

Elektroniske sigaretter

SAMMENDRAG

I EU-direktivet for tobakksrelaterte produkter som trådte i kraft i mai 2016, skal elektroniske sigaretter klassifiseres som legemiddel dersom de viser å ha kurative eller forebyggende egenskaper. I Sverige er e-sigaretter med nikotin tillatt solgt, men foreslått regulert som legemiddel for røykeavvenning. I Norge er nikotinholdige e-sigaretter pr. november 2016 ikke tillatt solgt.

Nikotinholdige e-sigaretter inneholder ulike mengder nikotin, og flere potensielt karsinogene substanser som formaldehyd, acetaldehyd og toksiske substanser, er funnet i aerosol fra e-sigaretter. Fra USA er det rapportert om akutte forgiftninger gjennom svelging, inhalering eller absorpsjon av væsken i sigarettens utskiftbare ampuller.

En fersk rapport fra Royal College of Physicians i London har ensidig fokusert på skadebegrensning for tobakksrøykere. Det foreligger imidlertid få kliniske studier som måler effekten for å oppnå røykeslutt. I USA er det nylig vist at bruken av e-sigaretter hos unge mennesker seksdoblet risikoen for å begynne å røyke vanlige sigaretter. I en skoleundersøkelse i Wales er det rapportert om bruk av e-sigaretter blant barn ned til 11 år.

En rekke nye studier tyder på potensielt alvorlige effekter av både dampen og nikotin som rammer lunger, luftveier og hjerte- og karsystem, som betennelsesforandringer, avvikende organutvikling og slimhinnefunksjon samt kreftrisiko. Effekter av nikotin i svangerskapet er vist å øke risikoen for svangerskapsforgiftning, for tidlig fødsel, dødfødsel, redusert fødselsvekt og nedsatt lungefunksjon hos barnet.

KAI-HÅKON CARLSEN¹ OG KARIN C. LØDRUP CARLSEN²

Elektroniske sigaretter, også kalt ENDS (Electronic Nicotine Delivery System) ble produsert første gang i Beijing i China i 2002 av farmasøyt Hon Lik. Han utviklet ENDS som et resultat av at hans storrøykende far døde av lungekreft, og han ønsket seg et mindre farlig alternativ til sigaretter. Selskapet Hon Lik arbeidet i, Golden Dragon Holdings utviklet e-sigaretten kommersielt.

Den elektroniske sigaretten ble introdusert i Europa i 2006 og i USA i 2000–2007. Flere land har forbudt omsetning av e-sigaretter etter 2008. Tyrkia innførte et generelt forbud mot e-sigaretter mens Australia forbød e-sigaretter som inneholdt nikotin i 2008. To år senere forbød Thailand og Singapore bruk og salg av e-sigaretter, mens Argentina og Venezuela gjorde det samme i 2011. Verdens helseorganisasjon (WHO) anførte i 2008 at e-sigaretter ikke kunne anses som et legitimt hjelpemiddel for røykeslutt, mens The British Cabinet Office's Behavioural insights Team derimot, anbefalte e-sigaretter som et mulig effektivt hjelpemiddel for skadereduksjon for sigarettøyking.

I 2009 ble Consumer Advocates for Smoke-free Alternatives Association (CASAA) stiftet i USA, en organisasjonen som består av både forbrukere og detaljhandlere. Organisasjonen

er en sterk pådriver for salg og bruk av elektroniske sigaretter i USA.

EU-direktivet for tobakksrelaterte produkter

Direktivet som ble vedtatt 3. april 2014, trådte i kraft 20. mai 2016. Direktivet omhandler også e-sigaretter som skulle klassifiseres som medisinaler hvis de presenteres som å ha kurative eller forebyggende egenskaper, eventuelt som tobakksprodukter. Til nå er e-sigaretter ikke forsøkt lansert som medisinaler av noen produsent, og er derfor å regne som tobakksprodukter, underlagt samme begrensninger som andre tobakksprodukter i forhold til reklame, markedsføring og pakningsutførelse. E-sigarettenes skal være barnesikre og bære helseadvarsler, ampullene med væske skal ikke inneholde mer nikotin enn 20 mg/ml og skal ikke inneholde smakstilsetninger eller vitaminer, koffein eller andre produkter som kan virke stimulerende. E-sigarettene skal ikke inneholde farge som gjør dem attraktive under utånding, tilsetningsstoffer som fasiliteter inhalasjon eller opptak av nikotin, eller tilsetningsstoffer som i ubrent form er carcinogene, hemmer reproduksjon eller er

