecchiature per ossigenoterapia. Marzo 2006.
- Zagà V, Mura M, Invernizzi G. Monossido di Carbonio e fumo di tabacco. *Tabaccologia* 2007;4:27-33.
- Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast* 2013;22: 634-8.
- Chen AM, Chen LM, Vaughan A, Sreeraman R, Farwell DG, Luu Q, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:414-9.
- European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP). 2018-Guidelines for treating tobacco dependence.
- Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76.
- US Department of Health and Human Services; 2008.
- Hochholzer W, Trenk D, Mega JL, Morath T, Stratz C, Valina CM, et al. Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. *Am Heart J* 2011;162: 518-26.

Atti del XVI Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia

26 novembre 2020 (in streaming)

Report della giornata

Observer



Il XVI Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) si è aperto con i saluti del Presidente SITAB, dr. **Vincenzo Zagà**, che ha ricordato come, causa **emergenza COVID-19**, il Congresso abbia dovuto essere riprogrammato in forma ridotta e in diretta *streaming*. Sono seguiti i saluti del prof. **Giovanni Apolone**, Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, *location* peraltro dove era stato previsto, in tempo pre-COVID, di tenere il Congresso in presenza. Alla moderazione si sono alternati i due co-presidenti del Congresso, il dr. **Roberto Boffi** e il dr. **Biagio Tinghino**, con la "voce narrante" per le domande arrivate via chat e presentate dal dr. **Silvano Gallus**.

Il Presidente SITAB ha ricordato che il momento *clou* del Congresso era la ricorrenza dei 15 anni dall'entrata in vigore della legge anti-fumo, voluta dal professor **Girolamo Sirchia**, che è riuscito, con un solo articolo (art. 51), a proteggere la salute dei non fumatori ribaltando il "principio della libertà di fumo": ora si può fumare solo dove "non si nuoce agli altri", ma ancora molto resta da fare! Come ha poi ribadito la dr.ssa **Daniela Galeone** del Ministero della Salute e dallo stesso Sirchia, la legge necessita di un aggiornamento per l'immissione in commercio delle sigarette elettroniche e dei prodotti a tabacco riscaldato.

La giornata congressuale è iniziata con la dr.ssa **Roberta Pacifici** del

Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità, che ha presentato dati molto attuali relativi alle modifiche dei comportamenti dei fumatori in seguito all'emergenza COVID-19. A seguire la relazione sulle nuove sfide per il controllo del tabacco in Italia della dr.ssa **Daniela Galeone**, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute.

Il Prof. **Sirchia**, come precedentemente accennato, ha destato grande interesse nei partecipanti quando ci ha svelato alcuni retroscena sui tentativi di sabotaggio che la *lobby* del tabacco, dentro e fuori Parlamento cercava di mettere in atto per non far passare la legge, facendogliela poi pagare di lì a qualche mese. Ma la legge per fortuna era ormai legge dello Stato, con la riconoscenza della stragrande maggioranza degli italiani.

Poi è stata la volta del prof. **Silvio Garattini**, direttore dell'Istituto "Mario Negri" di Milano, che ha presentato il progetto **COSMO-IT**, messo in atto dalla SITAB insieme all'Istituto "Mario Negri", all'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) di Firenze, all'Università La Sapienza, all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), all'Istituto Nazionale Tumori di Milano e con il patrocinio dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ha dato l'avvio a un **grande studio multicentrico sul tabagismo e altri fattori di rischio rilevanti per la prognosi**.

Un altro argomento molto attuale, l'esposizione al fumo passivo e alle emissioni della sigaretta elettronica, è stato affrontato dall'ospite di fama internazionale, il dr. **Esteve Fernández Muñoz**, Professore di Epidemiologia e Sanità Pubblica alla facoltà di Medicina dell'Università di Barcellona e Direttore dell'Unità di Tobacco Control dell'Istituto Catalano di Oncologia, che ha guidato il progetto europeo TackSHS (*Tackling secondhand tobacco smoke and e-cigarette emissions*) di cui illustrerà i risultati ottenuti.

La formazione in Tabaccologia è stata la relazione conclusiva del Congresso durante la quale sono stati presentati, oltre ai nuovi aggiornamenti **nella terapia della smoking cessation**, anche la **Scuola italiana di Tabaccologia Medica** dal dr. **Biagio Tinghino**, direttore della stessa e past president SITAB. La Scuola, fiore all'occhiello della SITAB, già partita nel 2019-20, proporrà per il 2021 una serie di interessanti interventi formativi, ECM e gratuiti in FAD e, si spera in presenza, in più Centri sparsi per l'Italia, per assicurare un percorso formativo adeguato alla gestione del paziente fumatore. Le conclusioni sono state affidate al dr. **Roberto Boffi** e alla professoressa **Maria Sofia Cattaruzza**, Vicepresidente e Presidente eletto della SITAB, con l'augurio di rividerci, si spera in presenza, al prossimo Congresso Nazionale SITAB che verosimilmente si terrà a Roma.

Relazioni scientifiche

Il rapporto nazionale sul tabagismo 2020 in Italia

Roberta Pacifici, Luisa Mastrobattista, Ilaria Palmi

Centro nazionale dipendenze e doping, Istituto Superiore di Sanità

I fumatori in Italia

Nel corso degli ultimi 15 anni, la vendita di sigarette sul territorio nazionale è in costante diminuzione: solo nel 2019 è stata registrata una diminuzione del 4,2% rispetto all'anno precedente. I consumatori sembrano essersi rivolti al tabacco trinciato (+5,1% nel 2019) ma anche ai prodotti alternativi alle sigarette quali i prodotti a tabacco riscaldato (THP) e le sigarette elettroniche (e-cig). Nel 2019, le vendite di ricariche per sigarette elettroniche sono aumentate del 123%, mentre le vendite di prodotti a tabacco riscaldato sono aumentate del 118%. Nel corso del *lockdown* 2020 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in collaborazione con l'Istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri", l'Università Vita-Salute S. Raffaele (UniSR) e l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), ha effettuato una indagine campionaria volta alla valutazione degli effetti del *lockdown* sulle abitudini tabagiche degli italiani. La rilevazione ha previsto la compilazione anonima di un questionario informatizzato (strumento di indagine), disponibile online, raccolto con sistema CAWI (*computer assisted web interviewing*) su un campione di 6.000 persone. Secondo questa rilevazione, i fumatori in Italia prima del *lockdown* erano 10,1 milioni (il 23,3% della popolazione): 5,2 milioni di uomini (24,4%) e 4,9 milioni di donne (22,2%). Il *lockdown* ha determinato alcuni cambiamenti positivi nelle abitudini tabagiche degli italiani: circa 630mila persone (334.500 uomini e 295.500 donne), infatti, hanno smesso di fumare proprio durante i due mesi di confina-

mento in casa. Si tratta soprattutto di giovani (18-34 anni), single e conviventi con altre persone (+4). Il *lockdown*, tuttavia, ha visto anche un peggioramento in alcuni comportamenti dei fumatori: 3,9 milioni di fumatori (soprattutto donne) hanno aumentato il numero di sigarette fumate/die, mentre 218mila persone hanno iniziato o ripreso a fumare. Il confinamento in casa ha modificato anche il consumo degli altri prodotti contenenti nicotina (prodotti a tabacco riscaldato e sigaretta elettronica). Per quanto riguarda i prodotti a tabacco riscaldato, gli utilizzatori (occasionali + abituali) prima del *lockdown* erano circa 1.787.600 persone: durante il *lockdown* sono diventati 1.918.400, con un incremento pari a circa 130.800 persone. Per quanto riguarda le e-cig, gli utilizzatori (occasionali + abituali) prima del *lockdown* erano circa 3.531.000: durante il *lockdown* sono diventati 3.967.000, con un incremento pari a circa 436.000 persone. Tra gli utilizzatori di THP ed e-cig che hanno peggiorato le proprie abitudini durante il *lockdown* (perché hanno iniziato a utilizzarli, sono passati da un uso occasionale a regolare o hanno ricominciato dopo aver smesso) troviamo alcune caratteristiche socio-demografiche comuni: hanno un livello di istruzione medio-elevato, vivono con bambini (0-14 anni) e hanno utilizzato in precedenza un altro prodotto alternativo alla sigaretta tradizionale (THP o e-cig).

Il Telefono Verde contro il Fumo (TVF)

Il Telefono Verde contro il Fumo dell'ISS è un servizio nazionale a-

nonimo e gratuito attivo dal 2000 che risponde a chiamate provenienti da tutto il territorio nazionale. Il TVF ha gestito, tra il 2003 e il 2019, circa 70.500 telefonate.

Nel corso dell'ultimo anno (novembre 2019-ottobre 2020) le telefonate gestite dal TVF sono state 9.935: hanno contattato il servizio soprattutto fumatori (92%), gli uomini risultano maggiormente rappresentati rispetto alle donne (68% vs 32%) e la classe di età maggiormente rappresentata è 45-55 anni (19% maschi e 22% femmine). Le telefonate sono giunte soprattutto dalla Lombardia (14,9%), dal Lazio (13%), dalla Campania (12,8%) e dalla Sicilia (10,1%). Il 94,2% dei fumatori che hanno contattato il TVF utilizza sigarette confezionate e il 45% di questi fumatori fuma tra le 11 e le 20 sigarette/die.

Il 68% degli utenti che contatta il servizio ha dichiarato di aver fatto almeno un tentativo per smettere di fumare: questi utenti hanno dichiarato di aver provato a smettere autonomamente (60%), gettando via il pacchetto di sigarette (51%). Il 9% dei fumatori che ha provato a smettere con un sostegno, lo ha fatto soprattutto utilizzando una terapia farmacologica (42%).

Gli utenti contattano il Telefono Verde soprattutto per ricevere aiuto per smettere di fumare (96,2%), ma anche per ricevere informazioni relative alla salute (2,4%), alle terapie per smettere di fumare (0,7%) e alla normativa vigente (0,2%).

Nel corso degli ultimi due anni il TVF ha attivato dei percorsi telefonici per smettere di fumare: su 452 percorsi attivati, 19 (4%) sono

tuttora in corso, mentre 83 percorsi (18%) si sono conclusi con la cessazione dal fumo di tabacco da parte del fumatore.

Durante il periodo di *lockdown* il numero di telefonate giornaliero giunte al TVF non ha subito importanti oscillazioni rispetto ai periodi pre-o post-*lockdown*: si è registrato tuttavia un aumento significativo della durata media delle telefonate, che è passata da circa 8 minuti prima del *lockdown* a circa 15 minuti durante il *lockdown*. Nel periodo successivo al *lockdown* (maggio-ottobre 2020) la durata media delle telefonate è ritornata a essere del tutto sovrapponibile a quanto registrato prima del confinamento (9 minuti). I fumatori che hanno contattato il servizio durante il *lockdown* sono stati soprattutto fumatori incentivati a smettere per la paura di essere più vulnerabili al COVID-19, fumatori già seguiti dai Centri Antifumo che hanno dovuto sospendere la loro attività, fumatori con difficoltà psichica e fumatori che hanno visto nel *lockdown* un'occasione per prendersi cura di sé.

Servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco

I servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (Centri Antifumo) sono strutture presenti su tutto il territorio nazionale dedicate alla cura del tabagismo e dei problemi fumo-correlati e afferenti al Sistema

Sanitario Nazionale (SSN), alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) o al privato sociale. A partire dal 2000 l'ISS si occupa annualmente del censimento dei Centri Antifumo attivi sul territorio nazionale: l'ultimo aggiornamento disponibile è relativo all'anno 2019 e conta 292 Centri. I Centri Antifumo offrono trattamenti integrati per smettere di fumare che possono comprendere il *counseling* individuale, la terapia farmacologica, la psicoterapia di gruppo, la psicoterapia individuale e gruppi psicoeducativi e per questo si avvalgono di differenti professionalità tra cui medici, infermieri professionali, psicologi. Ai Centri Antifumo si può accedere con diverse modalità e forme di contribuzione, da prestazioni completamente gratuite per l'utente ad altre soggette al pagamento del ticket sanitario o di altre tipologie contributive (quota associativa, contributo volontario).

Nel 2020 l'aggiornamento delle strutture ha coinciso con il periodo di *lockdown*: delle 292 strutture censite nel 2019 e contattate telefonicamente nel 2020, 164 hanno confermato la loro attività, 27 sono in attesa di riprendere il lavoro con i tabagisti, 101 non hanno dato alcun riscontro.

Durante il *lockdown* alcuni Centri Antifumo hanno offerto supporto dell'emergenza COVID-19 riconvertendo gli ambienti in COVID Center o inviando pneumologi a supporto

dei reparti COVID-19. I Centri Antifumo che hanno continuato a offrire assistenza hanno utilizzato il colloquio individuale e il supporto a distanza (telefono, SMS, etc.) come modalità di sostegno al fumatore.

