2015

Helserisiko ved bruk av e-sigaretter

folkehelseinstituttet

2015

Helserisiko ved bruk av e-sigaretter

folkehelseinstituttet

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for miljømedisin
April 2015

Tittel:
Helserisiko ved bruk av e-sigaretter

Bestilling:
Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:
Per Kristian Svendsen og Grete Søimer

Layout omslag:
Unni Harsten

Foto omslag:
Colourbox

ISBN elektronisk utgave: 978-82-8082-671-8

Forord

Helserisiko ved bruk av elektroniske sigaretter har ikke tidligere blitt vurdert i omfattende grad i Norge. I 2008 gjorde Folkehelseinstituttet en begrenset toksikologisk vurdering av e-sigaretter på oppdrag fra daværende Sosial- og helsedirektoratet. E-sigaretter var den gang relativt nye både på det internasjonale markedet og i Norge. Bakgrunnsmaterialet for å gjøre en toksikologisk vurdering var derfor mangelfullt med unntak av en relativt omfattende rapport fra New Zealand, hvor et konsulentfirma (Health New Zealand, 2008) foretok en toksikologisk vurdering av ett spesifikt e-sigarett merke (Ruytan) på oppdrag fra produsenten.

Siden den gang har bruken av e-sigaretter økt betydelig internasjonalt og sannsynligvis også i Norge, uten at vi har sikre tall på omfanget. E-sigaretten har også fått økt oppmerksomhet både fra regulatoriske myndigheter og medisinske forskningsmiljøer. E-sigaretten har fra forskjellig hold (ikke minst brukergrupper) blitt presentert som et mindre helseskadelig produkt sammenlignet med vanlige sigaretter, og det er foreslått at e-sigaretter kan være et alternativt hjelpemiddel ved røykeslutt eller en alternativ kilde til nikotin for dem som ikke kan eller ønsker å slutte å røyke.

I forbindelse med den økte bruken og mange uavklarte påstander om redusert helseskaderisiko ved bruk av e-sigaretter, er spørsmålet om hvilken betydning den økte bruken av e-sigaretter kan ha for folkehelsen viktig å vurdere. Helse- og omsorgsdepartementet ønsket en helserisikovurdering i forbindelse med mulig regulering av e-sigaretter. De ga i 2014 Folkehelseinstituttet i oppdrag å vurdere helserisiko ved bruk av e-sigaretter i Norge, med utgangspunkt i eksisterende vurderinger og forskningslitteratur. Den foreliggende rapporten er svar på oppdraget.

Oslo, april 2015

Toril Attramadal

Toril Attramadal
divisjonsdirektør
Divisjon for miljømedisin

Innhold

Forord **3**

1. Sammendrag **8**

2. Health risks associated with the use of electronic cigarettes - Summary in English **13**

3. Innledning **17**

3.1. Mandat *17*

3.2. Arbeidsgruppen som har utarbeidet helserisikovurderingen *17*

3.3. Arbeidsgrunnlag og tidligere rapporter *17*

4. Litteratursøk og inklusjon av studier **18**

4.1. Identifisering av litteratur *18*

4.2. Inklusjonskriterier *18*

4.3. Søkestrategi og vurdering av identifisert litteratur *20*

5. Utfordringer knyttet til helserisikovurdering av e-sigaretter **22**

5.1. Generelt om helserisikovurdering *22*

5.2. Eksponeringskarakterisering *22*

5.3. Utvidet beskrivelse av helseskader *23*

5.4. Risikokarakterisering *24*

6. Eksponering **25**

6.1. Hva er e-sigaretter *26*

6.2. Hvordan brukes e-sigaretter *26*

6.3. Bruk av e-sigaretter i Norge *27*

6.4. Innholdsstoffer i e-sigarettampuller og aerosol *29*

6.4.1. Bakgrunn 29

6.4.2. Karakterisering av partikkelstørrelse og konsentrasjon 30

6.4.3. Nivåer av toksiske stoffer i ampullevæske og aerosol fra e-sigaretter 31

6.4.3.1. Bakgrunn 31

6.4.3.2. Nikotin – nivåer i ampuller og aerosol 32

6.4.3.3. Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) 32

6.4.3.4. Propylenglykol 33

6.4.3.5. Glyserol 33

6.4.3.6. Aldehyder (Karbonyler): Formaldehyd og acetaldehyd 34

6.4.3.7. Akrolein 35

6.4.3.8. PAH 35

6.4.3.9. Metaller 35

6.4.3.10. Aromastoffer 36

6.4.3.11. Andre kjemiske stoffer 36

7. Helsefarevurdering av enkeltstoffer i e-sigaretter **37**

7.1. Innledning *37*

7.2. Helsefarevurdering av partikler/aerosol fra e-sigaretter *37*

7.2.1. Bakgrunn 37

7.2.2. Deponering av partikler fra e-sigaretter: Helsemessig betydning 38

7.3. Helsefarevurdering av nikotin *38*

7.3.1. Bakgrunn 39

7.3.2. Opptak, distribusjon og utskillelse 39
7.3.3. Helseeffekter 40
7.3.3.1. Hjerte- og karsykdom 40
7.3.3.2. Kreft 41
7.3.3.3. Effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer 43
7.3.3.4. Reproduktiv helse 44
7.3.3.5. Lungeutvikling 45
7.3.3.6. Nikotins effekter på kognitiv utvikling og funksjon 46
7.3.3.7. Nikotin og tilstander der det kan foreligge kognitiv svikt 48
7.3.3.8. Nikotin og «gateway-hypotesen» 48

