

COVID-19 e fumo: evidenze dall'Italia e dal mondo

Silvano Gallus

Sin dall'inizio della pandemia da coronavirus di fine 2019 (SARS-CoV-2), si è cercato di capire quale potesse essere il ruolo potenziale di alcuni stili di vita sull'incidenza dell'infezione da SARS-CoV-2 e sul decorso della malattia COVID-19. Sono così stati pubblicati centinaia di articoli o commenti sulla relazione tra il fumo di sigaretta e il rischio di incidenza, gravità e mortalità per COVID-19. Questi articoli hanno mostrato frequentemente risultati contrastanti che lasciavano spesso confuso il lettore. In occasione della *Giornata Mondiale senza Tabacco* si è voluto fare chiarezza sull'attuale evidenza scientifica riguardo alla relazione tra fumo e COVID-19. È stato poi presentato uno studio multicentrico italiano con l'obiettivo di quantificare proprio l'associazione tra fumo e gravità e mortalità per COVID-19: lo studio

COSMO-IT [1].

Dall'inizio della pandemia, decine e decine di articoli pubblicati su riviste *peer-reviewed* – o su archivi di articoli *preprint* – hanno fornito informazioni sulla prevalenza dei fumatori tra i soggetti con SARS-CoV-2 o tra serie di pazienti con COVID-19. La prevalenza di fumatori, variando da 0 al 70% in Asia, da 0 al 23% in Europa e dall'1 al 35% nelle Americhe, risultava piuttosto eterogenea. Più importante, la prevalenza di fumo era sistematicamente molto inferiore rispetto alle stime di prevalenza tra gli adulti dei Paesi dove erano stati condotti gli studi [2]. Questo aveva fatto pensare che il fumo potesse avere un ruolo protettivo per l'incidenza della infezione da SARS-CoV-2. È importante mettere in chiaro che queste indagini hanno numerose limitazioni. Il disegno di studio di tutte queste ricer-

Smoking and COVID-19: current evidence from Italy and the world

Silvano Gallus

Since the spread of the coronavirus pandemic in late 2019 (SARS-CoV-2), great effort has been made to understand the potential role of selected lifestyle habits on SARS-CoV-2 infection and the progression of COVID-19 disease. Several studies have been conducted and hundreds of articles or commentaries have been published on the relationship between cigarette smoking and the risk of incidence, severity and mortality for COVID-19. These articles frequently showed contrasting results that often confused readers. In occasion of the *World No Tobacco Day* we tried to elucidate on the current scientific evidence regarding the relationship between smoking and COVID-19. It was then presented a multicentric Italian study with the aim of quantifying the association between smoking and severity and mortality for COVID-19: the COSMO-IT study [1]. Since the start of the pandemic, a number of articles

published in peer-reviewed journals - or in preprint archives - have provided information on the prevalence of smokers among subjects with SARS-CoV-2 infection or among series of patients with COVID-19 disease. The prevalence of smokers was quite heterogeneous, ranging from 0% to 70% in Asia, from 0% to 23% in Europe, and from 1% to 35% in the Americas. More importantly, smoking prevalence was systematically lower than adult prevalence estimates observed in countries where the studies were conducted [2]. This suggested that smoking could have a protective role on the incidence of SARS-CoV-2 infection. It is important to mention that these investigations hid numerous limitations. The study design of all these researches is the one used in case series which cannot be used to derive any causal conclusions since they do not have a control group. In addition, most of these studies are subjected to information bias and, above all, import-