Linea guida clinica per il trattamento della dipendenza da tabacco e da nicotina

Nel febbraio del 2020 l'ISS si è fatto promotore, in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, di redigere una linea guida per il trattamento della dipendenza da tabacco e nicotina, con l'obiettivo di promuovere una cultura dei trattamenti standardizzati, basati sulle evidenze e che siano accessibili in egual misura a tutti i cittadini. Le professionalità coinvolte nella stesura della linea guida vedono figure quali epidemiologi, pneumologi, terapeuti del tabagismo, igienisti, psicologi, cardiologi, economisti sanitari, oncologi, pediatri, farmacologi clinici, otorinolaringoiatri, esperti del Ministero della Salute, operatori dei SERD (servizi pubblici per le dipendenze patologiche), ma anche rappresentanti dei pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e rappresentanti dei cittadini. La linea guida è attualmente presente sul sito del SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida) dell'ISS nella sezione "LG in fase di sviluppo".

Controllo del tabagismo in Italia: nuovi scenari e nuove sfide

Daniela Galeone, Lorenzo Spizzichino

Ministero della Salute, Roma

Secondo i dati ISTAT nel 2019, per la prima volta, in Italia la prevalenza dei fumatori è scesa al di sotto del 19% della popolazione ultraquattordicenne e i fumatori sono 9,8 milioni (il 18,4%), di cui 5,8 milioni uomini (22,4%) e 4 milioni donne (14,7%). Tuttavia, i dati del 2020

dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), pur evidenziando nel campione oggetto di indagine una riduzione della prevalenza, scesa dal 23,3% al 21,9%, mostrano un aumento del numero quotidiano di sigarette fumate (10,9 a 12,7) e del consumo di prodotti a tabacco riscaldato, so-

prattutto nei giovani tra i 18 e i 34 anni, durante il primo *lockdown* per la pandemia da COVID-19.

Questo non fa che confermare l'attualità della strategia di contrasto al tabagismo che si basa su tre elementi fondamentali: tutelare dalle emissioni i non consumatori, pre-

venire l'iniziazione, sostenere la cessazione. Tale strategia richiede politiche intersettoriali e comprende quindi sia interventi normativi sia azioni di promozione della salute, prevenzione e controllo.

Negli ultimi anni (2019 e 2020) il lavoro nazionale e territoriale è quindi proseguito e sono stati raggiunti alcuni risultati, ma molto ancora c'è da fare essendo il percorso lungo e accidentato.

Per quanto riguarda gli interventi normativi è proseguito il lavoro di attuazione della Direttiva 2014/40/UE (cosiddetta TPD) sui tabacchi lavorati e del D.Lgs. 6/2016 di recepimento nazionale. In particolare è entrato in vigore il 20 maggio 2019 il sistema europeo di tracciamento dei prodotti del tabacco per contrastare il traffico illecito e la circolazione di prodotti contraffatti. Inoltre, è continuato il lavoro della Joint Action Europea sul controllo del tabacco (JATC) di analisi delle notifiche non conformi per i prodotti del tabacco e le sigarette elettroniche, utilizzando la banca dati europea EU-CEG (EU Common Entry Gate) che, quando sarà sfruttata al meglio, consentirà di utilizzare le informazioni fornite dai produttori anche per definire ulteriori misure di controllo sugli ingredienti. Al riguardo il 20 maggio 2020 sarebbe dovuta avvenire l'eliminazione dei prodotti contenenti mentolo, ma è ancora in corso il complesso percorso europeo sull'individuazione degli aromi caratterizzanti (panel di esperti, segnalazione di Paesi membri dell'UE, etc.).

In Italia un risultato molto importante è stato il completamento della valutazione da parte dell'ISS dell'istanza della Philip Morris Italia sulla base della procedura definita con Decreto Interministeriale del 7 agosto 2017, richiamando il D.Lgs. 6/2006 "al fine di riconoscere la riduzione di sostanze tossiche ovvero il potenziale rischio ridotto dei prodotti del tabacco di nuova generazione rispetto ai prodotti da combustione, a parità di condizioni di utilizzo, nonché le relative modalità di etichettatura". Il rapporto

di valutazione ha concluso che le evidenze disponibili non sembrano essere sufficienti a dimostrare che l'uso del prodotto in esame sia associato a un'effettiva riduzione del rischio e pertanto, valutato il rapporto dell'ISS, il Ministero della Salute ha comunicato al richiedente che:

- 1) non sia possibile, allo stato attuale e sulla base della documentazione fornita dal proponente, riconoscere la riduzione delle sostanze tossiche del prodotto in esame rispetto ai prodotti da combustione, a parità di condizioni di utilizzo.
- 2) i dati scientifici presentati dal proponente non permettano di stabilire il potenziale di riduzione del rischio del prodotto in esame rispetto ai prodotti da combustione a parità di condizioni di utilizzo sia per quello che riguarda l'impatto nei fumatori relativamente alla riduzione della mortalità e morbilità fumo correlate sia per quanto riguarda l'impatto nei non fumatori e negli ex fumatori relativamente alla capacità del prodotto in esame di indurre al consumo di prodotti contenenti nicotina.

Nel biennio 2019-2020 sono, inoltre, proseguiti i controlli dei Carabinieri per la Salute (NAS). I 3.356 controlli del 2019 confermano un buon rispetto della Legge 3/2003 nella maggior parte dei contesti visti.

Altro elemento importante è stata la chiusura delle attività del Piano Nazionale Prevenzione (PNP) 2014-2019 che prevedeva tre obiettivi per il tabagismo. Nessuno degli obiettivi è stato centrato: per quanto riguarda la prevalenza dei fumatori c'è stata una riduzione in quasi tutte le Regioni (in alcune in maniera statisticamente significativa) e buoni risultati sono stati raggiunti anche in merito al rispetto del divieto di fumo sul posto di lavoro. Il risultato peggiore ha riguardato l'obiettivo del consiglio di smettere di fumare dal medico di famiglia, molto lontano dall'essere conseguito e in alcuni casi addirittura in calo.

Occorre sottolineare che con l'Intesa Stato-Regioni del 6 agosto 2020 è stato adottato il nuovo PNP 2020-2025 la cui *vision* e obiettivi sono coerenti con i 17 obiettivi di sviluppo sostenibile per il futuro dell'umanità dell'«Agenda 2030» delle Nazioni Unite. Il Piano investe sulla messa a sistema in tutte le Regioni di programmi di prevenzione collettiva di provata efficacia e prevede l'attuazione di linee di azione basate su evidenze di efficacia, o su buone pratiche consolidate e documentate, o rispondenti a strategie e raccomandazioni nazionali e internazionali attraverso cosiddetti Programmi "Predefiniti", comuni e vincolanti per tutte le Regioni e monitorati attraverso indicatori anch'essi predefiniti.

Nell'ambito del macro obiettivo 1, le malattie croniche, il piano mira a "promuovere l'adozione consapevole di uno stile di vita sano e attivo in tutte le età e nei *setting* di vita e di lavoro, integrando cambiamento individuale e trasformazione sociale" attraverso lo "sviluppo di programmi di promozione della salute, anche trasversali ai principali fattori di rischio, condivisi tra Servizi sanitari e sociosanitari, istituzioni educative e datori di lavoro, attivando reti e comunità locali". Inoltre, è previsto il contrasto al consumo di prodotti del tabacco e con nicotina, anche per dare attuazione al Livello Essenziale di Assistenza dell'Allegato 1 "Prevenzione collettiva e sanità Pubblica, lettera F4 - Prevenzione e contrasto del tabagismo". La celebrazione della Giornata mondiale senza tabacco 2020 è stata l'occasione per dare ampia diffusione ai risultati della valutazione dell'ISS sul prodotto del tabacco riscaldato oggetto dell'istanza e per ribadire quindi che la "riduzione del danno", proposta dalla industria del tabacco, non è oggi una strategia di sanità pubblica. Anche la dr.ssa Sandra Zampa, sottosegretaria di Stato alla Salute, nel rispondere recentemente a una interrogazione parlamentare sul tema dei prodotti a tabacco riscaldato, ha affermato che: "le aziende produttrici ne so-

stengono l'uso in un'ottica di riduzione del danno. Allo stato attuale delle conoscenze tale approccio non può essere adottato quale strategia di salute pubblica, che mira invece alla disassuefazione dal fumo e dall'utilizzo di prodotti del tabacco o contenenti nicotina. [...] Auspicabili studi indipendenti. A oggi non abbiamo informazioni circa gli effetti di un suo uso prolungato”.

Un altro importante risultato è stato intervenire per sensibilizzare sulla opportunità di evitare la partecipazione dell'industria del tabacco ai congressi delle Società Scientifiche. Il 24 novembre 2020 è stata inviata, a firma dei DG della Prevenzione Sanitaria e delle Professioni Sanitarie, una nota agli Assessorati alla sanità e alle Società Scientifiche per “riaffermare che l'unica strategia perseguibile è la disassuefazione totale dal fumo e dal consumo di altri prodotti del tabacco e richiedere, acquisito il parere favorevole del vertice politico del Ministero, la collaborazione di Istituzioni ed Enti raccomandando di vigilare affinché tutti gli enti del SSN,

anche convenzionati, università, e Società Mediche e Scientifiche si impegnino a garantire l'indipendenza dalle compagnie del tabacco in sedi di dibattito scientifico, e a condurre attività di *advocacy* affinché aumenti la consapevolezza delle conseguenze dell'ingerenza dell'industria del tabacco e dell'importanza di improntare le scelte preventive e terapeutiche esclusivamente sulla base di consolidate evidenze scientifiche, nell'interesse del singolo individuo e della collettività”. Molte altre cose non si è riusciti ancora a portare a termine. Per esempio, la ratifica del Protocollo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sul traffico illecito dei prodotti del tabacco (entrato in vigore il 28 settembre 2018) per il quale in Italia manca la necessaria delibera del Consiglio dei Ministri. Non è stato ancora completato l'iter per l'emanazione del Decreto Interministeriale sulle tariffe a carico dei fabbricanti e degli importatori necessarie a coprire i costi connessi alla verifica da parte dei laboratori delle misurazioni dei livelli massimi di TNCO delle sigarette, alla raccolta, analisi e gestione, da par-

te del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e delle Finanze, dei dati e delle informazioni relative a ingredienti ed emissioni dei prodotti del tabacco e delle sigarette elettroniche, la valutazione dell'eventuale presenza di aromi caratterizzanti, dell'eventuale impiego di additivi o aromi vietati.

Infine, le principali sfide per il prossimo futuro riguardano la possibilità di aggiornare la legge Sirchia per introdurre l'estensione dei divieti in altri luoghi all'aperto, ai prodotti del tabacco riscaldato e alle sigarette elettroniche, per l'eliminazione delle sale per fumatori; necessario è anche l'aggiornamento della legge sulla pubblicità, promozione e sponsorizzazione dei prodotti del tabacco e con nicotina, affinché le previsioni di legge siano estese ai prodotti del tabacco riscaldato e alle sigarette elettroniche. Importante, infine, è anche il tema dell'adeguamento delle misure fiscali e dei prezzi, quale strumento per la riduzione della domanda, la cui competenza primaria è del Ministero dell'Economia che dovrebbe avere un ruolo più proattivo verso il controllo del tabagismo.

La Legge 16.01.2003, n. 3, art. 51 “Tutela della salute dei non fumatori”: nel nome della civiltà e del buon governo

Girolamo Sirchia

Ex ministro della Salute

La situazione (stato di fatto)

Da oltre 50 anni è stato dimostrato che il fumo di tabacco danneggia gravemente la salute e costituisce la prima e più importante causa di morte prematura. Per questo il tema fumo è sull'agenda di governo di tutti i Paesi sviluppati. In Italia si stima che il fumo causi 70-80.000 morti premature l'anno.