7.4. Helsefarevurdering av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) *49*
7.4.1. Bakgrunn 49
7.4.2. Opptak, distribusjon og utskillelse 49
7.4.3. Helseeffekter 50
7.4.3.1. Kreft 50
7.4.3.2. DNA-skade og mutasjoner 50
7.4.3.3. Epigenetiske påvirkninger 50
7.4.3.4. Effekter på signalveier 51
7.4.3.5. Tidligere konklusjoner fra internasjonale organisasjoner 51

7.5. Helsefarevurdering av 1,2-propandiol (propylenglykol) *51*
7.5.1. Bakgrunn 51
7.5.2. Opptak, distribusjon og utskillelse 52
7.5.3. Helseeffekter 52
7.5.3.1. Akutt toksisitet 52
7.5.3.2. Kronisk toksisitet 52
7.5.3.3. Irritasjonseffekter 53
7.5.3.4. Astma og allergi 53
7.5.3.5. Gentoksititet og kreft 53
7.5.3.6. Reproduksjonseffekter 53

7.6. Helsefarevurdering av glyserol *53*
7.6.1. Bakgrunn 54
7.6.2. Opptak, distribusjon og utskillelse 54
7.6.3. Helseeffekter 54
7.6.3.1. Akutt toksisitet 54
7.6.3.2. Kronisk toksitetet 54
7.6.3.3. Irritasjonseffekter 55
7.6.3.4. Sensibilisering 55
7.6.3.5. Mutagene egenskaper 55
7.6.3.6. Kreft 55
7.6.3.7. Reproduksjonseffekter 56
7.6.3.8. Toksiske effekter på utvikling 56

7.7. Helsefarevurdering av formaldehyd *56*
7.7.1. Bakgrunn 57
7.7.2. Opptak, distribusjon og utskillelse 57
7.7.3. Helseeffekter 57
7.7.3.1. Luftveisirritasjon, astma og allergi 57
7.7.3.2. Gentoksisitet og kreft 59

7.8. Helsefarevurdering av acetaldehyd *60*
7.8.1. Bakgrunn 60
7.8.2. Opptak, distribusjon og utskillelse 60
7.8.3. Helseeffekter 60
7.8.3.1. Luftveisirritasjon 61
7.8.3.2. Effekter på lungefunksjon 61
7.8.3.3. Gentoksisitet og kreft. 61

7.9. Helsefarevurdering av akrolein *62*
7.9.1. Bakgrunn 62
7.9.2. Opptak, distribusjon og utskillelse 62

7.9.3. Helseeffekter ... 62
7.9.3.1. Betennelsesreaksjoner og irritasjonseffekter ... 62
7.9.3.2. Astma og lungefunksjon ... 63
7.9.3.3. Gentoksitet og kreft ... 63
7.9.3.4. Reproduksjonseffekter ... 63

7.10. Helsefarevurdering av flyktige organiske forbindelser ... 64
7.10.1. Bakgrunn ... 64
7.10.2. Opptak og avsetning ... 64
7.10.3. Helseeffekter ... 64
7.10.3.1. Slimhinneirritasjon ... 64
7.10.3.2. Allergi, astma og relaterte luftveissymptomer ... 65
7.10.3.3. Kreft ... 65

7.11. Helsefarevurdering av metaller påvist i aerosol fra e-sigaretter ... 66
7.11.1. Nikkel (Ni) ... 66
7.11.1.1. Bakgrunn ... 66
7.11.1.2. Helseeffekter ... 66
7.11.2. Sink (Zn) ... 68
7.11.2.1. Bakgrunn ... 68
7.11.2.2. Opptak ... 68
7.11.2.3. Helseeffekter ... 68
7.11.3. Bly (Pb) ... 68
7.11.3.1. Bakgrunn ... 68
7.11.3.2. Opptak ... 69
7.11.3.3. Helseeffekter ... 69
7.11.4. Kadmium (Cd) ... 69
7.11.4.1. Bakgrunn ... 69
7.11.4.2. Opptak ... 69
7.11.4.3. Helseeffekter ... 70

7.12. Helsefarevurdering av aromastoffer i e-sigaretter ... 71

7.13. Helsefarevurdering av e-sigaretter som produkt ... 72
7.13.1. Bakgrunn ... 72
7.13.2. Effekter av e-sigarettvæske og aerosol i cellemodeller ... 72
7.13.3. Effekter av e-sigarettvæske og aerosol i dyreforsøk ... 73
7.13.4. Effekter av e-sigarettbruk hos mennesker ... 73
7.13.5. Akutte forgiftninger ... 74

8. Risikokarakterisering av e-sigaretter ... 75

8.1. Innledning ... 76

8.2. Risikokarakterisering av aerosoler ... 76

8.3. Risikokarakterisering av nikotin ... 77

8.4. Risikokarakterisering av tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA) ... 78

8.5. Risikokarakterisering av polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) ... 79

8.6. Risikokarakterisering av propylenglykol ... 79

8.7. Risikokarakterisering av glyserol ... 80

8.8. Risikokarakterisering av formaldehyd ... 81

8.9. Risikokarakterisering av acetaldehyd ... 83

8.10. Risikokarakterisering av akrolein ... 84

8.11. Risikokarakterisering av metaller ... 85
8.11.1. Nikkel ... 85
8.11.2. Kadmium ... 85
8.11.3. Bly ... 86
8.11.4. Sink ... 87

8.11.5. Andre metaller 87
8.12. Risikokarakterisering av VOC *87*
8.13. Risikokarakterisering av aromastoffer *87*
8.14. Risikokarakterisering basert på studier av e-sigaretter *87*
8.15. Risikokarakterisering av e-sigaretter for ikke-brukere *88*
9. Forskningsbehov 90
10. Referanser 91
Vedlegg 101

1. Sammendrag

Etter at e-sigaretter kom på markedet har bruken økt jevnt, særlig i land hvor tilgangen på disse er god. Data fra andre land viser at bruken av e-sigaretter er økende i de yngste aldersgruppene, og at blandingsbruk sammen med vanlige sigaretter er økende.