che è quello delle “serie di casi” che, non avendo un gruppo di controllo, non possono essere utilizzate per trarre alcuna conclusione causale. Inoltre, molti di questi studi soffrono di *bias* di informazione e, soprattutto, di importanti *bias* di selezione: molte serie di casi sono basate su popolazioni selezionate con una bassa proporzione di fumatori (per esempio, anziani e operatori sanitari), altri non sono disegnati con lo scopo di indagare il fumo, e in alcuni studi tale informazione è ricavata solo dalle cartelle cliniche (di frequente senza informazioni sul fumo). Infine, spesso (o sempre) i malati gravi sono esclusi dagli studi. Non si può pertanto basare l’evidenza sull’associazione tra fumo e incidenza di COVID-19 su questo tipo di studi. È necessario invece basarsi sul crescente numero di studi di coorte che indagano l’incidenza di COVID-19 e che sono condotti sulla popolazione generale. Simons e coll., in una metanalisi – basata su questo tipo di studi e aggiornata a marzo 2021 [2] – hanno mostrato come, rispetto a coloro che non avevano mai fumato, i fumatori hanno un rischio relativo, RR, di 0,71 (intervallo di confidenza, CI, al 95%: 0,61-0,82) e gli ex fumatori di 1,03 (95% CI: 0,95-1,11). Per quanto riguarda invece la gravità e mortalità per COVID-19, ci sono meno dubbi: i fumatori hanno più frequentemente un decorso sfavorevole della malattia

ant selection bias: many case series are indeed based on selected populations with a low proportion of smokers (e.g., elderly, health workers). Other studies are not designed to investigate smoking and in some of them this information is derived only from medical records (frequently without information on smoking habits). Finally, often (or always) patients with a more severe Covid-19 are systematically excluded from the studies. Therefore, evidence of the association between smoking and SARS-CoV-2 incidence cannot be based on this type of studies. Instead, evidence should be built on the increasing number of cohort studies investigating the incidence of SARS-CoV-2 infection on samples based on the general population. Simons et al., in a meta-analysis -based on this type of studies, updated in March 2021 [2], showed how, compared to never smokers, current smokers have a relative risk, RR, of 0.71 (confidence interval, CI, 95%: 0.61-0.82) and ex-smokers of 1.03 (95% CI: 0.95-1.11) of being infected with SARS-CoV-2.

For what concerns COVID-19 severity and mortality, the evidence is more robust: compared to non-smokers, current smokers have more frequently an unfavourable progression of the disease [3, 4]. This is confirmed by another meta-analysis conducted and updated in 2021 by Umnuaypornlert et al.[5], who pointed out that current smokers have a greater risk of both COVID-19 severity (RR = 1.58; 95% CI: 1.16-2.15) and mortality (RR = 1.46; 95% CI: 1.18-1.79)

rispetto ai non fumatori [3,4]. Questo viene attestato da un’altra metanalisi aggiornata e condotta nel 2021 da Umnuaypornlert e coll. [5], che hanno messo in evidenza come coloro che fumano hanno un rischio maggiore sia di gravità della malattia (RR = 1,58; 95% CI: 1,16-2,15) che di mortalità (RR = 1,46; 95% CI: 1,18-1,79) (Figura 1). Gli ex fumatori mostrano anch’essi un eccesso di rischio rispetto a coloro che non hanno mai fumato.

Per quanto concerne l’attuale evidenza scientifica, si può pertanto concludere che molte serie di casi di pazienti con COVID-19 mostrano basse prevalenze di fumo. Questi studi sono soggetti a maggiori limitazioni e non dovrebbero essere considerati per la valutazione dell’associazione. Dobbiamo, infatti, basare la conoscenza su studi di coorte. Le metanalisi basate su questi studi longitudinali mostrano risultati contrastanti e meno eclatanti riguardo al ruolo del fumo sull’infezione da SARS-CoV-2. Esiste invece una acclarata evidenza di un eccesso di rischio del 30-50% di gravità e mortalità per COVID-19 per i fumatori (sia attuali che ex fumatori) rispetto a coloro che non fumano.

Pochi dati sono disponibili dall’Italia. Lo studio COSMO-IT ha appena ultimato l’arruolamento di circa 2.000 pazienti con una diagnosi confermata di COVID-19 e presto verrà effettuata l’analisi dell’intero

(Figure 1). Ex-smokers also show an excess of risk of a severe progression of the disease compared to never smokers. Therefore, the current scientific evidence shows that many case-series of COVID-19 patients report a low prevalence of smokers. These studies are subjected to major limitations and should not be considered for the assessment of any causal association. We need to base our knowledge on cohort studies. Meta-analyses based on these longitudinal studies show contrasting and less striking results regarding the role of smoking on SARS-CoV-2 infection. On the other hand, there is strong evidence of an excess-risk of 30-50% on COVID-19 severity and mortality forever smokers (both current and ex-smokers) compared to non-smokers.