¹ Professor emeritus, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

² Forskningsleder, Barne- og Ungdomsklinikken, Oslo Universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

KONTAKTADRESSE:

Kai-Håkon Carlsen
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo
Boks 1072 Blindern
0316 Oslo
k.h.carlsen@medisin.uio.no



Moderne e-sigaretter er utstyrt med en fordampningsenhet (clearomizer) som får væske tilført fra ampullen i e-sigaretten. De fleste nye typer e-sigaretter kan innstilles til å produsere svært mye aerosol. FOTO: COLOURBOX

mutagene. Ingen form for reklame er tillatt.

Polen, Romania, Philip Morris og noe andre tobakkselskaper reiste sak for EU-domstolen mot EU-direktivet for tobakksprodukter med hensyn til begrensning av mentolsigaretter, standardisering av sigarettpakning og de spesielle regler for e-sigaretter, men tapte denne i domsbeslutning av 20. mai 2016.

I USA har elektroniske sigaretter vært frie til salg og markedsføring. Våren 2016 vedtok imidlertid FDA en «deeming rule» der de fastslår at elektroniske sigaretter skal behandles med samme regler og virkemidler som vanlig tobakksrøyking. Dette betyr i USA en betydelig innstramning.

International Union against Tuberculosis and Lung Diseases (IUTLD) ga i 2014 et position statement om e-sigaretter hvor de bl.a. skrev at sikkerheten av e-sigaretter ikke har blitt vist, og at ikke-medisinsk bruk burde omfattes av forbud mot all reklame, at salg til mindreårige burde forbys og at de ikke skal brukes på offentlig sted (1).

International Forum of Respiratory Societies ga også et position statement i 2014 hvor de skrev:

«De potensielle fordeler av e-sigaretter for en individuell røyker må veies mot den potensielle befolkningsskade som økt sosial aksept av røyking og nikotinbruk. Sistnevnte er avhengighetsskapende og har skadelige effekter. Som en forholdsregel bør elektroniske nikotinleverende redskaper begrenses eller forbys inntil mer kunnskap om deres sikkerhet er tilgjengelig.» (2)

I Sverige er e-sigaretter tillatt solgt, også nikotinholdige, men Läkemedelsverket vil at e-sigarett væsken skal reguleres som et legemiddel for røykeavvenning og vant nylig fram med dette i Kammarrätten. Forhandlerne framholder imidlertid at dette bare gjaldt et merke og fortsetter sitt salg.

I Norge er nikotinholdige e-sigaretter pr. november 2016 ikke tillatt solgt, mens e-sigaretter uten nikotin er tillatt solgt til personer over 18 år. Det er imidlertid enkelt å bestille og importere e-sigaretter over internett, og regjeringen har sendt ut på høring forslag om at e-sigaretter ikke bare skal bli tillatt solgt, men også unntas fra oppstillings-

forbudet som gjelder for tobakksprodukter. Saken forventes debattert i Stortinget ultimo 2016 eller primo 2017.

På nettsiden til John Hopkins Bloomberg School of Public Health er det en oversikt over hvorvidt e-sigaretter er tillatt eller hvilke regler som gjelder i land verden over: <http://globaltobaccocontrol.org/e-cigarette/country-laws-regulating-e-cigarettes>.