Data fra Norge (SIRUS, 2015) indikerer at det først og fremst er røykere og tidligere røykere som både har eksperimentert med e-sigaretter, og som har blitt faste brukere. Det ser ikke ut til å være noen tydelige kjønns- eller utdanningsforskjeller mellom e-sigarettbrukere og resten av befolkningen. I likhet med bruk blant voksne er bruk blant ungdom i hovedsak konsentrert i grupper med tidligere tobakkserfaring.

Fra foreliggende data (SIRUS 2015) kan man anta at ca 50 000 personer bruker e-sigaretter ukentlig eller oftere, at ytterligere ca 100 000 personer bruker e-sigaretter sjeldnere enn ukentlig, mens ca. 500 000 personer bare har prøvd en eller noen få ganger. Utbredelsen av regelmessig bruk av e-sigaretter var relativt sett høyest blant personer som røykte daglig og blant dem som hadde redusert fra daglig til av-og-til-røyking. Dette synes å tilsi at e-sigarettrøyking i Norge kan ha fungert som et middel til å slutte med vanlig røyking, og til nå ikke har fungert som en inngangsportal for å starte vanlig røyking. Spørsmålet er om dette fortsatt vil være tilfelle, dersom e-sigarettbruken blir mye mer vanlig.

Det finnes hundrevis av merker av e-sigaretter på markedet med tusenvis av smaker, og dette antallet øker voldsomt. Markedet er dessuten uregulert, og det foregår utstrakt handel på internett. Det synes som tobakksindustrien i økende grad er involvert i produksjon, markedsføring og salg av e-sigaretter. Selv om vi nå vet noe mer om omfanget av e-sigarettbruk i Norge, vet vi fremdeles lite om hvilke stoffer brukerne eksponeres for på grunn av den store variasjonen i typer e-sigaretter og innhold av stoffer i e-sigarettampullene. Vi vet heller ikke noe om hvordan e-sigarettbruken i Norge vil utvikle seg, særlig dersom e-sigaretter skulle bli tillatt solgt i Norge.

Per i dag foreligger det ikke nok kunnskap og oversikt til å foreta en fullstendig helserisikovurdering av e-sigaretter som produkt. Heller ikke er det hensiktsmessig å foreta en helsefare- og helserisikovurdering av alle stoffer som kan forekomme i ampuller og aerosol fra e-sigaretter. Dette skyldes at kunnskapen om mange av disse stoffene er mangelfull eller bygger på data fra yrkesrelatert eksponering for langt høyere konsentrasjoner enn det som er aktuelt ved bruk av e-sigaretter. I denne rapporten har vi derfor foretatt helserisikovurderinger av de viktigste enkeltkomponentene i e-sigaretter, samt de potensielt viktigste helseskadelige omdanningsprodukter av noen av stoffene. Vi har også foretatt en vurdering basert på direkte eksponering for aerosol fra e-sigaretter, basert på de begrensede data om eksponering og helseeffekter som finnes.

Når væsken i e-sigarettampullen varmes opp og luft suges over ampullen, dannes det en aerosol (i dette tilfelle væskepartikler) som innåndes. Størrelsen og konsentrasjonen av disse partiklene er sammenlignbare med de partiklene som dannes fra vanlige sigaretter. Aerosolen fra e-sigaretter inneholder propylenglykol, glyserol, nikotin og en rekke forskjellige aromastoffer. Det er også påvist små mengder tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA), forskjellige aldehyder (formaldehyd, acetaldehyd, akrolein), polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), tobakksalkaloider, flyktige organiske forbindelser og ulike metaller i aerosolen. Partiklene i aerosolen fungerer som bærere for nikotin og alle de andre forskjellige stoffene som inhaleres og vil, avhengig av partikkelstørrelsen,

deponeres i nesehulen, munnhulen, i luftveiene (bronkiene) eller helt nede i lungeblærene (alveolene). Hvor partiklene deponeres og hva de består av har betydning for effektene.

Måling av innholdet i ampullene fra e-sigaretter viser svært stor variasjon mellom ulike produkter/typer. Det er også stor variasjon i målemetodene som er brukt, i tillegg til at variasjonen i bruksmønsteret (antall drag, volum, varighet osv.) er stor. Dette gjør det svært vanskelig å anslå hva en e-sigarettbruker får i seg. Aerosolpartiklene er lett løselige, og vil etter vår vurdering ikke ha noen uønskede helseeffekter som væskepartikler i seg selv, men kun fungere som bærere av de «ønskede» og «uønskede» stoffene. Nikotin er det sentrale virkestoffet i e-sigaretten som bidrar til den ønskede stimulerende effekt, men er også klart viktigst med hensyn til de uønskede, skadelige helseeffektene. Ut fra målinger av nikotin i blodet hos e-sigarettbrukere vet vi at brukeren av e-sigaretter kan få i seg like mye nikotin som en som røyker vanlige sigaretter. Derfor må man forvente de samme nikotinrelaterte effektene ved e-sigarettbruk som opptrer ved bruk av vanlige tobakksprodukter. Eksponeringen for nikotin vil variere betydelig avhengig av type e-sigaretter og bruksmønster. Brukeren vil imidlertid som oftest søke å få i seg den dosen nikotin som gir den ønskede sentralstimulerende effekten.