Few data are available from Italy. The COSMO-IT study has just completed the recruitment of about 2000 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and soon the analysis of the entire sample of patients will be carried out. It is an observational, longitudinal, and multicentric Italian study (24 centers selected throughout Italy, Figure 2), conducted by the Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri in Milan in collaboration with the Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) of Florence, the Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), the Istituto Superiore di Sanità (ISS), the Sapienza University of Rome and the Istituto Nazionale dei Tumori of Milan [1].

Attuali vs mai fumatori / Current vs never smokers

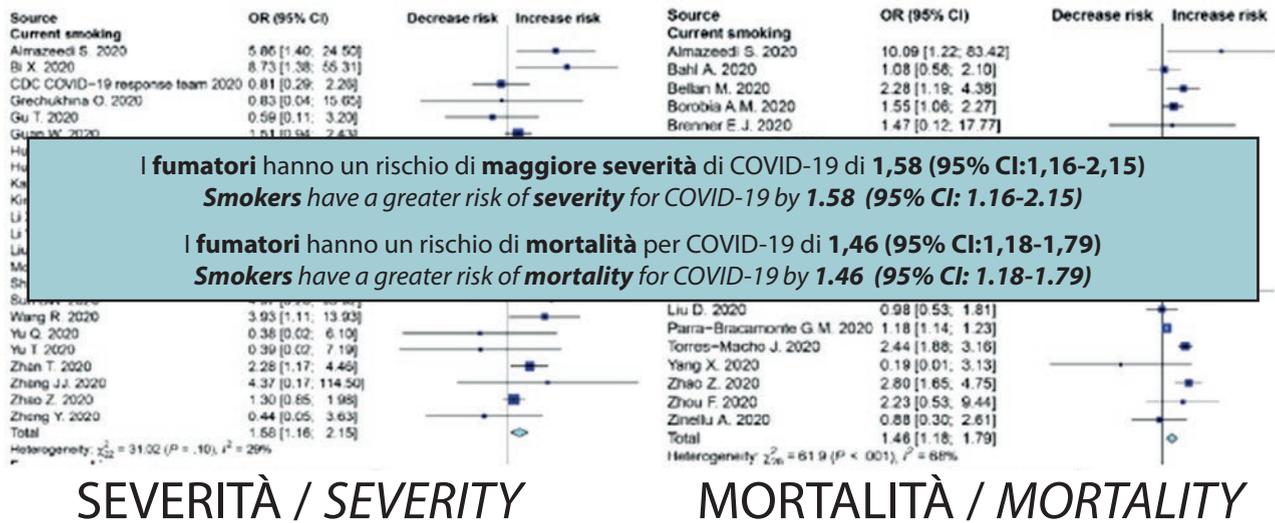


Figura 1 Fumo e severità/mortalità per COVID-19 (mod. da Umnuaypornlert et al.) [5].

Figure 1 Smoking and severity/mortality for COVID-19 (mod. by Umnuaypornlert et al.) [5].

campione di pazienti. Si tratta di uno studio italiano osservazionale, longitudinale, e multicentrico (24 Centri sparsi in tutta Italia, Figura 2), condotto dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano in collaborazione con l'Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) di Firenze, la Società Italiana di Tabaccologia (SITAB), l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Università La Sapienza di

Roma e l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano [1]. Lo studio COSMO-IT ha l'obiettivo di indagare il ruolo del fumo e altri fattori di rischio evitabili sulla prognosi di COVID-19. In particolare, il progetto è volto a quantificare l'associazione tra stato di fumo e rischio di gravità e mortalità di COVID-19, valutare il ruolo della cessazione del fumo di sigaretta sul decorso di COVID-19, quantificare l'associazione tra altri poten-