Secondo l'OCSE 2020 (Europe at a glance, Europe 2020), ogni anno nell'Unione Europea muoiono prematuramente a causa del tabacco circa 700.000 persone, ossia il doppio delle morti annue prematu-

re da inquinamento di polveri sottili (168.000-346.000) e da alcool (255.000-290.000). Oltre alle morti premature, il tabacco è responsabile di circa 2 milioni di malati con malattie croniche. I costi sono molto rilevanti. Si stima che ogni fumatore costi circa 2 Euro (o US\$3) al giorno in soli costi sanitari; in Italia si tratta di 20 milioni di Euro al giorno, pari a 7,5 miliardi di Euro l'anno di sole spese sanitarie, cui vanno aggiunte altrettante spese di natura sociale (assenza dal lavoro, malattia) a carico delle imprese. Il numero di fumatori in Italia nel 2020

non è significativamente diverso da quello del 2005 quando la Legge 16.01.2003, n. 3, art. 51 fece scendere la percentuale di fumatori dal 23,8% del 2003 al 22% del 2005 (i dati sono purtroppo diversi tra l'ISTAT e l'ISS-DOXA, forse per diversità di campionamento o altra causa). Questi dati hanno generato nella popolazione una forte reazione: oltre il 90% degli italiani si è più volte dichiarato favorevole alla Legge 16.01.2003, n. 3, art. 51 negli anni 2003-2005 e tuttora supporta la legge che ha così resistito ai tentativi di modifica seguiti al 2003

e che oggi viene ancora rispettata in modo esemplare dagli italiani. I vari Governi che si sono succeduti nel Paese, invece, hanno agito con timidezza per una serie di motivi:

- a) la filiera del tabacco è costituita da circa 200.000 persone e altrettanti posti di lavoro;
- b) difesa intelligente e dotata di ricchi mezzi della filiera;
- c) promozione e penetrazione molto abili e disinvolute dei produttori;
- d) diversificazione del prodotto (*e-cig* o sigarette elettroniche e IQOS, acronimo di *I quit ordinary smoking*, costituite da sigarette di tabacco riscaldato, ma non bruciate).

Successo della legge

La legge di tutela dei non fumatori è il primo e più importante provvedimento di un piano antifumo stilato dal Ministero della Salute nel 2002. Essa è riuscita a superare il fuoco di sbarramento di amici e nemici che avevano già affondato precedenti tentativi di ridurre il tabagismo. Le ragioni del successo sono da ricercare nei seguenti punti:

- 1) in Italia vige il principio fondamentale che tutti i cittadini hanno uguali diritti e uguali doveri. Ne deriva che il diritto di coloro che vogliono fumare deve essere salvaguardato (giacché viene rigettato il proibizionismo), ma deve essere parimenti salvaguardato il diritto di coloro che non vogliono inalare aria contaminata dal fumo generato da altri (fumo passivo);
- 2) il Governo ha chiesto e ottenuto dal Parlamento che la normazione della tutela dei non fumatori dal fumo passivo gli venisse delegata e la norma è stata poi inserita e approvata con la Legge Finanziaria 2003;
- 3) il proponente non era un professionista della politica e godeva quindi di relativa indipendenza dai partiti.

La popolazione ha sostenuto la legge e tuttora la rispetta malgrado:

- a) l'arresto di ogni successiva iniziativa governativa;
- b) la rarefazione dei controlli;



Prof. Girolamo Sirchia.

- c) nessuna iniziativa circa *e-cig* e IQOS che è addirittura stata oggetto di agevolazione fiscale;
- d) l'inerzia e compiacenza istituzionale verso IQOS; l'FDA (Food and Drug Administration) ha classificato IQOS a rischio modificato, subito tradotto dal produttore in rischio diminuito;
- e) finanziamento sistematico, da parte dei produttori, di Centri Studi, università, associazioni e Società Scientifiche, politici, giornalisti, lobbisti, coltivatori, etc. Da notare che è stata persino fondata dalla Philip Morris una Fondazione "per liberare il mondo dal Tabacco!".

Che fare

Alla luce di questi fatti mi sembra improbabile che Governo e Parlamento italiani in questo momento storico prendano iniziative per intensificare il contrasto al consumo di tabacco e ai suoi succedanei. Queste iniziative sono peraltro ben conosciute e sperimentate e alcune di esse non richiedono nemmeno interventi legislativi né addizionali spese. Se, per esempio, si desse applicazione alle normative già esistenti, intensificando il regime dei controlli circa:

- a) il rispetto del divieto di fumo nei luoghi di lavoro e in alcuni spazi semichiusi (gazebo e similari) che gli esercizi pubblici attrezzano per ampliare il loro spazio utile;
- b) il divieto di disperdere i mozziconi nell'ambiente,

si potrebbe dare un segnale significativo di una rinnovata volontà di contrastare il fumo. Purtroppo il segnale è addirittura contrario nel caso dell'IQOS (tabacco riscaldato) che è entrato quasi automaticamente nella libera vendita in Italia, mentre forse sarebbe stato opportuno valutarne prima gli effetti, come è stato fatto per esempio in Australia. Per non parlare delle agevolazioni fiscali tuttora vigenti e rapidamente ripristinate nella bozza di Finanziaria 2021 che le aveva soppresse.

Una vera azione di contrasto tuttavia dovrebbe prevedere anche un significativo e progressivo incremento delle accise, finalizzato a scoraggiare l'acquisto dei prodotti del tabacco e ad acquisire fondi per rendere vantaggiosa ai coltivatori la conversione delle culture di tabacco, di cui l'Italia è tra i primi produttori europei.

Perché la lotta al fumo e ai suoi succedanei riprenda è allora necessario che l'opinione pubblica preme e spinga le Istituzioni preposte a ben operare.

Mi chiedo se possa essere utile dare impulso ai Movimenti Antifumo coinvolgendo, oltre alle Società Scientifiche, anche associazioni di persone che hanno subito danni dal fumo e che possano testimoniare la sua grave nocività, nonché i movimenti ambientalisti. Ma anche finanziatori e professionisti di nuovi modi di comunicare per far sapere agli italiani quanti artifici, bugie e azioni corruttive vengono messe in atto dai produttori. Abbiamo imparato che si può ottenere un grande coinvolgimento della popolazione con strumenti e modalità del tutto nuovi e che vi sono giovani di grande abilità che riescono a cambiare il mondo: i cosiddetti *influencer*.

Tutti insieme potremmo lavorare per acquisire risorse umane e finanziarie capaci di risvegliare l'attenzione della popolazione sui valori della salute pubblica e dell'etica d'impresa, valori oggi sopravanzati dalle logiche del profitto comunque conseguito.

Consumo di tabacco e COVID-19. Lo studio COSMO-IT

Silvio Garattini, Silvano Gallus

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS

In data 26 novembre 2020, in occasione del XVI Congresso Nazionale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), il professor Silvio Garattini, Presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", è intervenuto sul tema fumo e COVID-19, presentando uno studio, denominato Covid19 and SMOKing in Italy (COSMO-IT), che vede coinvolti, oltre all'Istituto "Mario Negri" e la SITAB; l'Istituto per lo studio la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Università La Sapienza, l'Istituto Nazionale dei Tumori e più di 30 Centri ospedalieri italiani. Nella sua relazione, il Professor Garattini ha spiegato che, in tutto il mondo, in seguito alla rapida diffusione dei contagi da COVID-19, molti scienziati hanno sollevato la domanda di ricerca relativa al ruolo del consumo di tabacco sulla progressione della malattia.

Tra i primi studi provenienti dalla Cina, uno basato su un grande campione di pazienti con COVID-19 ha evidenziato come il fumo fosse associato a un decorso peggiore della malattia, mostrando una frequenza di evoluzione sfavorevole della patologia del 90% superiore per i fumatori e gli ex fumatori rispetto a coloro che non avevano mai fumato (odds ratio, OR: 1,9; intervallo di confidenza, IC, al 95%: 1,3-2,8) [1]. Lo studio, in particolare, ha messo in luce come, tra i pazienti ospedalizzati per COVID-19, il ricovero in Terapia Intensiva, la necessità di ventilazione e il decesso fossero più frequenti nei fumatori ed ex fumatori rispetto a coloro che non avevano mai fumato (OR: 3,2; IC al 95%: 1,9-5,6) [1].

Una metanalisi preliminare [2], costituita interamente da studi condotti in Cina, ha mostrato come i fumatori avessero una peggiore progressione della malattia (per fumatori attuali rispetto a coloro che non hanno mai fumato, OR: 1,6; IC al 95%: 1,0-2,5).

Un'altra metanalisi di maggio 2020 ha confermato come il rischio di una condizione più grave tra i pazienti COVID fosse quasi doppio per i fumatori (ex o attuali) rispetto ai coloro che non hanno mai fumato (OR: 1,9; IC al 95%: 1,4-2,6) [3]. Sebbene l'evidenza scientifica sembri coerente nel definire il tabacco come fattore di rischio di progressione della malattia da COVID-19, la metanalisi di Simons [4], che ha valutato l'associazione tra il fumo e l'ospedalizzazione, la gravità e la mortalità per COVID-19 in fumatori ed ex fumatori rispetto a mai fumatori, non ha confermato tale associazione e ha mostrato differenze di rischio tra i fumatori attivi ed ex fumatori. Lo studio ha infatti evidenziato per gli ex fumatori un rischio maggiore di ospedalizzazione (RR: 1,2; IC al 95%: 1,0-1,4), di sviluppo di una patologia più severa (RR: 1,5; IC al 95%: 1,1-2,1), e di decesso (RR: 1,4; IC al 95%: 1,2-1,7) rispetto ai mai fumatori. Nessuna associazione statisticamente significativa è stata tuttavia trovata per i fumatori rispetto ai mai fumatori. A oggi le domande aperte risultano ancora molteplici e la letteratura scientifica ancora limitata. Molti degli studi clinico-epidemiologici sulla progressione di COVID-19 mostrano diverse limitazioni metodologiche, per esempio non forniscono stime di rischio relativo, forniscono solo stime crude (non aggiustate

per possibili fattori confondenti); spesso il fumo non rappresenta il principale fattore investigato nello studio e la percentuale di *missing* sullo stato di fumo risulta molto elevata; spesso hanno una dimensione campionaria ridotta (studi sottopotenziati) e alcuni studi non sono pubblicati su riviste *peer-reviewed*, ma solo postati come *preprint*, causando una forte eterogeneità di qualità dell'offerta disponibile.

Inoltre, risultano insufficienti i dati sul ruolo della cessazione del fumo di tabacco sulla gravità del COVID-19 e non è ancora stato investigato se ci siano differenze di genere. In aggiunta, mancano studi riguardo alle sigarette elettroniche e le sigarette a tabacco riscaldato.

A questo proposito è stato istituito il progetto COSMO-IT: il ruolo del fumo e altri fattori di rischio evitabili sulla prognosi di COVID-19 [5]. Si tratta di uno studio osservazionale, longitudinale e multicentrico che vede il coinvolgimento di 31 Centri ospedalieri e università dislocate su tutto il territorio italiano, per un totale previsto di 2.000-3.000 pazienti.

Gli obiettivi primari dello studio sono quantificare l'associazione tra stato di fumo e rischio di una progressione sfavorevole di COVID-19 e valutare il ruolo della cessazione del fumo di sigaretta sul decorso della patologia.



Prof. Silvio Garattini, Presidente dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano.

Lo studio è volto anche a determinare l'associazione tra altri potenziali fattori e il rischio di un decorso sfavorevole della patologia da COVID-19 e confrontare la prevalenza di fumo in pazienti ospedalizzati con quella in pazienti posti in isolamento domiciliare.

I dati sono raccolti tramite un questionario integrato con informazioni tratte dalle cartelle cliniche. L'indagine prevede un questionario al *baseline* e nel corso del *follow-up*. Nel questionario al *baseline* sono raccolte informazioni relative alle caratteristiche socio-demografiche, le abitudini e gli stili di vita, le comorbidità e le pregresse terapie farmacologiche. Un'intera sezione del questionario è dedicata allo stato di fumo (incluse sigarette elettroniche e sigarette a tabacco riscaldato). Infine, sono raccolti dati relativi ai sintomi e il tipo di trattamento somministrato per la cura del COVID-19.

Il questionario al *follow-up* (fase longitudinale dello studio) è invece rivolto a raccogliere informazioni sul ricovero o l'isolamento domicilia-

re, le possibili complicanze, il trattamento effettuato e l'esito della malattia.

Lo studio COSMO-IT consentirà di superare le limitazioni degli studi attualmente pubblicati su fumo e gravità della malattia da COVID-19 e sarà il primo a fornire i dati sul ruolo della cessazione dal fumo. Inoltre, per la prima volta verrà studiato il ruolo della sigaretta elettronica e del tabacco riscaldato sulla progressione della malattia.

Lo studio COSMO-IT è stato ideato più di 7 mesi fa, in risposta all'esplosione della pandemia da COVID-19. A oggi alcuni Centri hanno già iniziato la raccolta dei dati, ma altri non hanno ancora ottenuto l'approvazione da parte del comitato etico. Lo studio mette in luce la più che attuale necessità, nel rispetto dei vincoli di tutela dei pazienti, di uno snellimento delle procedure burocratiche e una maggiore flessibilità che tenga conto delle caratteristiche metodologiche dei diversi studi, per non permettere che la burocrazia possa rallentare la ricerca.