Nikotin virker primært via spesielle (nikotinkolinerge) reseptorer som finnes i nervesystemet og i en rekke andre organer og vev som muskler, lunge, karvegger, hjerne, nyrer og hud. Disse reseptorene aktiverer flere signalveier i cellene som er involvert i fysiologiske funksjoner, men nikotins påvirkning av disse reseptorene kan også formidle mange av nikotinets uønskede, helseskadelige effekter.

Nikotin har et betydelig vanedannende potensial. Vi vet videre at nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet i form av sammentrekning av små blodårer, økning av hjertefrekvensen og blodtrykket. Den langsiktige effekten av nikotineksponeringen er mer uavklart, og en eventuell rolle i utvikling av åreforkalkning og akutt koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt) er omdiskutert. Det finnes imidlertid data som kan indikere at nikotineksponering kan påvirke dødelighet etter hjerteinfarkt. Det er derfor grunn til å advare mot bruk av e-sigaretter for personer som har eller har hatt slik sykdom. I tillegg vil nikotin kunne redusere følsomheten for insulin, noe som igjen kan øke risikoen for åreforkalkning.

Det er videre grunn til å tro at nikotin fra e-sigaretter spiller en viktig rolle for uønskede effekter på reproduktiv helse tilsvarende det man ser hos kvinner i forbindelse med røyking av vanlige sigaretter. Nikotineksponering under graviditeten vil kunne hemme lungeutvikling hos fosteret og påvirke lungefunksjonen hos barnet senere i livet. Strukturelle og funksjonelle endringer i hjernen kan muligens også oppstå som følge av nikotineksponering i ung alder. Det er dessuten svært viktig å være klar over at nikotineksponering via e-sigarettbruk vil skape og/eller opprettholde en nikotinavhengighet tilsvarende det man ser ved bruk av vanlige tobakksprodukter.

Eksponering for kreftfremkallende tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA) og NNK spesielt som enkeltstoff fra e-sigaretter, synes å utgjøre en svært lav risiko for kreftutvikling,. Mange av disse stoffene skader cellenes arvemateriale, og det kan ikke settes noen sikker nedre grense for hvor mye av disse stoffene som skal til for å fremkalle helseskadelige effekter i kroppen.

En mulig kreftrisiko assosiert med eksponering for formaldehyd og acetaldehyd fra e-sigarettbruk synes å være svært lav. Ut fra dyreeksperimentelle studier regnes formaldehyd for å ha en terskelverdi for kreftfremkallende effekter. Dette gjelder

formodentlig også for acetaldehyd som har stor strukturlikhet med formaldehyd. Det kan imidlertid ikke helt utelukkes at de mest aktive e-sigarettbrukerne som bruker forhøyet temperatur på sine e-sigaretter utsetter seg for en noe økt, men fremdeles lav risiko for kreft i nesehulen/svelg assosiert med formaldehyd- og acetaldehydeksponering. Her foreligger det ikke nok kunnskap. Sannsynligvis vil nivåene av formaldehyd og acetaldehyd i aerosol fra e-sigaretter kun i liten grad forårsake irritasjonseffekter i øyne og luftveier. For akrolein, som ikke synes å være kreftfremkallende, er det derimot holdepunkter for at eksponering fra e-sigaretter kan forårsake irritasjonseffekter i luftveiene hos brukere.

Kreftrisikoen ved eksponering for de målte PAHer i aerosolen må regnes som neglisjerbar. Nivåene er meget lave. Det er to PAHer i aerosolen som er klassifisert av IARC som mulig kreftfremkallende i dyr. Andre PAHer i aerosolen er vurdert som gruppe 3-stoffer som ikke er klassifiserbare med hensyn til kreftfremkallende egenskap.

Kreftrisiko knyttet til eksponering for nikkel eller kadmium fra e-sigarettbruk synes å være neglisjerbar. Dersom det antas at nikkel foreligger i form av oksider (kreftfremkallende), er likevel nivåene svært lave, og kreftrisikoen må betegnes som neglisjerbar. Tilsvarende gjelder for kadmium. Aerosoler fra e-sigarett kan også inneholde bly, som er kjent for å gi skadelige effekter på nervesystemet. Den aktuelle eksponeringen synes svært liten, og risikoen for effekter er neglisjerbar. Det er ikke sannsynlig at krom foreligger i seksverdig form, som er den mest helseskadelige formen av krom. Sannsynligvis er det derfor ingen kreftrisiko forbundet med eksponeringen for krom fra e-sigaretter.

Eksponeringen for propylenglykol og glyserol via luftveiene og mage-tarmkanalen er relativt høy ved bruk av e-sigaretter, men disse stoffene fjernes igjen raskt fra kroppen. Tallene for nivåene av propylenglykol i aerosol spriker, noe som både kan skyldes forskjeller i målemetoder og ulikheter mellom e-sigarettene og hvordan de brukes. Ved eksponering for de høyeste nivåene som ble målt, vil man kunne forvente irritasjonseffekter i luftveiene. Glyseroleksponeringen vil sannsynligvis ikke gi irritasjonseffekter.