The COSMO-IT study aims to investigate the role of smoking and other avoidable risk factors on the prognosis of COVID-19. In particular, the project aims to quantify the association between smoking habits and risk of severity and mortality of COVID-19, assess the role of smoking cessation on the progression of COVID-19, quantify the association between other potential risk factors and the risk of an unfavourable progression of COVID-19, compare the smoking status in hospitalized patients with that in patients placed in home isolation in some territorial realities. The questionnaire, delivered through either a paper-and-pencil mode, or an online or an offline tool, collects information on socio-demographic characteristics, habits and lifestyles, comorbidity and past drug therapies, symptoms, treatment for COVID-19, and potential risk factors, such as: body mass index, smoking habit, electronic cigarette use, heated tobacco product use, second-hand smoke, alcohol consumption, pre-existing diseases, sleep apnea and drug use. The questionnaire also contains a specific section on hospitalization or home isolation subsequent to COVID-19 diagnosis

containing information on hospitalization and treatment during hospitalization/isolation, complications during hospitalization/isolation, outcome or transfer to another facility/hospital. Some preliminary results were presented during the World No Tobacco Day. Initial analyses were carried out on 1406 COVID-19 patients from 16 centres. In this population, 18.6% had an unfavourable progression of the disease (i.e., composite outcome: intubation, intensive care unit or death). Mortality was only available in selected centers, where 15.1% of patients died due to COVID-19. The average age of the entire sample was 65 years. It is important to note, however, that the average age of current smokers was 58, the average age of ex-smokers was 67, and the average age of those who had never smoked was 64 years. Therefore, compared to never smokers, ex-smokers were 3 years older and current smokers were 6 years younger. These age differences are not negligible. Indeed, they are hugely relevant if we consider that in Italy, as in the rest of the world, the risk of lethality for COVID-19 cases increas-

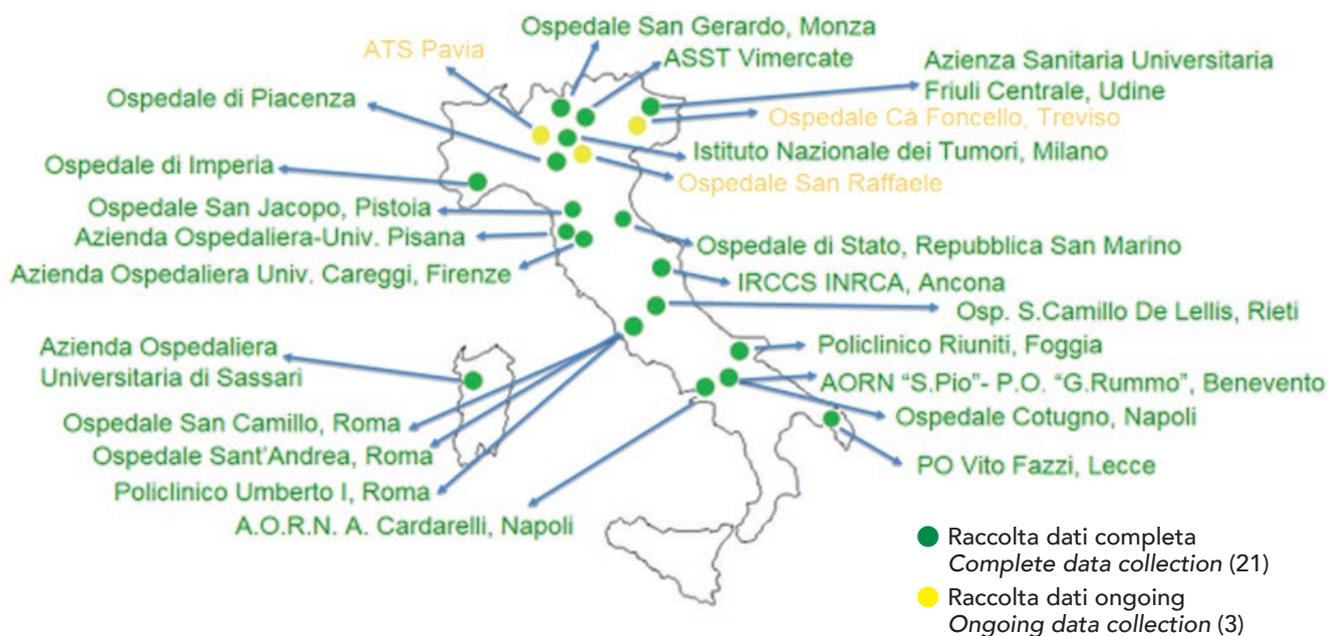


Figura 2 Centri italiani (24) coinvolti nello studio COSMO-IT.
Figure 2 Italian Centers (24) involved in COSMO-IT Trial.