Bibliografia

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, Heet J, et al; for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
2. Gallus S, Lugo A, Gorini G. No double-edged sword and no doubt about the relation between smoking and COVID-19 severity. *Eur J Intern Med* 2020;77:33-5.
3. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020;22:1653-6.
4. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction* 2020. Doi:10.1111/add.15276.
5. Cattaruzza MS, Gorini G, Bosetti C, Boffi R, Lugo A, et al. Covid-19 and the role of smoking: the protocol of the multicentric prospective study COSMO-IT (COvid19 and SMOKing in ITaly). *Acta Biomed* 2020;91:e2020062.

Organizzazione e standard dei servizi per la smoking cessation

Biagio Tinghino

Centro per il Trattamento del Tabagismo, ASST di Vercate (MB), Direttore Scientifico National School of Medical Tobaccology

I servizi per il trattamento del tabagismo si presentano, nel nostro Paese, prevalentemente attraverso due forme organizzative: gli Ambulatori per il Trattamento del Tabagismo (ATT) e i Centri per il Trattamento del Tabagismo (CTT). Nonostante sia auspicabile che tutti gli operatori sanitari propongano un *minimal advice* (3-5 minuti) a tutti i fumatori e che tutti i medici abbiano ricevuto una formazione per trattare il tabagismo nei vari *setting*, i servizi per il tabagismo costituiscono invece una risposta specializzata per la cura della dipendenza da tabacco e derivati.

La formazione per operare in questi Centri dovrebbe seguire i migliori standard internazionali al fine di permettere che essi offrano un approccio scientificamente validato ed efficace [1,2]. I servizi per il tabagismo basano i trattamenti sugli standard della letteratura internaziona-

le più recente, gli operatori che ne fanno parte frequentano regolarmente percorsi formativi accreditati specifici per il tabagismo e sono in grado di comprendere e descrivere le implicazioni della ricerca attuale sul tabacco e i derivati. Sembra inoltre importante, che dopo un primo periodo di avviamento, essi trattino un numero adeguato di pazienti/anno.

Competenze di *counseling*

Il trattamento più efficace, descritto dalle revisioni di letteratura, è indicato nella combinazione di terapie farmacologiche e sostegno comportamentale [3,4]. Quest'ultimo è un termine usato in modo non specifico per intendere un insieme di strumenti, mutuati dalle terapie cognitive-comportamentali, dal *counseling* e della *motivational interview*, utili ad aiutare il paziente sia nella fase di costruzione della relazione

terapeutica sia lungo il percorso di cessazione, spesso complesso e capace talora di coinvolgere più piani psicologici della persona, come peraltro succede nella cura di altre dipendenze.

L'operatore dei servizi per il tabagismo, dunque deve:

- dimostrare competenze relative al *counseling*, come l'ascolto attivo e l'empatia;
- saper stabilire un contesto accogliente, confidenziale e non giudicante;
- poter spiegare al paziente gli interventi di provata efficacia;
- basarsi su modelli/teorie relativi al cambiamento, la terapia cognitivo-comportamentale e il *counseling*;
- dimostrare competenze nell'approccio motivazionale;
- dimostrare competenze nel supporto ai tabagisti, almeno in una

delle modalità: individuale, di gruppo o telefonica.

La cura del tabagismo non è costuita da un evento, o una singola prescrizione, bensì da un processo. Per tale motivo i servizi devono essere in grado di valutare i pazienti in modo personalizzato e poi di pianificare la terapia lungo una serie di sessioni che accompagnino il fumatore alla cessazione.

La valutazione

Può essere effettuata in un'unica sessione di 30-45 minuti, durante la quale si raccoglie l'anamnesi sanitaria, la storia relativa al tabagismo e all'eventuale uso di altre sostanze psicotrope (droghe, alcool), si ottengono notizie su precedenti (o attuali disturbi) psichiatrici e si esplora la motivazione del paziente a smettere, tenendo conto delle sue risorse personali e degli ostacoli. Fondamentali risultano la misurazione della dipendenza fisica da nicotina (test di Fagerstöm o di West), la misurazione del CO espirato, della *self-efficacy*. Le revisioni sistematiche evidenziano che l'esecuzione di esami strumentali per le patologie correlate (per esempio spirometria, Rx o ECG), a parte la misurazione del CO, non incrementano l'efficacia dei trattamenti, salvo casi di pazienti con specifiche patologie in atto [5].

La pianificazione del trattamento

Dovrebbe prevedere più di 4 sessioni e fino a un massimo di 10, limite oltre il quale un ulteriore incremento di sessioni non aumenta in modo proporzionale il tasso di cessazioni. Uno standard di 5-8 incontri, di 20-30 minuti ciascuno, sembra essere nell'esperienza della maggior parte dei centri italiani quello più proficuo. Tale programma si snoda generalmente per una durata tra 1-2 mesi, oltre agli step di *follow-up* (3,6,12 mesi) [1,6].

Terapia farmacologica e casi complessi

I servizi per il tabagismo dovrebbero usare farmaci di provata efficacia (attualmente: vareniclina, NRT,



Dr. Biagio Tinghino.

bupropione, citisina) [7,8], ma conoscere anche indicazioni, limiti e controindicazioni di altri farmaci, da usare a seconda dei casi. L'utilizzo di risorse da dedicare a terapie alternative, per cui non esiste evidenza attuale di efficacia) è discutibile. Il medico deve saper utilizzare combinazioni di farmaci, conoscere le interazioni tra di essi e tra i farmaci e il fumo di tabacco. Nel caso di pazienti con comorbidità psichiatrica o polidipendenti, gli operatori devono saper gestire i vari aspetti del trattamento, se possibile raccordandosi con psichiatri e medici dei SERD.

Aspetti organizzativi

Presso i CTT o gli ATT è indispensabile l'uso di una cartella clinica informatizzata, da cui sia possibile preferibilmente estrarre dati in modo automatizzato, al fine di implementare la ricerca e la valutazione degli esiti [9]. È importante che i servizi siano in rete con altre unità di offerta ospedaliera e territoriali, *quit-line*, sappiano indirizzare i pazienti rispetto ai farmaci più costo/efficaci o rimborsabili [9]. È fortemente auspicabile che il trattamento del tabagismo possa basarsi su norme di tipo nazionale che ne definiscano gli standard, la definizione organizzativa, la loro legittimità e collocazione all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.

Bibliografia

1. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Clinical Practice Guideline, Treating

Tabacco Use and Dependence: 2008 Update. <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/tobacco/clinicians/update/index.html>

2. Carson KV, Verbiest MEA, Crone MR, Brinn MP, Esterman AJ, Assendelft WJ, et al. Training health professionals in smoking cessation Cochrane Database Syst Rev 2012;CD000214.

3. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016;3:CD008286.

4. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2017; 3:CD001292.

5. Clair C, Mueller Y, Livingstone-Banks J, Burnand B, Camain JY, Cornuz J, et al. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2019;3:CD004705.

6. Zwar N, Richmond R, Borland R, Stillman S, Cunningham M, Litt J. Smoking cessation guidelines for Australian general practice. Aust Fam Physician 2005;34:461-6.

7. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD009329.

8. Nagano T, Katsurada M, Yasuda Y, Kobayashi K, Nishimura Y. Current pharmacologic treatments for smoking cessation and new agents undergoing clinical trials. Ther Adv Respir Dis 2019; 13:1753466619875925.

9. European Network for Smoking and Tobacco Prevention (ENSP). Linee guida per il trattamento della dipendenza da tabacco 2018.

Fumo passivo delle sigarette convenzionali e aerosol passivo delle sigarette elettroniche: il progetto TackSHS

Esteve Fernández¹, Silvano Gallus², Olena Tigova¹, Beladenta Amalia¹, Alessandra Lugo², Xiaoqiu Liu², Marcela Fu¹, Sean Semple³, Luke Clancy⁴, Ario Ruprecht⁵, Roberto Boffi⁵, Constantine Vardavas⁶, Cornel Radu-Loghin⁷, Giuseppe Gorini⁸, Giulia Carreras⁸, Angel López-Nicolás⁹, Joan B. Soriano¹⁰, Maria J. López¹¹ e TackSHS Project investigators*

¹Institut Català d'Oncologia (ICO); Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL); CIBER Respiratory Diseases School of Medicine and Health Sciences, Universitat de Barcelona, Barcellona, Spagna; ²Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, Milano, Italia; ³Institute for Social Marketing, University of Stirling, Stirling, Scozia, UK; ⁴TobaccoFree Research Institute Ireland, Dublino, Irlanda; ⁵Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia; ⁶George D Behrakis Research Lab, Hellenic Cancer Society, Atene, Grecia; ⁷European Network for Smoking and Tobacco Prevention, Bruxelles, Belgio; ⁸Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica, Firenze, Italia; ⁹Universidad Politécnica de Cartagena, Cartagena, Spagna; ¹⁰Hospital Universitario "La Princesa", CIBER Respiratory Diseases, Madrid, Spagna; ¹¹Agència de Salut Pública de Barcelona; CIBER Epidemiology and Public Health; Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB St. Pau), Barcellona, Spagna

***TackSHS Project investigators:** Catalan Institute of Oncology (ICO), Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Spagna: Esteve Fernández, Yolanda Castellano, Marcela Fu, Montse Ballbè, Beladenta Amalia, Olena Tigova; Public Health Agency of Barcelona (ASPB), Spagna: María José López, Xavier Continente, Teresa Archávala, Elisabet Henderson; Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS (IRFMN), Italia: Silvano Gallus, Alessandra Lugo, Xiaoqiu Liu, Cristina Bosetti, Enrico Davoli; Istituto DOXA, Worldwide Independent Network/Gallup International Association, Italia: Paolo Colombo; University of Stirling (UNISTIR), UK: Sean Semple, Rachel O'Donnell, Ruaraidh Dobson; TobaccoFree Research Institute Ireland (TFR), Irlanda: Luke Clancy, Sheila Keogan, Shashsa Li, Elizabeth Breslin, Hannah Byrne; Hellenic Cancer Society - George D. Behrakis Research Lab (HCS), Grecia: Panagiotis Behrakis, Anna Tzortzi, Constantine Vardavas, Vergina Konstantina Vyzikidou, Stephanie Teloniatis, Gerasimos Bakelas, George Mattiampa; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT), Italia: Roberto Boffi, Ario Ruprecht, Cinzia De Marco, Alessandro Borgini, Chiara Veronese, Martina Bertoldi, Andrea Tittarelli; Istituto per lo studio, la prevenzione, e la rete oncologica (ISPRO), Italia: Giuseppe Gorini, Giulia Carreras, Barbara Cortini, Simona Verdi, Alessio Lachi, Elisabetta Chellini; Polytechnic University of Cartagena (UPCT), Spagna: Ángel López Nicolás, Marta Traperó-Bertran, Daniel Celdrán Guerrero; European Network on Smoking and Tobacco Prevention (ENSP), Belgio: Cornel Radu-Loghin, Dominick Nguyen, Polina Starchenko; Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario "La Princesa" (IISP), Spagna: Joan B. Soriano, Julio Ancochea, Tamara Alonso

L'esposizione al fumo passivo (in inglese *second-hand smoke*, SHS) è stata classificata dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come "cancerogeno di gruppo 1" (agente sicuramente cancerogeno per l'uomo). Il fumo passivo è stato dimostrato avere effetti negativi sulla salute di adulti e bambini; in particolare, essere causa di malattie cardiache e disturbi respiratori. L'affermarsi, nel mercato mondiale, delle sigarette elettroniche ha portato negli ultimi 10 anni a un aumento considerevole dei volumi di vendita in tutta l'UE, e, di conseguenza, a una crescente preoccupazione relativa agli effetti potenziali dell'esposizione ad aerosol passivo delle sigarette elettroniche (in inglese *second-hand aerosol*, SHA), in quanto il loro utilizzo è aumentato anche nei luoghi

al chiuso, inclusi quelli con divieto di fumo. Attualmente l'evidenza scientifica consiste principalmente di indagini di laboratorio e vi sono ancora pochi studi che affrontano l'impatto del SHA in condizioni "reali".

Il progetto TackSHS (www.tackshs.eu) prevede una serie di studi coordinati condotti da 11 organizzazioni accademiche e di sanità pubblica appartenenti a sei diversi Paesi europei [1]. Il progetto ha analizzato: a) la prevalenza dei determinanti del fumo di sigaretta e dell'utilizzo di sigaretta elettronica, le esposizioni a SHS e SHA valutate a livello individuale (indagini su campioni rappresentativi della popolazione generale) [2,3] e in contesti specifici (campionamento ambientale in alcuni luoghi [4]); b) il peso complessivo delle malattie, la mortalità e

le morbilità attribuibili a tali esposizioni, [5], e infine c) il loro impatto economico in termini di costi diretti per l'assistenza sanitaria.