En fersk rapport fra Royal College of Physicians i London fokuserte ensidig på skadebegrensning for tobakksrøykende personer og vurderte ikke risikoen for utbredt bruk av e-sigaretter i en oppvoksende befolkning ved økt tilgjengelighet (3). Som en av de oppsatte konklusjoner understreket man: «Imidlertid, tilgjengelig bevis til dags dato indikerer at e-sigaretter brukes nærmest eksklusivt som tryggere alternativer til røykt tobakk, av vanerøkere som selv forsøker å redusere egen skade samt skade på andre fra røyking eller selv forsøker å slutte å røyke». Man ser således bort fra det økende antall rapporter fra forskjellige land om at bruk av e-sigaretter er raskt økende hos barn og ungdom i barneskoler og

ungdomsskoler. En lederartikkel i *New England Journal* omtalte nettopp dette (4) og uttrykte stor bekymring for den holdning som kom fram i rapporten fra Royal College of Physician:

«The dominant policy perspective in the United States serves as a foil to the one embraced in England. With a tight focus on potential risks to children and non-smokers, e-cigarettes are out of the question».

Hva er en e-sigarett?

E-sigaretter, også kalt electronic nicotine delivery systems (ENDS) består av tre hoveddeler i tillegg til munnstykke: et batteri med kontroll-elektronikk, en fordampningsenhet og en ampulle eller tank med den væsken som skal fordampes. Fordampningshastighet kan ofte reguleres. Væsken som skal fordampes inneholder oftest varierende mengde nikotin, men det finnes også e-sigaretter som ikke inneholder nikotin. Oppløsningsvæsken består gjerne av propylenglycol og glycerin som løsningsmidler, forskjellige smaks- og fargetilsetninger for å gjøre det hele mer tiltrekkelig samt ofte et rødlig kontrolllys som illuderer sigarettglo.

Det har skjedd en utvikling av e-sigarettene. Annen generasjons e-sigaretter har fått en såkalt «clearomizer» som inneholder fordampningsenheten og hvor silica-fibre transporterer væsken som skal fordampes ved hjelp av kapillæreffekt fra ampullen med e-sigarettvæske til fordampningsenheten. Nikotinholdige e-sigaretter inneholder nikotin i forskjellige mengder, men én ampulle skal tilsvare ca. en 20-pakning med sigaretter. Ved hjelp av strøm fra batteriet fordampes væsken som så inhaleres.

Hva inneholder væsken brukt i e-sigaretter og hva inneholder e-sigarettens aerosol?

Undersøkelser med massespektrografi og gasskromatografi har vist innholdet i væsken og i aerosol fra e-sigaretter (5). Væsken er angitt å inneholde følgende substanser: Glycerol, Propylen glykol, Nikotin, Aceton, Akrolein, 1,3-Butadiene, Cykloheksan, Diethylen glykol, Etylen

glykol, Etanol, Formaldehyd, tobakksalkaloider (nornikotin, myosmin, og anabasin). Følgende substanser er funnet i aerosol fra e-sigaretter: Glycerol, Propylen glykol, Nikotin, Acetaldehyd, Aceton, Akrolein, Formaldehyd, N'-nitrosornikotin (NNN), 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), Metaller: kadmi-um, bly, nikkel, tinn, kopper samt Toluen (5). Den mengde nikotin som finnes i 13 inhalasjoner fra en e-sigarett som inneholder nikotin 18 mg/ml har blitt estimert å tilsvare mengden i en typisk tobakkssigarett som inneholder ca. 0.5 mg nikotin (6). Flere potensielt karsinogene substanser som formaldehyd eller acetaldehyd eller toksiske substanser finnes i aerosol fra e-sigaretter, men i lavere konsentrasjoner enn i vanlige sigaretter. Det er imidlertid stor variasjon mellom forskjellige merker e-sigaretter, og mengden inhalert nikotin vil variere med hvordan e-sigaretter brukes (5). Det er også vist at røyken fra vanlige tobakkssigaretter og aerosol fra e-sigaretter inneholder tilsvarende mengder og størrelse av reaktive oksygenradikaler (7). Etter ti drag med 30 sekunders intervall av nikotinholdige elektroniske sigaretter, økte serum nikotinnivå og hjertefrekvens signifikant innen fem minutter, noe som viser en hurtig absorpsjon av nikotin fra e-sigarettene (8).