Det tilsettes en myriade av smaksstoffer i e-sigaretten, og kunnskapen om hvilke og mengdene som foreligger, er svært ufullstendig. Mange av disse stoffene representer formodentlig ingen helsefare, både pga. lite toksisk potensial og liten eksponering. Imidlertid kan det ikke fullstendig utelukkes at det blant de aromastoffer som benyttes finnes stoffer som vil virke irriterende på slimhinnene i luftveiene eller ha andre skadelig effekter. Her mangler det kunnskap.

Ser man på studier av eksponering for aerosol fra e-sigaretter foreligger det noen studier som tyder på at e-sigaretter kan bidra til akutte irritasjonseffekter og luftveisinflammasjon. På hjerte- og karsystemet er det bare foretatt et par studier, og det er derfor for tidlig å si noe konkluderende. Her kreves mer utdypende studier for å verifisere at nikotineksponeringen ved e-sigarettbruk gir de samme skadelige effekter på hjerte- og karsystemet som ved bruk av vanlige sigaretter. Det samme gjelder for andre effekter som avhengighet, lungefunksjonsutvikling og reproduktiv helse.

Et viktig spørsmål er om passiv røyking ved e-sigarettbruk kan føre til de samme helseskadelige effekter som ved tilsvarende bruk av vanlige sigaretter. Foreliggende data tyder på at nikotinnivåene i omgivelsene ved passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter fører til omtrent like høye nikotinnivåer i blodet som hos en passiv røyker av

vanlige sigaretter. Dette innebærer at en kan forvente tilsvarende skadelige nikotinrelaterte effekter ved passiv røyking av e-sigaretter som for vanlige sigaretter. Dette betyr ikke at passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter gir kreftfremkallende effekter, men at slik passiv røyking kan virke på hjerte- og karsystemet, ha sentralstimulerende effekter og bidra til avhengighet. Hvorvidt effekter på reproduktiv helse eller lungefunksjonsutvikling vil forekomme, vil være avhengig av grad av eksponering. For å si noe sikrere om dette er mer inngående studier nødvendig.

KONKLUSJON

Siden det finnes begrenset med studier av eksponering for e-sigaretter og uønskede helseutfall, er den foreliggende vurderingen nesten utelukkende basert på studier av enkeltkomponenter som inngår i e-sigaretter. Det finnes et svært høyt antall av ulike typer e-sigaretter, med ulikt innhold av nikotin og andre stoffer. Både dette og ulike bruksmønstre vil kunne påvirke helseutfallet.

Den viktigste komponenten i e-sigaretter er nikotin. Dette gjelder både for den «ønskede» stimulerende effekt, men også for de «uønskede» helseskadelige effektene som kan forventes ved bruk av e-sigaretter. Inntaket av nikotin i e-sigaretter synes å være så stort at en vil forvente de samme nikotinrelaterte effektene på hjerte- og karsystemet, lungefunksjonsutvikling hos fosteret og senere i livet, reproduktiv helse (prematur fødsel, dødfødsel og svangerskapsforgiftning) og kognitive effekter som man finner ved tobakksrøyking og snusbruk. Det er rimelig å anta at personer med forutgående hjerte- og karsykdom vil være mer utsatt for skadelige effekter på hjerte- og karsystemet (både akutt og kronisk) enn personer uten hjerte- og karsykdom. Videre må foster, barn og ungdom ansees som særlig følsomme for nikotineksponering.

Stoffer som propylenglykol og akrolein vil kunne forårsake irritasjonseffekter ved bruk av e-sigaretter.

Tobakkspesifikke nitrosaminer, stoffer som formaldehyd, acetaldehyd, PAH-forbindelser og ulike metaller (nikkel, kadmium) er kjent for å bidra til den kreftfremkallende effekten ved tobakksrøyking. Konsentrasjonene som en utsettes for av disse stoffene ved bruk av e-sigaretter er svært lave, og totalt sett vil vi anse kreftrisikoen som neglisjerbar. Denne konklusjonen er imidlertid basert på vurdering av de enkelte innholdsstoffer i aerosolen hver for seg. Det trenges derfor ytterlige forskning basert på inhalasjon av aerosoler fra e-sigaretter for å verifisere disse konklusjonene. Spesielt viktig er det å se på effekter av langsiktig bruk av e-sigaretter. Dette gjelder kreftrisiko, hjerte- og karsykdom og andre uønskede helseutfall.

Fra et folkehelseperspektiv er det viktig å forhindre at nye generasjoner blir nikotinavhengige, og således kan rekrutteres til økt røyking av vanlige sigaretter og snusbruk. Det er derfor viktig å sørge for at ungdom ikke begynner å bruke e-sigaretter som en inngang til andre former for nikotinbruk som vanlig røyking og snusbruk.

For røykere som ikke er i stand til å slutte å røyke, må man anta at en fullstendig overgang til e-sigaretter vil medføre en risikoreduksjon, og da spesielt for kreftutvikling. Til nå foreligger det ikke uavhengige data som dokumenterer at røykere som gruppe går fullstendig over til e-sigaretter. Det er derfor svært usikkert i hvilken grad bruk av e-sigaretter, samtidig med vanlig røyking, innebærer redusert helserisiko.

Det er verdt å presisere at bruk av e-sigaretter alene fortsatt vil innebære risiko for uønskede helseutfall hos brukerne, og da spesielt forbundet med inntaket av nikotin. Helserisikoen ved langtids bruk av e-sigaretter i befolkningen er ikke kjent.