Il progetto ha anche esaminato l'impatto dell'esposizione a SHS e SHA [6] sulla salute respiratoria di individui sani e di pazienti con malattie respiratorie. Il progetto ha inoltre valutato l'efficacia di un nuovo intervento volto a ridurre l'esposizione al SHS nelle famiglie in cui è consentito fumare [7]. Tali studi sono tutti interconnessi tra loro e hanno richiesto un coordinamento collaborativo tra le organizzazioni partecipanti.

Nel 2017-2018, nell'ambito del *work-package 3* del Progetto TackSHS, abbiamo condotto un'indagine trasversale "faccia a faccia" in 12 Paesi europei (Bulgaria, Francia, Germania, Grecia, Inghilterra, Irlanda, Italia, Lettonia, Polonia, Porto-

gallo, Romania e Spagna). In ogni Paese è stato intervistato un campione rappresentativo di circa 1.000 soggetti con età ≥ 15 anni. L'indagine ha raccolto informazioni sul fumo di tabacco, uso di sigaretta elettronica, nonché esposizione al fumo passivo e all'aerosol passivo della sigaretta elettronica in diversi contesti.

Complessivamente, il 25,9% dei partecipanti era fumatore (21,2% donne; 31,0% uomini) con una variazione dal 18,9% in Italia al 37,0% in Bulgaria. Il 16,5% era ex-fumatore. La prevalenza di fumo è risultata in diminuzione con l'aumento dell'età e del livello di istruzione. Il 30,9% dei non fumatori (29,0% donne; 33,2% uomini) ha riferito di essere esposto a SHS in ambienti al chiuso (tempo mediano 60 min/giorno). La prevalenza di esposizione al SHS è risultata del 13,1% in casa, dell'11,4% sul posto di lavoro,



Prof. Esteve Fernández.

del 4,7% nei trasporti privati, del 4,0% nei trasporti pubblici e del 14,7% in "altri ambienti al chiuso" (bar e ristoranti inclusi). La prevalenza dell'utilizzo di sigarette elettroniche è risultata complessivamente

del 2,4% (2,3% per le donne; 2,5% per gli uomini e con una relazione inversa con l'età) con una variabilità dallo 0,6% in Spagna al 7,2% in Inghilterra. Il 16,0% dei non utilizzatori di sigarette elettroniche ha

Exposure to second-hand smoke (SHS) from conventional cigarettes and to second-hand aerosols from electronic cigarettes. The TackSHS Project

Exposure to second-hand tobacco smoke (SHS) has been classified as a "Group 1 carcinogen" (known human carcinogen) by the International Agency for Research on cancer (IARC) and has been shown to have adverse health effects on adults and children, including heart disease and respiratory disorders. Electronic cigarettes (e-cigarettes) have irrupted in the past 10 years with sales volumes increasing considerably across the EU, and there are concerns regarding the potential passive exposure to the aerosols exhaled by e-cigarette users, as their use has increased in indoor places, including those with tobacco smoke-free bans. Available evidence derives mainly from laboratory studies and

there are few studies addressing secondhand exposure to exhaled vapours from e-cigarettes in more or less "real conditions".

The TackSHS project (www.tackshs.eu) involves a series of coordinated studies carried out by 11 academic and public health organisations from six European countries [1]. The project has investigated: a) the prevalence of determinants of smoking and e-cigs use, and SHS and SHA exposure assessed at the individual level (surveys on representative general population samples) [2,3] and in common environments (environmental sampling in specific settings [4]); b) the overall disease burden, mortality and morbidity attributable to such ex-

posure [5]; and c) its economic impact in terms of direct healthcare costs. The project has also examined specific acute respiratory health changes in healthy individuals and patients with respiratory diseases exposed to SHS and SHA [6]. In addition, the project has examined the effectiveness of a novel intervention to reduce SHS exposure in households where smoking is permitted [7]. All these studies are inter-related and involve collaborative coordination among the participant organisations.

In 2017-2018, within work-package 3 of the TackSHS Project, we conducted a cross-sectional face-to-face survey in 12 European countries (Bulgaria, England, France,

riportato di essere esposto a SHA in un qualsiasi ambiente al chiuso almeno una volta a settimana (dal 4,3% in Spagna al 29,6% in Inghilterra) con un tempo mediano di esposizione pari a 43 min/giorno. Il luogo in cui la maggior parte dei non utilizzatori di sigarette ha affermato di essere stato esposto a SHA è stato “altri ambienti al chiuso” (8,3%), seguito da luoghi di lavoro/educativi (6,4%), casa (5,8%), trasporti pubblici (3,5%) e privati (2,7%).

Il fumo di sigaretta e l'esposizione al SHS continuano a essere molto diffusi, mentre l'uso di sigarette elettroniche e l'esposizione passiva ai loro aerosol, seppur in aumento, risultano ancora limitati. Per contrastare l'epidemia dell'uso di tabacco è necessaria l'attuazione e l'implementazione di una legislazione più rigorosa sia a livello nazionale che europeo.

Bibliografia

1. Fernández E, López MJ, Gallus S, Semple S, Clancy L, Behrakis P, et al.; TackSHS Project Investigators; TackSHS Project Investigators. Tackling secondhand exposure to tobacco smoke and aerosols of electronic cigarettes: the TackSHS project protocol. *Gac Sanit* 2020;34:77-82.
2. Gallus S, Lugo A, Liu X, Behrakis P, Boffi R, Bosetti C, et al.; TackSHS Project Investigators. Who smokes in Europe? Data from 12 European countries in the TackSHS survey (2017-2018). *J Epidemiol* 2020. doi: 10.2188/jea.JE20190344.
3. Amalia B, Liu X, Lugo A, Fu M, Odone A, van den Brandt PA, et al.; TackSHS Project Investigators. Exposure to secondhand aerosol of electronic cigarettes in indoor settings in 12 European countries: data from the TackSHS survey. *Tob Control* 2020;30:49-56.
4. Henderson E, Contente X, Fernández E, Tigova O, Cortés-Francisco N, Gallus S, et al.; TackSHS project inves-

tigators. Secondhand smoke exposure in outdoor children's playgrounds in 11 European countries. *Environ Int* 2020; 105775.

5. Carreras G, Lachi A, Cortini B, Gallus S, López MJ, López-Nicolás Á, et al.; TackSHS Project Investigators. Burden of disease from exposure to secondhand smoke in children in Europe. *Pediatr Res* 2020. doi: 10.1038/s41390-020-01223-6.

6. Keogan S, Alonso T, Sunday S, Tigova O, Fernández E, López MJ, et al.; TackSHS Project Investigators. Lung function changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma exposed to secondhand smoke in outdoor areas. *J Asthma* 2020;1-7.

7. Dobson R, O'Donnell R, Tigova O, Fu M, Enriquez M, Fernandez E, et al.; TackSHS investigators. Measuring for change: a multi-centre pre-post trial of an air quality feedback intervention to promote smoke-free homes. *Environ Int* 2020;140:105738.

Germany, Greece, Ireland, Italy, Latvia, Poland, Portugal, Romania and Spain). In each country, a representative sample of around 1,000 subjects aged ≥ 15 years was interviewed. The survey gathered information on tobacco smoking, and e-cigs, and exposure to secondhand tobacco smoke (SHS) and secondhand aerosols (SHA) of e-cigs in different settings.

Overall, 25.9% of participants were current smokers (21.2% women, 31.0% men), ranging from 18.9% in Italy to 37.0% in Bulgaria. Former smokers were 16.5%. Smoking prevalence decreased with increasing age and education level. 30.9% of non-smokers (29.0% women, 33.2% men) reported being exposed to SHS in indoor settings (median time 60 min/day). The prevalence of SHS exposure was 13.1% at home, 11.4% at the workplace, 4.7% in private transportation, 4.0% in pub-



lic transportation, and 14.7% in “other indoor settings” (leisure including bars and restaurants). Prevalence of e-cig use was 2.4% overall

(2.3% women, 2.5% men and inversely related to age) ranging from 0.6% in Spain to 7.2% in England. Overall, 16.0% of e-cig non-users were exposed to SHA in any indoor setting at least weekly (from 4.3% in Spain to 29.6% in England). The median duration of SHA exposure was 43 min/day. “Other indoor settings” was the place where most e-cig non-users were exposed (8.3%), followed by workplace/educational venues (6.4%), home (5.8%), public transportation (3.5%) and private transportation (2.7%).

Cigarette smoking and SHS exposure continue to be highly prevalent, while the use of e-cigs and exposure to their aerosols is still limited. Implementation and enforcement of stricter tobacco control legislation at the national and European level to tackle the tobacco epidemic is still needed.

Comunicazioni libere

Il tabagismo in adolescenza durante il lockdown: una survey condotta in Puglia

D. Bafunno, A. Catino, V. Lamorgese, D. Galetta, V. Longo, A. Mastrandrea, M. Montrone, F. Pesola, I. Marech, S. Cassiano, P. Petrillo, P. Pizzutilo, D. Ricci, N. Varesano, A. Zacheo

Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", IRCCS, Bari

Introduzione

Il presente lavoro indaga l'impatto che la pandemia da COVID-19 ha avuto nell'attitudine a fumare tra gli adolescenti. Abbiamo esaminato: 1) la prevalenza del fumo; 2) il condizionamento esercitato dalla presenza dei genitori fumatori; 3) la percezione della relazione tra COVID-19 e fumo.

Materiali e metodi

Il campione è rappresentato da 719 studenti (65% maschi, M = 16 anni; DS = 1,3) provenienti da vari Istituti di tutta la Puglia che hanno compilato un questionario anonimo online (31 item), durante il lockdown nel mese di marzo 2020.

Risultati

Gli studenti sono stati distinti in fumatori giornalieri (12,8%), occasio-

nali (30,3%), ex fumatori (8,8%) e non fumatori (48,1%). Il 44% dei fumatori giornalieri ha iniziato a fumare prima dei 12 anni con un consumo di sigarette mediamente più alto rispetto agli altri. Inoltre, il 30% di tutti i fumatori vorrebbe smettere ma non riesce, il 27% non ci ha mai pensato, mentre la maggior parte (44%) riferisce che smetterà di fumare entro pochi anni. La percentuale dei genitori fumatori è maggiore nei ragazzi anch'essi fumatori (giornalieri o occasionali) rispetto ai ragazzi non fumatori (68% vs 37,5%). Esaminando l'intero campione relativamente all'impatto della pandemia, l'80% ha segnalato una preoccupazione medio-alta verso la paura del contagio e ritiene che questo virus sia molto pericoloso per il fumatore (84%). La situa-

zione di emergenza sanitaria ha aumentato la consapevolezza della pericolosità della sigaretta rispetto a prima (84%) e ha aumentato la consapevolezza della necessità che i fumatori interrompino "l'abitudine" tabagica (54%).

Conclusioni

I dati evidenziano un alto tasso di giovani fumatori anche durante il lockdown. Tuttavia, a seguito della pandemia, i ragazzi riferiscono una maggiore preoccupazione verso la propria salute e più consapevolezza della pericolosità del fumo. Ne emerge la necessità da parte delle Istituzioni di non trascurare le attività di prevenzione primaria e secondaria anche in questo periodo di emergenza.

Effetti di nicotina e fumo in gravidanza. Analisi di un campione di donne afferenti al Centro Antifumo di Prato negli ultimi 30 mesi

P. Gai¹, V. Galli¹, G. Mattiolo², A. Manfredi³

¹Medico Specialista in Tossicologia Medica, U.F.C. Dipendenze Prato, ASL Toscana Centro; ²Sociologo, U.F.C. Dipendenze Prato, ASL Toscana Centro; ³Medico Specialista in Psichiatria e Psicoterapia, Direttore Area Dipendenze, ASL Toscana Centro, Direttore U.F.C. Servizio per le Dipendenze, Prato

Introduzione

In Italia si stima che il 16% delle donne in gravidanza e il 12% in allattamento continuino a fumare esponendo il nascituro a sostanze nocive. Le sostanze presenti nel fumo di tabacco (nicotina, CO, etc.) passano la barriera placentare e si ritrovano nel sangue cordonale.

La nicotina si accumula nei succhi gastrici, nella saliva e nel latte materno (rapporto latte/plasma 2,9), e attraversa la barriera placentare. È stata rilevata nella circolazione fetale e nel liquido amniotico a concentrazioni rispettivamente del 15% e 88% superiori rispetto al circolo materno.

Materiali e metodi

Abbiamo indagato un campione di donne fumatrici afferenti al Centro Antifumo di Prato, in termini di parità, esito della gravidanza e presenza di fumo di tabacco in gravidanza.