Forgiftning med e-sigaretter

Fra USA er det rapportert akutte forgiftninger fra e-sigaretter gjennom svelging, inhalering eller absorpsjon gjennom hud/slimhinner av væsken i de utskiftbare ampullene som brukes i e-sigaretter. Slike ampuller inneholder i de fleste tilfeller mellom 6–24 mg nikotin. Inntak av 0,5–1 mg nikotin pr. kg kroppsvekt er angitt å tilsvare dødelig dose. I USA er det i alt 56 forgiftningssentre som mottar telefonoppringinger om forgiftninger. Fra 1. september 2010 til 31. desember 2014 mottok forgiftningssentrene i alt 5970 oppringinger om forgiftninger vedrørende e-sigaretter. Antallet steg fra en oppringing pr. måned i september 2010 til en topp på 401 pr. måned i april 2014. De fleste tilfellene gjaldt milde forgiftninger, og de fleste gjaldt barn i alder 0–5 år (58 %) eller

over 20 års alder (34,7 %). Blant de alvorlige tilfellene hos barn gjaldt to cyanose og respirasjonsstans, mens ett tilfelle gjaldt kvalme, brekninger, kramper og koma. I alt var det to dødsfall som ble rapportert, ett i aldersgruppen under fem år og ett over 20 år. Dette understreker betydningen av sikkerhetsforskrifter som følges i fabrikasjonen av e-sigaretter og de utskiftbare ampullene av nikotinholdig væske som benyttes (9).

Bruk av e-sigaretter

Økende bruk av e-sigaretter rapporteres fra forskjellige land. I USA rapporterte 1,8 % av voksne personer noensinne bruk av e-sigaretter med økning til 13,0 % i 2013, mens aktiv bruk økte fra 0,3 % til 6,8 % i samme tidsrom (10). Selv om aktiv e-sigarettbruk var høyest blant brukere av vanlige sigaretter, oppga en tredjedel av aktive e-sigarettbrukere at de var ikke-røykere, enten hadde de aldri røkt vanlige sigaretter eller var tidligere røykere (10).

Det er stor bekymring for bruken av e-sigaretter blant barn og ungdom. Fra en skoleundersøkelse i Wales ble det rapportert at i 2013–2014 hadde 5,8 % av 11-åringer og 12,3 % av 13-åringer noensinne brukt e-sigaretter, mens 1,5 % av 13-åringene oppga at de regelmessig brukte e-sigaretter (11). I 2015 rapporterte high school-studenter i USA at 16 % hadde brukt e-sigaretter i løpet av de siste 30 dagene (12). Det er også rapporter som viser at bruk av e-sigaretter er assosiert med økt risiko for start av røyking med vanlige tobakkssigaretter blant elever i middel- og high school i USA (13). Mens røyking av vanlige sigaretter er sterkt nedadgående i mange land, kan man således frykte at e-sigaretter kan introdusere en ny epidemi av bruk av nikotinholdige produkter.

Bruk av e-sigaretter som hjelpemiddel i røykeslutt

E-sigaretter lanseres ofte som et middel mot røykeslutt for å behandle nikotinhengighet og oppnå en skadebegrensning i forhold til vanlige sigaretter med begrunnelse at e-sigaretter er mindre skadelige enn



Undersøkelser som har sett på effekten av røykeslutt ved bruk av e-sigaretter er i hovedsak observasjonsstudier. Pr. i dag foreligger det få randomiserte kliniske studier.

FOTO: COLOURBOX

vanlige sigaretter. Dette er fokusert meget sterkt og kanskje ensidig i rapporten fra Royal College of Physicians fra tidligere i år (3). Rapporten henviser til en artikkel fra 2014 der Nutt og medarbeidere beskriver grunnlaget for konklusjonen over e-sigaretters lave skadelighet: Et ekspertpanel nedsatt uten formelle kriterier stipulerte hvor skadelig de mente 12 ulike tobakk/nikotinprodukter var innenfor 14 ulike kriterier, ved å bruke en skala fra 0–100 (størst skade) poeng. De fleste mente at sigaretter var mest skadelig (100 poeng), mens e-sigaretter fikk 4 poeng, altså kun 5 % skadelig sammenlignet med sigaretter. Artikkelen vedgår at det mangler konkrete data innenfor de fleste områder. Dette synspunktet er nå i ferd med å utfordres etter hvert som stadig ny dokumentasjon på negative helseeffekter fremkommer, ikke bare på nikotinen i seg selv, men også på grunn av dampens tilsetningsstoffer.