Nikotinnivåene i omgivelsene ved passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter kan gi omtrent like høye nikotinnivåer i blodet som hos en passiv røyker av vanlige sigaretter. Dette innebærer at en kan forvente tilsvarende skadelige nikotinrelaterte effekter ved passiv eksponering for e-sigaretter som for vanlige sigaretter. Det betyr at passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter kan virke på hjerte- og karsystemet, ha sentralstimulerende effekter og bidra til avhengighet.

2. Health risks associated with the use of electronic cigarettes - Summary in English

Since electronic cigarettes (e-cigarettes) were introduced to the market, their use has increased steadily, particularly in countries where they are easily available. Data from other countries show that the use of e-cigarettes is growing among the youngest age groups, and that interchangeable use with regular cigarettes is on the rise.

Data from Norway (SIRUS, 2015) indicate that so far it is mainly smokers and former smokers who have both experimented with e-cigarettes and have become regular e-cigarette users. There seems to be no clear gender or educational differences between e-cigarette users and the rest of the population. Adolescent use resembles adult use and is mainly concentrated in groups with previous experience of tobacco.

From the present data (SIRUS 2015), it can be assumed that about 50 000 people use e-cigarettes weekly or more often, 100 000 people use e-cigarettes less frequently, while about 500 000 people have only tried once or a few times. The prevalence of regular use of e-cigarettes was relatively high among people who smoked and among those who had reduced from daily to occasional smoking. Based on the NIPH assessment, these data seem to indicate that e-cigarette smoking in Norway may have served as a means to quit regular smoking and until now has not acted as a gateway to starting tobacco use. The question is whether this will still be the case if e-cigarette use becomes much more commonplace.

There are hundreds of brands of e-cigarettes on the market with thousands of flavours, and the number is increasing dramatically. The market is also unregulated, with extensive trading over the internet. However, it seems that the tobacco industry is becoming increasingly involved in the production, marketing and sale of e-cigarettes. Although we now know something more about the extent of e-cigarette use in Norway, we still know little about which substances users are exposed to because of the wide variety of types of e-cigarettes and content of substances in the e-cigarette liquid. We also know very little about how e-cigarette use in Norway will develop, particularly if they are allowed to be sold in Norway.

As of today, there is insufficient knowledge to make a complete health risk assessment of e-cigarettes as a product. It is also impractical to make a hazard and health risk assessment of all the substances that may be present in the liquid and aerosol from e-cigarettes. Knowledge about many of these substances is lacking or is based on data from occupational exposure to much higher concentrations than are appropriate for e-cigarette use. In this report we have therefore performed health risk assessments of the main individual components of e-cigarette liquid, as well as their potentially more hazardous metabolites. We have also performed an assessment based on direct exposure to aerosols from e-cigarettes, based on the limited data about exposure and health effects that exist.

When the liquid in the e-cigarette is heated and air is drawn over the cartridge, the aerosol of liquid particles that is formed is inhaled. The size and concentration of these particles are comparable with the particles formed from regular cigarettes. The aerosol from the e-cigarettes contains propylene glycol, glycerol, nicotine and a variety of flavourings. Small amounts of tobacco-specific nitrosamines (TSNA), various aldehydes (formaldehyde, acetaldehyde, acrolein), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), tobacco alkaloids, volatile organic compounds and various metals have also been detected in aerosols. The particles in the aerosol act as carriers for nicotine and the other inhaled substances and

will, depending on the particle size, be deposited in the nasal cavity, oral cavity, the airways (bronchi) or in the air sacs (alveoli). Where the particles are deposited and their composition can be significant for their effects.

Measurement of the contents of e-cigarette liquids shows very large variation between different products/types. There is also great variation in the measurement methods used and usage patterns (number of puffs, volume, duration etc.). This makes it very difficult to estimate what an e-cigarette user actually inhales.

Aerosol particles are readily soluble and in our assessment will not have any adverse health effects as fluid particles, but only as carriers of the "desired" and "undesirable" substances. Nicotine is the main ingredient in e-cigarettes that contributes to the desired stimulatory effect but is also clearly important with regard to the unwanted, harmful health effects. From measurements of nicotine in the blood of e-cigarette users, we know that an e-cigarette user can inhale as much nicotine as someone who smokes regular cigarettes. Therefore, the same nicotine-related effects of e-cigarette use as from conventional tobacco products must be expected. Nicotine exposure will vary considerably depending on the type of e-cigarettes and usage patterns. However, the user will attempt to ingest the dose of nicotine that gives the desired stimulatory effect.

Nicotine acts primarily via nicotinic acetyl cholinergic receptors found in the nervous system and a number of other organs and tissues such as muscle, lung, blood vessels, brain, kidneys and skin. These receptors activate several cell signaling pathways that are involved in physiological functions, but nicotinic stimulation of these receptors may also cause many of nicotine’s unwanted and harmful effects.

Nicotine has a significant addictive potential. We also know that nicotine has acute effects on the cardiovascular system in the form of constriction of small blood vessels, increased heart rate and blood pressure. The long term effects of nicotine exposure are more uncertain and their role in the development of atherosclerosis and acute coronary heart disease is debated. However, there are data which may indicate that nicotine exposure can affect mortality after myocardial infarction. There is therefore reason to warn against the use of e-cigarettes for people who have or have had such a disease. In addition, nicotine can reduce sensitivity to insulin, which may in turn increase the risk of atherosclerosis.