Dal 1° gennaio 2018 al 30 giugno 2020, abbiamo valutato n. 257 nuo-

vi accessi di pazienti tabagiste. Ciascuna paziente ha effettuato almeno una prima visita di valutazione clinica con anamnesi, esame obiettivo, test di Fagerström.

Risultati

Delle 257 nuove pazienti, 195 avevano avuto almeno una gravidanza, durante la quale il 67% aveva continuato a fumare. Nel 13% dei casi con fumo attivo in gravidanza

è stato rilevato un evento avverso. Un unico evento avverso segnalato in una donna con riferita astensione da fumo. Il 53% delle donne che hanno continuato a fumare durante la gravidanza presentano un valore di dipendenza “molto forte” al test di Fagerström.

Conclusioni

Per ridurre il rischio di eventi avversi in gravidanza legati al fumo

di tabacco e di altri prodotti del tabacco (e-cigarette, prodotti a tabacco riscaldato) dobbiamo ridurre il numero di donne fumatrici in gravidanza. Dal 2015 abbiamo attivato una collaborazione con la U.F. Ostetricia basata su:

- formazione specifica alle ostetriche, perché possano fare un intervento di *counselling* breve;
- percorsi dedicati alle donne in gravidanza presso il nostro centro antifumo.

La citisina come farmaco nella disassuefazione da fumo di tabacco. L'esperienza del Centro Antifumo di Prato nel periodo 2018-2020

V. Galli¹, P. Gai¹, A. Manfredi²

¹Medico Specialista in Tossicologia Medica, U.F.C. Dipendenze Prato, ASL Toscana Centro; ²Medico Specialista in Psichiatria e Psicoterapia, Direttore Area Dipendenze, ASL Toscana Centro, Direttore U.F.C. Servizio per le Dipendenze, Prato

Introduzione

Il tabagismo in Europa rappresenta una delle maggiori cause di disabilità e morte prematura. È una patologia e come tale merita di essere trattata.

La citisina è una sostanza estratta da piante appartenenti alla famiglia delle *Fabaceae*, considerata un antico rimedio per il tabagismo, disponibile in Italia come preparato galenico su prescrizione medica. Tale principio attivo ha un'azione agonista sui recettori nicotinici dell'acetilcolina.

Materiali e metodi

Abbiamo considerato un campione di primi accessi al Centro Antifumo di Prato, in Toscana, dal gennaio 2018 al giugno 2020.

Ciascun paziente ha effettuato una prima visita medica specialistica in cui viene proposta una terapia farmacologica e *counselling* individuale e/o di gruppo con programmazione di controlli a distanza. Si è indagato l'andamento clinico dei casi ai quali è stata prescritta la citisina.

Risultati

Nell'arco di 30 mesi abbiamo valutato a prima visita 579 pazienti: 322 uomini e 257 donne. Età media: 54 anni. Consumo medio di 21 sigarette al giorno. Il principio attivo citisina è stato prescritto in 294 casi sui 579 totali. Nel gruppo dei pazienti in trattamento con citisina, di età media 54 aa., il grado di dipendenza al test di Fagerström

ha mostrato un valore ≥ 5 nel 87% dei casi.

Effetti avversi di lieve entità sono stati rilevati in 5 pazienti su 294 (1,7%).

Si è valutata l'astinenza da fumo di tabacco a 1, 3 e 6 mesi: la percentuale dei pazienti astinenti a un mese è stata del 74%, poi del 61% e 40% rispettivamente a 3 e 6 mesi.

Conclusioni

Nella nostra esperienza la citisina mostra buona efficacia con raggiungimento di astinenza da tabacco nel 74% dei casi dopo un mese di trattamento.

La durata della terapia, il costo contenuto e l'origine “naturale” appaiono fattori favorevoli all'aderenza al trattamento.

Le abitudini tabagiche di una popolazione di adolescenti scolarizzati in Friuli-Venezia Giulia

G.B. Modonutti, F. Costantinides

Gruppo di Ricerca sull'Educazione alla Salute (GRES), Trieste

Introduzione

Il fumo di tabacco rappresenta “un fattore di rischio evitabile per

la salute” e questa ricerca intende acquisire informazioni sull'approccio, le abitudini e la percezione

del rischio legato al tabacco e correlati negli adolescenti da utilizzare per programmare e attuare preco-

cemente interventi di informazione, sensibilizzazione, prevenzione e promozione della salute.

Materiali e metodi

Nel periodo febbraio-marzo 2019 hanno risposto alle domande di una scheda questionario sul fumo 447 studenti (M: 65,5%; F: 35,5%; $p < 0,0005$), età 13-21 anni, età media 16,4 anni, scelti *random* fra gli iscritti a cinque Istituti Tecnici e Professionali della provincia di Gorizia.

Risultati

Hanno sperimentato il fumo il 55,9% degli/le adolescenti, mediamente all'età di 13,9 anni, il 2,4% fra i 6-10 anni, il 58,0% fra gli 11-

14 anni, il 38,8% dopo i 14 anni, il 99,6% da minorenni. Fuma il 34,9% degli/le studenti (M: 32,1%; F: 40,3%; $p < 0,09$), i fumatori/trici hanno 16-20 anni, mediamente 16,6 anni, il 64,1% sono minorenni. Il 62,4% degli/le sperimentatori/trici sono diventati fumatori, la sperimentazione corrisponde all'inizio della carriera tabagica per il 68,6% dei/le fumatori/trici, il 12,6% ha iniziato a fumare un anno dopo la sperimentazione, il 10,1% dopo due anni (M: 6,3%; F: 15,6%; $p < 0,07$), il 7,5% tre o più anni dopo. I consumi oscillano fra 0,001-28,0 sig/die, sono mediamente di 5,0 sig/die, quelli abituali (Fab: $> 1,0$ sig/die; 24,4%) prevalgono significativamente (Fab vs Foc $> M: p <$

0,0005; F: $p < 0,005$; MF: $p < 0,0005$) su quelli occasionali (Foc: $< 1,0$ sig/die; 10,5%). Il 59,0% dei fumatori consuma mediamente $< 5,0$ sig/die, il 17,9% fra 5,0-10,0 sig/die, il 18,6% fra 10,0-20,0 sig/die e il 4,5% fuma $> 20,0$ sig/die.

Conclusioni

Le preoccupazioni suscitate dal fumo di tabacco trovano conferma nel contesto scolastico indagato. Le criticità emerse devono indurre i responsabili della emancipazione dei/le giovani a interrogarsi, riflettere e intervenire al fine di favorire l'acquisizione precoce di una coscienza critica e responsabile nei confronti del fumo di tabacco.

L'iniziazione al fumo di tabacco nell'esperienza di una popolazione di adolescenti scolarizzati in Friuli-Venezia Giulia

G.B. Modonutti, F. Costantinides

Gruppo di Ricerca sull'Educazione alla Salute (GRES), Trieste

Introduzione

Conoscere "luoghi e occasioni" della sperimentazione tabagica consente di ottimizzare la programmazione degli interventi di dissuasione e contrasto al fumo.

Materiali e metodi

Hanno risposto alle domande di una scheda questionario sul fumo (febbraio-marzo 2019) 447 studenti (M: 65,5%; F: 35,5%; $p < 0,0005$), età 13-21 anni, età media 16,4 anni, scelti *random* fra gli iscritti a cinque Istituti Tecnici e Professionali della provincia di Gorizia.

Risultati

La sperimentazione accomuna il 53,4% degli/le studenti il 57,6% dei/le quali (M: 52,9%; F: 65,6%; $p < 0,05$) ricorda l'evento. Il 31,6% ha provato a fumare "a casa", 30,4% "da solo", 1,2% "con amici", l'81,6% "extramoenia". Di questi il

38,4% lo ha fatto "al bar", 36,4% "da solo", 2,0% "con amici", il 3,2% "alle feste", l'1,6% "in discoteca". Il 28,4% ha sperimentato il fumo "a scuola", il 9,2% "in giro", lo 0,8% "fuori casa", uno 0,4% in "spiaggia", in "macchina" e/o con "gli/le amici/che". Ricordano "l'occasione" il 33,6% degli/le sperimentatori/trici (M: 26,8%; F: 45,2%; $p < 0,005$), il 18,1% dei quali la riconduce "agli amici", il 17,3% alle "cene, feste e sagre" (M: 13,2%; F: 23,0%; $p < 0,05$), il 7,6% "alla ricreazione", il 6,9% "al catechismo", il 2,1% "all'allenamento" (M: 0,0%; F: 4,9%; $p < 0,05$), lo 0,7% "aspettando la corriera", altrettanti "fuori scuola". Lo "stress, una crisi" hanno indotto il 7,6% alla sperimentazione, per il 3,5% l'occasione è stata un "lutto" (M: 0,0%; F: 8,2%; $p < 0,01$), per l'1,4% la "noia, solitudine" oppure "il ragazzo/a", per lo 0,7% "il papà, nonno".

Conclusioni

Lo studio: a) identifica nella "famiglia, scuola, luoghi d'incontro" il dove la voglia di provare, di divertirsi insieme, le attività associative e la quotidianità hanno indotto alla sperimentazione tabagica; b) enfatizza la necessità di una maggiore attenzione e sensibilità degli adulti significativi e delle Istituzioni che promuovono la salute al modo di porsi dei giovani nei confronti del fumo.

La risorsa del sapere esperienziale nel gruppo di auto-mutuo-aiuto per smettere di fumare

R. Pol, S. Barbaglio

Servizio Dipendenze ASST Cremona

Introduzione

Dal 2001 il SerD di Cremona ha attivato percorsi di trattamento della dipendenza da nicotina attraverso incontri gruppalii secondo il modello dell'auto-mutuo-aiuto guidato da un facilitatore adeguatamente formato.

Materiali e metodi

Il percorso di gruppo viene pubblicizzato attraverso i media locali e locandine divulgative. Alcuni gruppi vengono realizzati in collaborazione con aziende che aderiscono al programma *Workplace Health Promotion* (WHP). Gli incontri del gruppo sono nove, della durata di due ore. Nel primo incontro è prevista la presenza dello pneumologo per proporre l'opportunità di una valutazione per terapia farmacologica di supporto. Gli altri incontri

si focalizzano sui temi seguenti: vantaggi dello smettere di fumare, gestione dell'astinenza, tecniche di autocontrollo e strategie per evitare le ricadute. È inoltre prevista la figura di un *testimonial* che ha raggiunto l'astensione attraverso il percorso di gruppo.

Risultati

Delle 308 persone che hanno aderito al percorso per smettere di fumare è rimasto astinente il 68,7% dei partecipanti; nel *follow-up* a sei mesi sono rimasti astinenti il 47,5%. In relazione al genere si è evidenziato un maggior successo dei maschi (69,5% verso 67,5%), mentre a sei mesi vi è stata un'inversione dei dati (48,3% femmine verso il 46,6% maschi). In relazione all'età si è registrata una maggiore adesione all'astinenza nelle fasce 20-30

(92,8%) e negli over 65 (81,6%).

Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative in relazione al titolo di studio. L'astensione è stata maggiore nei partecipanti che fumavano sino a 20 sigarette al giorno (63,4%) rispetto ai fumatori di oltre 20 sigarette (56,5%). Infine, si è registrato un maggior successo nei partecipanti spontanei (61,9%) rispetto ai partecipanti indirizzati dalle aziende nei programmi WHP.

Conclusioni

Negli ultimi anni si è registrato un costante aumento nelle richieste di trattamento. La scelta di interventi gruppalii, oltre a essere una scelta strategica di salute collettiva e complementare rispetto ad altri percorsi, appare essere efficace ed economica.

Fumare durante il lockdown: un'indagine online sul comportamento dei fumatori

M. Scipioni

Legna Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT), Ass. Prov.le di Campobasso

Introduzione

A fine marzo 2020, le misure adottate per arginare la pandemia da COVID-19 avevano introdotto notevoli cambiamenti nelle abitudini e nei contesti della vita quotidiana degli italiani. La presente indagine online mirava a esplorare il comportamento dei fumatori durante il *lockdown*, in rapporto al periodo precedente.

Materiali e metodi

L'indagine è stata condotta diffondendo, mediante pagine Facebook inerenti tematiche psicologiche, un questionario relativo a variabili sociodemografiche, comportamento tabagico e propensione alla cessazione del fumo di sigaretta, sia attuali (marzo 2020) che riferite al periodo precedente (gennaio 2020).

Risultati

Sono state raccolte e analizzate le risposte di 143 fumatori da 19 Regioni, età 19-65 aa. (M = 32 ± 10), prevalentemente donne (65%), laureati (71%), lavoratori (59%) o studenti (30%), che fumavano quotidianamente in media da 14 ± 10 aa.