Fra produsenter av e-sigaretter er dette videre ikke kjent ett eneste tilfelle av søknad om godkjenning av e-sigaretter som legemiddel, og det mangler dokumentasjon for at bruk av e-sigaretter er effektivt hjelpemid-

del for røykeslutt. Det er utført flere undersøkelser for å klarlegge røykeslutteffekt ved bruk av e-sigaretter, de fleste av disse er observasjonsstudier, med få randomiserte kliniske studier, noe som reduserer styrken i studiene. I en italiensk randomisert studie ble e-sigaretter av to styrker (7,2 og 5,4 mg/mL) sammenliknet med e-sigaretter som ikke inneholdt nikotin blant 300 røykere som ikke ønsket å slutte. Reduksjon i antall vanlige sigaretter røkt pr. dag skilte seg ikke blant gruppene enten de brukte e-sigaretter som inneholdt nikotin eller ikke, men var i alle tre gruppene signifikant lavere enn ved start av studien (14).

På New Zealand ble det ikke funnet signifikant forskjell i røykeslutt ved bruk av e-sigaretter som inneholdt 16 mg nikotin, nikotinfrie e-sigaretter samt nikotinplaster hos 657 røyker over 18 år. Oppnåelse av røykeslutt var også signifikant lavere enn man hadde forutsett og forfatterne konkluderte med at studien ikke hadde tilstrekkelig styrke (15).

Kalkhouran og medarbeidere gjennomførte en systematisk oversiktsstudie som inkluderte 38 studier og en metaanalyse som inkluderte

20 studier, alle med kontrollgrupper. Langt de fleste av disse var observasjonsstudier, kun to var klinisk randomiserte studier. Resultatet av metaanalysen var imidlertid at odds for å oppnå røykeslutt, var 28 % lavere hos de som brukte e-sigaretter sammenliknet med de som ikke brukte e-sigaretter (OR 0,72, 95 % CI 0,57–0,91) (16). McRobbie og medarbeidere gjorde også en systematisk oversikt med metaanalyse og inkluderte kohortundersøkelser i sin systematiske oversikt og to kliniske studier i metaanalysen som inkluderte 662 pasienter. De fant en svak overvekt (5 %) i retning av at røykere som brukte virkelige e-sigaretter sammenliknet med de som brukte placebo-e-sigaretter, hadde større sannsynlighet for å oppnå røykeslutt, mens det ikke var forskjell mot nikotinplaster. De konkluderte imidlertid at kunnskapskvaliteten (quality of evidence) var lav (17). Konklusjonen på nåværende tidspunkt er at det foreløpig foreligger få kliniske studier som måler effekten av e-sigaretter for å oppnå røykeslutt, og effekten av e-sigaretter i dette henseende er derfor på det nåværende tidspunkt usikker.

Hvilke helseeffekter har e-sigaretter?

Vanlig sigarett røyking medfører helserisiko for en rekke sykdommer, inklusive kronisk obstruktiv lungesykdom, lungekreft og hjerte-karsykdommer. Men det har tatt tid å komme frem til disse resultatene. Dette bør vi ta lærdom av når skadeeffekter av e-sigaretter vurderes.

Til tross for at e-sigaretter har vært kort tid på markedet, med stor variasjon i innhold, bruk og tilgjengelighet, er mange skadevirkninger allerede dokumentert. En rekke nye studier presentert på konferanser i år, inklusive American Thoracic Society, tyder på potensielt alvorlige effekter av både dampen og nikotin som rammer lunger, luftveier og hjerte- og karsystemene. Effektene inkluderer betennelsesforandringer, avvikende organutvikling og slimhinnefunksjon og kreftisiko ved å påvirke genuttrykk i ulike organer. Skadeeffektene av dampinnholdet



En rekke nye studier som har sett på bruk av e-sigaretter peker på potensielt alvorlige effekter av både dampen og nikotin som rammer lunger, luftveier og hjerte- og karsystemene. FOTO: COLOURBOX

samsvarer ikke nødvendigvis med nikotinnholdet.