ziali fattori di rischio e il rischio di un decorso sfavorevole di COVID-19, confrontare lo stato di fumo in pazienti ospedalizzati con quello in pazienti posti in isolamento domiciliare raccolti in alcune realtà territoriali. Il questionario, raccolto sia in cartaceo che in modalità *online* o *offline*, contiene informazioni su caratteristiche sociodemografiche, abitudini e stili di vita, comorbidità e pregresse terapie farmacologiche,

sintomi, trattamento per il COVID-19 e potenziali fattori di rischio, quali: indice di massa corporea, abitudine al fumo, sigaretta elettronica, tabacco riscaldato, fumo passivo, consumo di alcool, patologie pre-esistenti, apnee notturne, uso di farmaci. Il questionario contiene anche una sezione specifica relativa all'ospedalizzazione o all'isolamento domiciliare in seguito a diagnosi di COVID-19 che riporta informazioni sul ri-

es significantly with increasing age: even threefold every 10 years of age [6]. Therefore, even assuming that there is no association between smoking and COVID-19 mortality risk, the different age distribution of current smokers, ex-smokers and never smokers would result in a misleading substantial reduction in the risk of mortality for current smokers compared to never smokers and to an excess of risk for ex-smokers. In the analysis of the association between smoking and risk of (severity and) mortality for COVID-19 it is therefore necessary to remove the effect of age by conducting multivariable analyses adjusting at least for age (and sex). Unfortunately, most of the studies available so far in the scientific literature on this topic do not provide adjusted risk estimates, not even for age [2, 5]. In all these studies, providing only univariate risk estimates (also called "rough estimates"), risks are likely to be under-estimated for current smokers and over-estimated for ex-smokers. This perspective shows how it is still necessary to provide new data well collected and well analyzed to quantify the role of smoking on COVID-19. In the COSMO-IT study, multivariate analy-

ses, adjusted for sex, age, education and comorbidity, show that, compared to men, women are less likely to develop a severe form of COVID-19 (odds ratio, OR = 0.62; 95% CI: 0.45-0.84). In addition, the frequency of severe cases or mortality for COVID-19 increases with increasing age (p per trend < 0.001).

In conclusion, the scientific literature shows contrasting results on the role of smoking on SARS-CoV-2 infection but a clear evidence of an excess risk by 30-50% on COVID-19 severity and mortality for smokers compared to non-smokers. Preliminary data from the COSMO-IT study highlight the need to consider only age-adjusted (and sex-adjusted) risk estimates. The COSMO-IT will be among the first studies providing important results on the association between smoking, smoking cessation, electronic cigarette use, heated tobacco product use and second-hand smoke and the risk of severity and mortality for COVID-19. Above all, this study shows that with motivation and commitment, even without funding, it is possible to conduct independent multi-centric studies that can provide a huge contribution to scientific knowledge.

covero e trattamento durante il ricovero/isolamento, complicanze durante ricovero/isolamento, esito o trasferimento in un'altra struttura/ospedale.

Alcuni risultati preliminari sono stati presentati durante la *Giornata Mondiale senza Tabacco*. Le analisi iniziali sono state condotte su 1.406 soggetti provenienti da 16 Centri. In questa popolazione, il 18,6% aveva avuto un decorso di malattia sfavorevole (cioè, *outcome* composito: necessità di essere intubato, Terapia Intensiva o decesso). La mortalità era disponibile solo in selezionati Centri, dove il 15,1% risultava deceduto a causa del COVID-19.