Il consumo medio giornaliero riferito a marzo è risultato inferiore rispetto a gennaio (10,4 ± 8 vs 11,2 ± 7 sig/die). Il 40% del campione ha infatti dichiarato di fumare meno rispetto a prima, mentre il 21% fumava maggiormente. Questi due sottogruppi differivano relativamente alle medie di: età (29 vs 35,2 aa.), anni di fumo (10,5 vs 16,6) e numero di sig/die pre-*lockdown* (9,3 vs 12,3).

Inoltre, al momento dell'indagine, il 63% dei fumatori stava pensando

di smettere: in lieve aumento rispetto al periodo precedente (54%). La prevalenza dei fumatori che tentavano di smettere era passata dal 15 al 21%: la metà di questi ci provava già a gennaio. In generale, solo 6 hanno cercato assistenza per la cessazione.

Conclusioni

Nel particolare campione di fumatori esaminato, coloro che hanno ridotto il numero di sigarette fumate quotidianamente durante il *lockdown* erano il doppio rispetto a chi lo ha aumentato. Sono risultati, inoltre, mediamente più giovani, fumatori da minor tempo e con livelli di consumo giornaliero pre-*lockdown* inferiori. In lieve incremento, rispetto al periodo precedente, il numero di persone coinvolte in tentativi di cessazione, perlopiù autogestiti.

Le abitudini dei fumatori e la percezione del rischio durante il lockdown: un'indagine online

M. Scipioni

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT), Ass. Prov.le di Campobasso

Introduzione

Nella prima settimana di *lockdown*, le Istituzioni scientifiche e sanitarie lanciarono l'allarme sul fumo di tabacco come fattore associato a maggiore gravità della sintomatologia da COVID-19. Pertanto, si è ritenuto opportuno indagare abitudini e opinioni dei fumatori in quel particolare periodo.

Materiali e metodi

L'indagine online è stata condotta a fine marzo 2020, diffondendo su Facebook un questionario inerente variabili sociodemografiche, comportamento tabagico, credenze e percezione del rischio, attuali e riferite al periodo precedente (gennaio 2020).

Risultati

Hanno partecipato 143 fumatori, età 19-65 aa. (Media: 32 ± 10), prevalentemente donne (65%), laureati (71%), lavoratori (59%). Fumatori quotidiani mediamente da 14 ± 10 aa., con un consumo medio di $10,4 \pm 8$ sig/die.

9 su 10 erano consapevoli del loro maggior rischio di sviluppare sintomatologia severa da COVID-19, il 45% di loro ammetteva la possibilità di contagiarsi. Di questi, il 44% ha riferito di fumare meno, il 24% di più. Complessivamente, il



40% del campione fumava meno rispetto a prima e il 21% maggiormente. Chi ha ridotto, considerava influenti i cambiamenti nella routine quotidiana (20%) e nel tempo

trascorso nei luoghi di ritrovo (23%) o con amici/colleghi (14%). Gli altri, pur attribuendo anch'essi responsabilità ai cambiamenti nel quotidiano (20%), ritenevano influenti stress ed emozioni spiacevoli (19%), noia (18%).

Conclusioni

Tra coloro che si ritenevano vulnerabili al contagio e consapevoli del rischio rappresentato dall'essere fumatori in tempo di COVID-19, i soggetti che hanno diminuito il consumo giornaliero di sigarette sono circa il doppio di coloro che lo hanno aumentato, in linea con la tendenza riscontrata nel campione. Pur accomunati dal ritenere i cambiamenti nella routine, connessi al *lockdown*, responsabili di riduzioni e aumenti nel consumo, i fumatori imputavano principalmente a stati emotivi spiacevoli il loro aumentato consumo di sigarette, mentre consideravano associati al loro fumare meno l'aver trascorso minor tempo nei luoghi di ritrovo o con amici/colleghi.

Il Centro Antifumo in era coronavirus. Primi risultati di un progetto pilota

F. Tarantino

Direzione Centro Antifumo di Copertino, ASL Lecce, Resp. Regionale SITAB, Psicologo Psicoterapeuta

Introduzione

Il presente progetto è nato per contrastare il fumo, in questa emergenza sanitaria da COVID-19, attraverso l'inserimento dell'attività a distanza. Esso ha come scopo, tra l'altro, la prosecuzione degli altri progetti del Centro Antifumo di Copertino, attivi da diversi anni, tra cui: 1) *No Smoking at school* per il contrasto

del fumo in ambito scolastico, 2) "Niente fumo per uno stile di vita sano" per la lotta al fumo nella ASL, 3) "Protocollo d'Intesa tra i Medici di Medicina Generale e Centro Antifumo", 4) "Distretto Socio-sanitario libero dal fumo". Si propone inoltre di continuare l'attività a distanza anche dopo l'emergenza sanitaria.

Materiali e metodi

Il progetto è stato preceduto da un'indagine su un campione di 90 fumatori per sondare l'utilità dei trattamenti a distanza (TAD) e trattamenti in presenza (TIP). I fumatori, trattati nel semestre del *lockdown* nazionale, sono 47 (29 M, 18 F), di cui 9 sono stati trattati solo con TAD, mentre 38 (22 M,

16 F) con trattamenti integrati e cioè con TAD e TIP. Sono stati previsti alcuni indicatori di efficienza-efficacia e la valutazione della *customer satisfaction*.

Risultati

Il 28,9% dei fumatori, trattato con TAD e TIP, ha cessato di fumare (remissione parziale DSM-5), il 52,6% ha ridotto il numero delle sigarette di circa la metà, il 18,5% è passato

dallo stadio di “precontemplazione” a quello di “contemplazione”. I fumatori seguiti solo con TAD hanno evidenziato una cessazione del fumo pari al 22,2%, mentre il 55,6% ha continuato a fumare lo stesso numero di sigarette, il resto ha evidenziato una riduzione di circa la metà delle sigarette. I risultati inerenti alla valutazione della *customer satisfaction* sono ampiamente positivi.

Conclusioni

Questo studio segnala l'utilità dei trattamenti antifumo a distanza e soprattutto dei trattamenti integrati (a distanza e in presenza), specialmente in questa emergenza sanitaria dovuta al nuovo coronavirus, in sintonia con lo sviluppo della telemedicina.

Un protocollo d'intesa tra Centro Antifumo e Medici di Medicina Generale per il contrasto del tabagismo

F. Tarantino

Direzione Centro Antifumo di Copertino, ASL Lecce, Resp. Regionale SITAB, Psicologo Psicoterapeuta

Introduzione

La presente ricerca “sul campo” esamina i vantaggi di un “Protocollo d'intesa”, tra Centro Antifumo e Medici di Medicina Generale (MMG), per il contrasto del tabagismo. Esso si è rivelato utile, in questa emergenza sanitaria da COVID-19, anche per l'integrazione dell'attività in presenza e a distanza, nonché per lo sviluppo della “rete territorio-ospedale”.

Materiali e metodi

Il “Protocollo d'intesa” è stato stipulato sulla base di una ricerca propeutica rivolta a un campione di 50 MMG. Esso prevede le modalità pratiche di collaborazione tra MMG e Centro Antifumo. In particolare, è prevista una scheda di segnalazione, la presa in carico dei fumatori presso lo studio di

MMG, un lavoro di gruppo, l'“intervento clinico minimo” preliminare da parte del MMG, alcuni indicatori di efficacia-efficienza per valutare l'attività, la misurazione della *customer satisfaction*. I fumatori, inviati in un triennio dai MMG, sono 94 (M: 52; F: 42) e trattati secondo le linee guida antifumo e della telemedicina nazionali.

Risultati

Il 31,9% ha smesso di fumare. Il 53,2% ha ridotto il numero delle sigarette fumate da un terzo a due terzi, mentre il 10,6% sino a quasi un terzo. Il 2% è rimasto inalterato. Il dato più importante è la riduzione del numero di sigarette fumate. Inoltre, nell'ultimo semestre del triennio, che ha coinciso con l'emergenza sanitaria da COVID-19,

vi è stato un incremento degli interventi, a distanza e in presenza, di circa il 50% frutto del lavoro di “rete”. Gli esiti riguardo alla *customer satisfaction* sono positivi.

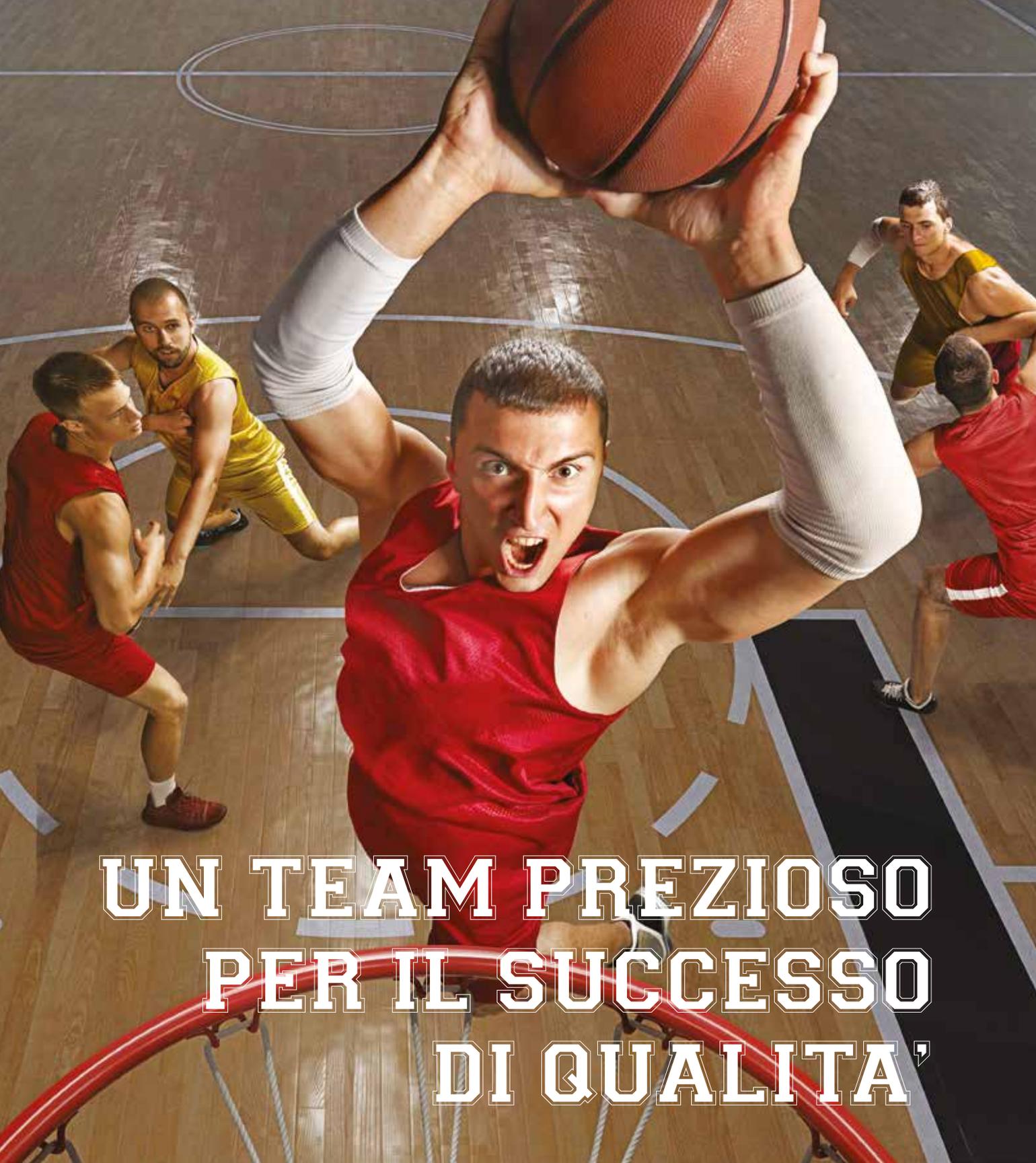
Conclusioni

L'uso del “Protocollo d'Intesa” promuove risultati positivi tanto nel trattamento dei fumatori quanto nel lavoro d'integrazione dei servizi sociosanitari, come testimoniato dall'aumento delle richieste di interventi antifumo. Inoltre, esso favorisce l'integrazione degli interventi, in presenza e a distanza, che in questo periodo di pandemia è fondamentale in accordo con le “Indicazioni *ad interim* per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19” dell'Istituto Superiore di Sanità.