Pr. i dag er den generelle informasjonen om e-sigaretter at skadevirkninger av nikotin i seg selv er relativt ubetydelig. Dette stemmer dårlig med kunnskap fra ulike dyrestudier som har påvist redusert fertilitet, økt risiko for fedme, hypertensjon, hjerte- og karsykdom, magesår og magekreft, atferdsforstyrrelser og forstyrret lungeutvikling relatert til nikotin-eksponering. Effekter av nikotin i svangerskapet er særlig kjent gjennom dyrestudier, men er også vist hos mennesker, særlig der mødre har snust under graviditeten. Nikotinen øker risikoen for svangerskapsforgiftning, for tidlig fødsel, dødfødsel, redusert fødselsvekt, nedsatt lungefunksjon (avvikende lungeutvikling i fosterlivet), pustestopp, leppe-ganespalte og trolig muskel- og skjelettav-

vik hos barnet (18-20). Dette stemmer godt med kunnskap om at røyking i svangerskapet medfører lavere lungefunksjon hos det nyfødte barn (21, 22) og økt risiko for senere astma og redusert lungefunksjon helt opp til 14 års alder (23), og at mormors røyking i sitt svangerskap kan ha sammenheng med astma hos barnebarnet, sannsynligvis via epigenetiske mekanismer (24, 25).

Hos rotter er det vist at nikotin-eksponering i svangerskapet gir endret lungeutvikling med et emfysematøst preg (26), og dette kan også gå videre til neste generasjon (27). Man må regne med en liknende effekt av eksponering for nikotin gjennom e-sigaretter brukt i svangerskapet.

Som mål på endotelfunksjon hos 1592 friske menn undersøkte man i HUNT 3-studien flow-mediert dilatasjon i venstre arteria brachialis

ved hjelp av ultralyd og dopplermetodikk og fant redusert flow-mediert dilatasjon hos snusbrukere sammenliknet med ikke-snusbrukere. Lavest verdier fant man hvis snusbruk var kombinert med dårlig kondisjon (lavt maksimalt oksygenopptak). Redusert flow-mediert dilatasjon sees som et tegn på karforandringer som forutgår kardiovaskulær sykdom (28).

Påvirkning av immunfunksjonen av e-sigaretter er undersøkt hos mus ved hjelp av et inhalasjonskammer. Mus som ble eksponert for damp fra e-sigaretter hadde kotinnivåer som svarte til det man finner hos humane e-sigaretterbrukere. Eksponering for e-sigaretter i to uker produserte signifikant økt oksidativt stress og moderat makrofagmediert inflammasjon. Sammenliknet med mus som kun var lufteksponert, viste mus eksponert for damp fra e-sigaretter



signifikant lavere pulmonal clearance av bakterier etter en nasal infeksjon med streptococcus pneumoniae. Denne reduserte bakterielle clearance skyldtes redusert makrofag-fagocytose etter eksponering for e-sigarettaerosol. Som respons på influensa A-virusinfeksjon viste mus eksponert for e-sigaretter, økte titer på virus i lungene og økt virusindusert sykkelighet og mortalitet. Dette viser at e-sigaretter kan hemme pulmonale anti-mikrobielle forsvarsmekanismer (29). Ved økt bruk av e-sigaretter bør man derfor følge årvåkent med på en eventuell økt infeksjonsfrekvens, særlig hos utsatte grupper med kronisk lungesykdom.

I England er det rundt 2,6 millioner e-sigaretbrukere der markedsføring av damping som ble lovlig fra 2013, synes å ha ført til mer bruk av både konvensjonelle og elektroniske sigaretter ved å øke den sosiale aksepten for damping. Tilsvarende er det i USA nylig vist at bruken av e-sigaretter hos unge mennesker seksdoblet risikoen for å begynne å røyke vanlige sigaretter, sammenlignet med de som ikke brukte e-sigaretter. Forskjellene kunne ikke forklares ut fra tilbøyelighet til uttestende atferd. Risikoen økte også for andre typer røykbare produkter (inklusive pipe og sigarer).