There is reason to believe that nicotine from e-cigarettes plays an important role for adverse effects on reproductive health equivalent to that seen in women who smoke regular cigarettes. Nicotine exposure during pregnancy may inhibit lung development in the foetus and affect pulmonary function in the child in later life. Structural and functional changes in the brain may also occur as a result of nicotine exposure at a young age. Moreover, it is important to be aware that nicotine exposure via e-cigarette use will establish and/or maintain nicotine dependence similar to that observed with conventional tobacco products.

Exposure to carcinogenic TSNAs and nicotine-derived nitrosamine ketones (NNK) as individual substances from e-cigarettes seems to pose a very low risk of cancer development. However, many of these substances damage the cells’ genetic material and safe lower limits cannot be set for how much of these substances are required to induce adverse health effects in the body.

A possible risk of cancer associated with exposure to formaldehyde and acetaldehyde from e-cigarette use seems to be very low. Based on animal experimental studies, formaldehyde is considered to have a threshold value for carcinogenic effects. Presumably, this also

applies for acetaldehyde which has a similar structure to formaldehyde. It cannot be completely excluded that the most active e-cigarette users with a higher temperature on their e-cigarettes expose themselves to a slightly increased, but still low, risk of cancer of the nasal cavity / pharynx associated with formaldehyde and acetaldehyde exposure. There is insufficient knowledge concerning this. Formaldehyde and acetaldehyde levels in e-cigarette aerosols probably only cause slight irritation to the eyes and respiratory tract. For acrolein, which does not seem to be carcinogenic, there is evidence that exposure via e-cigarettes may cause irritation in the respiratory tract of users.

Cancer risk from exposure to the measured PAHs in aerosol must be regarded as negligible as the levels are very low. There are two PAHs in aerosol that are classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as possible carcinogens in animals. Other PAHs in aerosol are considered to be Group 3 substances that are not classifiable with respect to their carcinogenicity.

Cancer risk associated with exposure to nickel or cadmium from e-cigarette use appears to be negligible. If it is assumed that nickel is in the form of oxides (carcinogenic), the levels are still very low and the risk of cancer must be considered to be negligible. The same applies to cadmium. Aerosols from e-cigarettes may also contain lead, which is known to have harmful effects on the nervous system. Current exposure levels seem very low and the risk of effects is negligible. It is unlikely that chromium is in the harmful hexavalent form. Therefore, there is probably no risk of cancer associated with exposure to chromium from e-cigarettes.

Exposure to propylene glycol and glycerol via the respiratory and gastrointestinal tracts is relatively high when using e-cigarettes, but these are quickly excreted from the body. The figures for the levels of propylene glycol in aerosol are spread out, which can be due both to differences in measurement methods, and differences between e-cigarettes and how they are used. When exposed to the highest levels measured, irritation in the airways can be expected. Glycerol exposure will probably not cause irritation.

A myriad of flavourings are added to e-cigarettes, so the knowledge of composition and quantities available are lacking. Many of these substances are presumably not hazardous, both because of little toxic potential and limited exposure. However, it cannot be completely excluded that the flavourings used may include substances that will irritate the mucous membranes of the respiratory tract or have other harmful effects. More knowledge is required.

Some studies of exposure to aerosols from e-cigarettes *per se* suggest that e-cigarettes can contribute to acute irritation and airway inflammation. There have only been a couple of studies about e-cigarette use and possible effects on the cardiovascular system so it is too early to draw conclusions. More detailed studies are needed to verify that nicotine exposure by e-cigarette use causes the same harmful effects on the cardiovascular system as regular cigarettes. The same applies to other effects such as addiction, respiratory function development and reproductive health.

An important question is whether passive smoking from e-cigarettes can lead to the same adverse health effects as regular cigarettes. The present data suggest that nicotine levels in the environment following passive exposure to e-cigarette aerosols causes similarly high nicotine levels in the blood as that of passive smoking of regular cigarettes. This means that one can expect similar harmful nicotine-related effects of passive smoking from e-cigarettes as for regular cigarettes. This does not mean that passive exposure to aerosols

from e-cigarettes causes carcinogenic effects, but that passive smoking may affect the cardiovascular system, have stimulatory effects and contribute to addiction. Whether effects on reproductive health or lung development will occur will depend on the degree of exposure. More in-depth studies are needed.

CONCLUSION

Since there are limited studies of exposure to e-cigarettes and adverse health outcomes, the present assessment is almost exclusively based on studies of the individual components of e-cigarettes. There are many different types of e-cigarettes, with varying contents of nicotine and other substances. Both this and different usage patterns could affect health outcome.

The main component of e-cigarettes is nicotine. This applies both to the "desired" stimulatory effect, but also for the "unwanted" adverse health effects that can be expected with e-cigarettes. The intake of nicotine from e-cigarettes seems to be similar to that found with tobacco smoking and snus consumption, indicating that similar nicotine-related effects are expected on the cardiovascular system, lung development in unborn children and in later life, reproductive health (premature birth, stillbirth and preeclampsia) and cognitive effects. It is reasonable to assume that people with existing cardiovascular disease will be more vulnerable to adverse effects on the cardiovascular system (both acute and chronic) than people without heart disease. Furthermore, unborn babies, children and adolescents are considered to be particularly sensitive to nicotine exposure.

Substances such as propyleneglycol and acrolein may cause irritation during e-cigarette use. TSNA, formaldehyde, acetaldehyde, PAH compounds and various metals (nickel, cadmium) are known to contribute to the carcinogenic effect of tobacco smoking. Exposure concentrations to these substances with e-cigarette use are very low and we consider the cancer risk to be negligible. However, this conclusion is based on the separate assessment of the individual substances in aerosols. Further research based on inhalation of aerosols from e-cigarettes is required to verify these conclusions. The effects of long term use of e-cigarettes must be evaluated, particularly in terms of cancer risk, cardiovascular disease and other adverse health outcomes.