Ringraziamento ai Revisori 2020

I Direttori e il Comitato di Redazione di *Tabaccologia* ringraziano i Revisori degli articoli pubblicati nel corso dell'anno 2020 e nel presente fascicolo:

Daniel L. Amram (Pontedera, PI); Martina Antinozzi (Roma); Massimo Baraldio (UD); Christian Chiamulera (VR); Tiziana Fanucchi (FI); Giuseppe Gorini (FI); Stefania Pasquariello (Roma); Francesco Pistelli (PI); Rosa Stella Principe (Roma); Franco Romano (CS); Antonio Sanna (PT); Alessandro Vegliach (GO) e Lorenzo Zamboni (VR).



**UN TEAM PREZIOSO
PER IL SUCCESSO
DI QUALITA'**

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

✉ gestyweb@sintexservizi.it

gestYweb

La soluzione mirata ed efficace a supporto del Cliente in
piena trasparenza dei processi di investimento

Istruzioni per gli Autori

Tabaccologia (*Tabaccology*) è l'organo ufficiale della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB) ed è una rivista medico-scientifica a libero accesso. Essa viene pubblicata con cadenza trimestrale (più eventuali supplementi). Vengono pubblicati editoriali, articoli originali, rassegne, "Tribuna", "Focus On" e "Perspective & Research" su argomenti legati alla tabaccologia (tossicologia del fumo di tabacco, prevenzione e terapia del tabagismo, patologie tabacco-correlate). Su Tabaccologia sono pubblicati articoli provenienti non solo dall'Italia ma anche dall'estero in maniera gratuita senza alcun costo per gli Autori. Tutti gli articoli devono essere inviati in formato Word (.doc) tramite e-mail all'indirizzo redazione@tabaccologia.it. Le Figure e le Tabelle devono essere inviate in file separati in formato Powerpoint (.ppt), .tif o .jpg. Il testo deve essere in formato Times New Roman corpo 12 con doppia interlinea e numerazione riportata a fondo pagina.

Tutti gli articoli verranno sottoposti alla valutazione con un doppio referaggio anonimo. Gli autori degli articoli accettati per la pubblicazione dovranno dichiarare via e-mail il trasferimento del copyright alla rivista Tabaccologia.

Vengono presi in considerazione per la pubblicazione articoli scritti in italiano e in inglese. Avranno precedenza di pubblicazione quelli in doppia lingua (ita/eng). Tutti gli editoriali saranno pubblicati in doppia lingua (ita/eng). Gli articoli in italiano devono comunque contenere titolo, riassunto (summary) e parole chiave in lingua inglese. Gli articoli in inglese verranno tradotti in italiano a cura della Redazione.

La prima pagina del manoscritto deve includere: a) il titolo dell'articolo in italiano ed in inglese; b) i nomi e cognomi degli Autori; c) le istituzioni di appartenenza degli Autori; d) l'indirizzo di posta ordinaria; i numeri di telefono, fax e indirizzo e-mail dell'Autore di riferimento. La seconda pagina degli articoli originali e delle rassegne deve includere il riassunto (abstract) e dalle 3 alle 5 parole chiave. Il riassunto non deve eccedere le 250 parole. Il riassunto degli articoli originali deve essere strutturato nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Conclusioni. A seguire il summary in inglese, che nel caso degli articoli originali, deve essere così strutturato: Introduction, Methods, Results, Conclusions, e dalle 3 a 5 keywords. Il corpo del manoscritto segue dalla terza pagina. Non vi sono limiti di parole per gli articoli, ad eccezione degli Editoriali che non devono eccedere le 1000 parole. Gli articoli originali devono essere strutturati nei seguenti paragrafi: Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione, Conclusioni. Le Introduzioni e Conclusioni devono essere presenti anche nelle Rassegne.

Gli Articoli Originali che includono qualsiasi procedura diagnostica o terapeutica su esseri umani o animali devono chiaramente indicare sotto la responsabilità degli Autori nei "Metodi" che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i soggetti inclusi nello studio e che tutti gli esperimenti sono stati condotti in accordo con gli standard etici stabiliti dal comitato etico istituzionale o nazionale e con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, revisionata nel 2000. Se esistono dubbi circa l'aderenza agli standard della Dichiarazione di Helsinki, gli Autori devono esprimere il rationale del loro approccio, e dimostrare che

il comitato etico istituzionale ha esplicitamente approvato gli aspetti di dubbio dello studio. Quando vengono riportati esperimenti su animali, gli autori devono indicare quale guida istituzionale o nazionale hanno seguito per il trattamento e l'utilizzo degli animali da laboratorio.

Alla fine del corpo del manoscritto gli Autori devono indicare i seguenti punti:

- 1. Conflitto di interessi:** tutti gli Autori devono indicare eventuali conflitti di interesse. Un conflitto di interessi si verifica quando un autore (o istituzione dell'autore) ha una relazione finanziaria o personale che influenza in maniera inappropriata (bias) la sua condotta (queste relazioni sono anche conosciute come commitments, competing interests, o competing loyalties).
- 2. Fonti di finanziamento** (solo per articoli originali): tutte le eventuali fonti di finanziamento devono essere dichiarate dagli Autori. Tabaccologia applica un embargo a tutti i lavori che abbiano ricevuto finanziamenti dalle industrie e compagnie del tabacco. Pertanto gli articoli non verranno presi in considerazione per la pubblicazione.
- 3. Eventuali ringraziamenti.**
- 4. Bibliografia:** ai termine del manoscritto devono essere indicate le referenze citate, come in ordine di apparizione nel testo. Nel testo, il numero di ogni referenza deve essere indicato fra parentesi quadra. Non vi sono limiti per il numero di referenze citate. Le voci bibliografiche devono indicare, seguendo il noto Vancouver Style: il cognome e le iniziali del nome degli autori (al massimo 6), il titolo completo dell'articolo in lingua originale, le informazioni abbreviate sulla rivista, in accordo con il Medical Index, l'anno di pubblicazione, il volume e la pagina di inizio e fine. Per esempio: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-25. I capitoli dei libri devono indicare il cognome e le iniziali degli autori, il titolo del capitolo, il cognome e le iniziali del nome degli autori del libro, la casa editrice, il luogo e l'anno di pubblicazione. Per esempio: Murphy DM, Fishman AP. *Bullous diseases of the lung*. In: Fishman AP, *Pulmonary diseases*. McGraw-Hill New York, 1998.

I siti web citati devono indicare il titolo del soggetto e l'indirizzo web. Per esempio: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb_mon.htm.

Le Tabelle e le legende delle Figure devono seguire il corpo del manoscritto e devono essere numerate consecutivamente. Le Figure devono essere inviate in file separati e devono essere in formato Powerpoint (.ppt), .tif o .jpg.

Tabaccologia si riserva il diritto di apportare cambiamenti formali nel testo. Gli articoli non redatti secondo queste istruzioni non verranno considerati per la pubblicazione.

Segreteria di redazione: mirka.pulga@sintexservizi.it

Instructions to Authors

Tabaccologia (*Tabaccology*) is the official journal of the Italian Society of Tabaccology (SITAB) and is an open-access quarterly scientific-medical journal. Four issues per year are published, as well as eventual supplements. Editorials, Original Articles and Reviews, as well as "Focus On" and "Perspective & Research" about tobacco-related topics i.e. tobacco, Tabaccology, pathologies due to cigarette smoking, addiction and prevention, are considered for publication. All contributions must be sent in a Word (.doc) format by e-mail to the following address: redazione@tabaccologia.it. Figures are to be sent in separate files in formats such as Powerpoint (.ppt), .tif or .jpg. The editors welcome the submission of contributions from Italy and from all over the World.

No publication charge or article processing charge is required. All accepted manuscripts will be published free of charge.

The text should be double spaced, using a Times New Roman font, 12pt. character size. Pages should be enumerated at the end of each page.

All non-invited contributions will be sent to two different referees in double blind for evaluation.

Correspondences regarding submitted manuscripts will take place by means of e-mail. The authors of accepted papers will be asked to sign in an agreement to transfer the manuscript's copyright to Tabaccologia.

Original articles in Italian and English languages are mandatory for publication. Articles written in both languages (Italian and English) will have publication priority. All editorials will be published in both (Italian and English) languages. In case of articles in Italian, the title, abstract and key words must be translated in English by the Authors. English written articles will be translated in Italian by the journal editor office.

The first page of the manuscript should include: a) the title of the article in Italian and/or in English; b) authors' names; c) authors' institution(s); d) mail address, phone number, fax and e-mail address of the corresponding author.

The second page of original articles and reviews should include the summary (abstract), and 3 to 5 key words. The summary should not exceed 250 words. The summary of Original Articles should be structured in the following paragraphs: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions; and finally, when requested (as discussed before), the summary in English. The manuscript body should follow at page three. There is no word limit for the articles, except for the Editorials, which should not exceed 1000 words. Original Articles should be structured as follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions. Review articles should provide for Conclusions as well.

Original Articles that are based on human or animal experiments must include a statement under the authors' responsibility in the "methods" section, that all experiments were carried out in accordance to the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and to the 1975 Helsinki Declaration,

revised in the year 2000. In case of any residual doubt whether the research was accomplished in accordance with the Helsinki Declaration or not, the authors must clarify the rationale of their approach and give explicit proof of the institutional review body approval in respect to the doubtful aspects of their study. When reporting experiments on animals, authors should indicate which institutional and national guidelines for care and use of laboratory animals were followed.

At the end of the manuscript body the authors must relate on the following aspects:

- 1. Conflict of interest:** all authors should declare any occurring conflict of interest. Conflict of interest may subsist if an author (or the author's institution) has economical or personal relationships that may inappropriately influence his or her actions (biases).
- 2. Source of funding** (for Original Articles only): any source of funding should be declared by the authors. Tabaccologia applies an embargo policy towards contributions that received funding from tobacco industries and/or companies. Therefore, these contributions shall not be considered for publication.
- 3. Bibliography:** at the end of the manuscript body, quoted references should be listed in order of appearance in the text. No limits are given for quoted references. In the text, the number of each reference should be indicated in brackets. For information on the Vancouver Style used by this journal please visit <http://www2.le.ac.uk/library/help/citing/vancouver-numbered-system/vancouver-numbered-system>. Quoted journal's articles should indicate: surname and name initials of all authors (maximum 6 authors), complete title of the article in its original language, abbreviated information of the journal, according to the Medical Index, publication year, volume and pages (beginning and end). For example: Stanton WR, Oei TPS, Silva PA. Sociodemographic characteristics of adolescent smokers. *Int J Addiction* 1994; 29: 913-25. Book chapters should indicate the authors' surnames, names initials, the chapter title, surnames and names initials of the authors of the book, editor, place and year of publication. For example: Murphy DM, Fishman AP. *Bullous diseases of the lung*. In: Fishman AP, *Pulmonary diseases*. McGraw-Hill New York, 1998.

Websites should indicate the subject title and web address. For example: Carbon Monoxide – Environmental Health Center, National Safety Council: www.nsc.org/ehc/indoor/carb_mon.htm.

Tables and image captions should follow the manuscript body and be enumerated consecutively. Images should be sent in separate files in Powerpoint (.ppt), in .tif or .jpg. Tabaccologia has the right to provide for corrections on the text. Articles not complying with the above instructions may not be considered for publication.

Editorial secretariat: mirka.pulga@sintexservizi.it



LA SALUTE RESPIRATORIA

LE RISPOSTE DELLA
PNEUMOLOGIA DEL 21°
SECOLO DI FRONTE
AI NUOVI SCENARI
AMBIENTALI, TECNOLOGICI
ED ORGANIZZATIVI

Endorsement



Federazione Italiana
della Pneumologia

WWW.PNEUMOLOGIA2021.IT

6-8 Novembre 2021 - Milano, MiCo

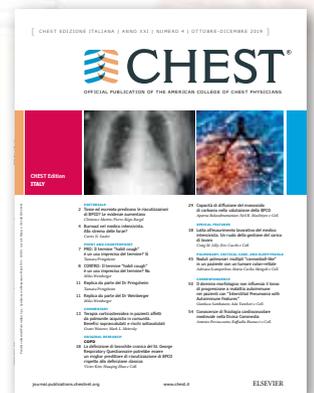
A I P O
RICERCHE 

Via Antonio da Recanate, 2 | 20124 MILANO
Tel. +39 02 36590350 | Fax +39 02 66790405
CONGRESSO@PNEUMOLOGIA2021.IT

segui su 

Il valore di un'idea sta
nel metterla in pratica

Thomas Alva Edison



La sinergia delle competenze è la forza delle nostre idee,
l'esperienza la capacità di metterle in pratica

Visita la sezione
Editoria del sito
www.sintexservizi.it

sintex

Un modo nuovo di comunicare in Sanità

via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
☎ +39 02 66790460 - ✉ azienda@sintexservizi.it

🌐 www.sintexservizi.it

SEGUICI SU  