Dersom den norske regjeringen nå åpner opp for lovlig omsetning av e-sigaretter, tar man en stor risiko for folkehelsen for alle de som ikke pr. i dag bruker nikotinholdige produkter eller damper. Selv om skadereduksjon i forhold til vanlig sigarettøyking er sannsynlig, så er det langt fra kartlagt hvor skadelig eller ikke skadelig e-sigaretter er. Dokumentasjonen som viser til økt bruk ved økt tilgjengelighet og manglende kunnskap om langtidsskader, blir tillagt liten vekt. Derfor synes legalisering av e-sigaretter et langt skritt å ta.

REFERANSER

- Bam TS, Bellew W, Berezhnova I, Jackson-Morris A, Jones A, Latif E, et al. Position statement on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(1): 5-7.
- Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, Lam DC, Latif E, Rosen MJ, et al. Electronic cigarettes. A position statement of the forum of international respiratory societies. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(6): 611-8.
- Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. London: Royal College of Physicians, London; 2016.
- Green SH, Bayer R, Fairchild AL. Evidence, Policy, and E-Cigarettes--Will England Reframe the Debate? *N Engl J Med* 2016; 374(14): 1301-3.
- Dinakar C, O'Connor GT. The Health Effects of Electronic Cigarettes. *N Engl J Med* 2016; 375(14): 1372-81.
- Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero-Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health*. 2015; 218(1): 169-80.
- Lerner CA, Sundar IK, Watson RM, Elder A, Jones R, Done D, et al. Environmental health hazards of e-cigarettes and their components: Oxidants and copper in e-cigarette aerosols. *Environ Pollut* 2015; 198: 100-7.
- Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):267-70.
- Chatham-Stephens K, Law R, Taylor E, Kieszak S, Melstrom P, Bunnell R, et al. Exposure Calls to U. S. Poison Centers Involving Electronic Cigarettes and Conventional Cigarettes-September 2010-December 2014. *J Med Toxicol*. 2016.
- McMillen RC, Gottlieb MA, Shaefer RM, Winickoff JP, Klein JD. Trends in Electronic Cigarette Use Among U.S. Adults: Use is Increasing in Both Smokers and Nonsmokers. *Nicotine Tob Res* 2015; 17(10): 1195-202.
- Moore G, Hewitt G, Evans J, Littlecott HJ, Holliday J, Ahmed N, et al. Electronic-cigarette use among young people in Wales: evidence from two cross-sectional surveys. *BMJ open*. 2015; 5(4): e007072.
- Singh T, Arrazola RA, Corey CG, Husten CG, Neff LJ, Homa DM, et al. Tobacco Use Among Middle and High School Students--United States, 2011-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(14): 361-7.
- Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA* 2015; 314(7): 700-7.
- Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficacy and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013; 8(6): e66317.
- Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9905): 1629-37.
- Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 116-28.
- McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12:CD010216.
- Baba S, Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol* 2012; 27(4): 297-304.
- Baba S, Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG*. 2013; 120(4): 456-62.
- Baba S, Wikstrom AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of snuff and smoking habits in early pregnancy on risks for stillbirth and early neonatal mortality. *Nicotine Tob Res* 2014; 16(1): 78-83.
- Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997; 10(8): 1774-9.
- McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitalo P, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(20): 2074-82.
- Hollams EM, de Klerk NH, Holt PG, Sly PD. Persistent Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Function and Asthma in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(4): 401-7.
- Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005; 127(4): 1232-41.
- Magnus MC, Haberg SE, Karlstad O, Nafstad P, London SJ, Nystad W. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax*. 2015;70(3):237-43.
- Maritz GS, Harding R. Life-long programming implications of exposure to tobacco smoking and nicotine before and soon after birth: evidence for altered lung development. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(3): 875-98.
- Maritz GS, Mutemwa M. The effect of grand maternal nicotine exposure during gestation and lactation on lung integrity of the F2 generation. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49(1): 67-75.
- Skaug EA, Nes B, Aspenes ST, Ellingsen O. Non-Smoking Tobacco Affects Endothelial Function in Healthy Men in One of the Largest Health Studies Ever Performed; The Nord-Trøndelag Health Study in Norway; HUNT3. *PLoS One* 2016; 11(8): e0160205.
- Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, Ma J, Kim JH, Sudini K, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and anti-viral defenses in a mouse model. *PLoS One* 2015; 10(2): e0116861.