L'età media dell'intero campione era di 65 anni. È importante però fare notare come l'età media dei fumatori era di 58 anni, degli ex fumatori era di 67 anni e l'età media di coloro che non avevano mai fumato era di 64 anni. Pertanto, rispetto ai mai fumatori, gli ex fumatori erano più anziani di 3 anni e i fumatori risultavano più giovani di 6 anni. Queste differenze di età non sono per niente marginali. Sono invece molto importanti se si pensa che in Italia, come nel resto del mondo, il rischio di letalità per i casi di COVID-19 aumenta sensibilmente all'aumentare dell'età: addirittura triplica ogni 10 anni di età [6]. Pertanto, anche assumendo che non ci sia alcuna associazione tra fumo e rischio di mortalità per COVID-19, la differente distribuzione d'età di fumatori, ex fumatori e mai fumatori porterebbe a una fuorviante riduzione sostanziale del rischio di mortalità per i fumatori rispetto a coloro che non hanno mai fumato e a un eccesso di rischio per gli ex fumatori. Nell'analisi dell'associazione tra fumo e rischio di (gravità e) mortalità per COVID-19 è necessario quindi eliminare l'effetto dell'età tramite la conduzione di analisi multivariate che aggiustino almeno per età (e per sesso). Purtroppo, la maggior parte degli studi disponibili in letteratura scientifica su questo argomento non forniscono stime dei rischi aggiustate, neppure per età [2,5]. In tutti questi studi che forniscono solo stime di rischio univariate (anche chiamate "stime grezze"), i rischi forniti sono verosimilmente sotto-stimati per i fumatori e sovra-stimati per gli ex fumatori. Questo ragionamento fa capire come sia ancora necessario rendere disponibili nuovi dati ben raccolti e ben analizzati per quantificare il ruolo del fumo sul COVID-19.

Le analisi multivariate dello studio COSMO-IT, aggiustate per sesso, età, istruzione e comorbidità, mostrano che, rispetto agli uomini, le donne sono protette da una più grave forma di COVID-19 (*odds ratio*, OR = 0,62; 95% CI: 0,45-0,84). Inoltre, all'aumentare dell'età aumenta la frequenza di casi gravi o di mortalità per COVID-19 (*p per trend* < 0,001).

In conclusione, la letteratura scientifica mostra risultati contrastanti sul ruolo del fumo sull'infezione da SARS-CoV-2 ma un'acclamata evidenza di un eccesso di rischio del 30-50% di gravità e mortalità per COVID-19. I dati preliminari dello studio COSMO-IT mettono in luce la necessità di considerare solo stime dei rischi aggiustate per età (e per sesso). Lo studio COSMO-IT sarà tra i primi a fornire importanti risultati sull'associazione tra fumo, cessazione del fumo, sigaretta elettronica, tabacco riscaldato e fumo passivo e rischio di gravità e mortalità per COVID-19. Questo studio dimostra soprattutto che con motivazione e impegno, anche senza finanziamenti, è possibile condurre studi indipendenti multicentrici che possono fornire un enorme contributo alla conoscenza scientifica.

[*Tabaccologia 2021*; XIX(2):21-25]
<https://doi.org/10.53127/tblg-2021-A014>

Silvano Gallus

Dipartimento di Ambiente e Salute,
 Istituto di Ricerche Farmacologiche
 "Mario Negri" IRCCS, Milano
 ✉ silvano.gallus@marionegri.it

Bibliografia

1. Cattaruzza MS, Gorini G, Bosetti C, Boffi R, Lugo A, Veronese C, 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. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10373>
2. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 11). *Qeios* 2021. <https://doi.org/10.32388/UJR2AW.13>
3. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.06.014>
4. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020;22:1653-6. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>
5. Umnuaypornlert A, Kanchanasurakit S, Lucero-Prisco DE, Saokaew S. Smoking and risk of negative outcomes among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis* 2021;19:09. <https://doi.org/10.18332/tid/132411>
6. Il Sole 24 ORE. Coronavirus in Italia, i dati e la mappa. Last access: July 6, 2021. <https://lab24.ilssole24ore.com/coronavirus/#>.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>