From a public health perspective, it is important to prevent new generations from becoming addicted to nicotine, and using e-cigarettes as a gateway to other forms of nicotine such as regular smoking and snus consumption.

For smokers who are unable to quit smoking, it must be assumed that a full transition to e-cigarettes will incur a risk reduction, particularly with regards to cancer development. Until now there have been no independent data that document how smokers as a group switch to e-cigarettes. It is therefore very uncertain to what extent the use of e-cigarettes, combined with regular smoking, will lead to reduced health risks.

It should be emphasized that the use of e-cigarettes alone will still involve a risk of adverse health outcomes among users, particularly associated with the intake of nicotine. The health risks from long-term e-cigarette use in the population is unknown.

Nicotine levels in the environment from passive exposure to aerosols from e-cigarettes can result in similar high nicotine levels in the blood of a passive smoker of regular cigarettes. This means that similar harmful nicotine-related effects can be expected for passive exposure to e-cigarettes as for regular cigarettes. This means that passive exposure to aerosol from e-cigarettes may act on the cardiovascular system, have stimulatory effects and contribute to addiction.

3. Innledning

3.1. Mandat

Helse- og omsorgsdepartementet ga i 2014 Folkehelseinstituttet i oppdrag å vurdere helserisiko ved bruk av e-sigaretter. Det endelige mandatet ble oversendt Folkehelseinstituttet 14.04.2014. Følgende mandat legges til grunn for arbeidet:

Det skal lages en helserisikovurdering av bruken av e-sigaretter. Arbeidet skal ta utgangspunkt i relevante vitenskapelige publikasjoner. Det skal gis en oversikt over potensiell helserisiko og – skade ved bruk av e-sigaretter dokumentert gjennom ulike metoder, herunder både epidemiologiske og eksperimentelle studier, herunder en vurdering av eksponering og risiko. Departementet er opptatt av å få belyst ev. helserisikoer både for den som bruker e-sigaretter selv og for andre som passivt puster inn damp fra e-sigaretter.

Vi er klar over at e-sigaretter er et relativt nytt produkt og at det per i dag ikke finnes longitudinelle studier. På denne bakgrunn ber vi også Folkehelseinstituttet om og kort omtale ev. forskningsbehov og kunnskapsmangler. Folkehelseinstituttet står fritt til å organisere arbeidet slik det anses mest hensiktsmessig, herunder bruk av ev. ekstern ekspertise.

3.2. Arbeidsgruppen som har utarbeidet helserisikovurderingen

Det ble etablert en intern/ekstern faglig utredningsgruppe i november 2014 som har bestått av:

Divisjonsdirektør og dr. scient Toril Attramadal, Folkehelseinstituttet, (leder); avdelingsdirektør og toksikolog, dr. scient. Per E. Schwarze; seniorforsker og toksikolog, dr. scient Rune Becher, seniorforsker og toksikolog dr. philos Magne Refsnes, forsker og toksikolog, MSc. Elisabeth Øya (koordinator), alle fra divisjon for miljømedisin, Folkehelseinstituttet, Oslo, samt assisterende direktør, dr. med. Jan Alexander, Folkehelseinstituttet.

Det systematiske litteratursøket på e-sigaretter ble gjennomført av bibliotekar Wenche Jacobsen. Utvelgelsen av relevant litteratur ble gjort av Per Schwarze, Elisabeth Øya og Rune Becher. Karin Melsom har vært ansvarlig for redigering av rapporten.

3.3. Arbeidsgrunnlag og tidligere rapporter

I mandatet fremgår det at arbeidet med helserisikovurderingen skulle ta utgangspunkt i eksisterende vitenskapelig litteratur.

En tidligere mindre omfattende toksikologisk vurdering fra Folkehelseinstituttet i 2008 baserte seg hovedsakelig på en rapport fra New Zealand (Health New Zealand, 2008). Denne rapporten, utarbeidet av et konsulentfirma på New Zealand i 2008, evaluerte bare ett produkt, Ruyan e-sigaretter, slik at det er vanskelig å generalisere funnene. I tillegg var studien finansiert av e-sigarettprodusenten (Ruyan Holdings, Hong Kong). Rapporten fra 2008 var ment å danne et underlag for regulatoriske myndigheter i risikovurderingen av Ruyan e-sigaretter.

Surgon General, US Department of Health, publiserte i 2014 en omfattende rapport om tobakk: “The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress”. Rapporten

omhandler i det alt vesentlige vurdering av røyking, men kapitlet om nikotin i rapporten, som beskriver helseeffekter av tobakk som kan tilskrives nikotin, er i høy grad relevant for e-sigaretter (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I tillegg kom det fra Frankrike i mai 2013 en omfattende rapport om e-sigaretter som inkluderer både studier av utvalgte grupper i befolkningen og eksperimentelle studier (Office Français de Prevention du Tabagisme, 2013).

For å besvare mandatets oppgave om å vurdere senere relevant vitenskapelig litteratur, ble det utført litteratursøk t.o.m. 10.11.2014. Dette er beskrevet nedenfor.

Når det gjelder nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA), er litteraturen svært omfattende. Gruppen har derfor i sin omtale av nikotin og TSNA hovedsakelig lagt til grunn rapporten fra Folkehelseinstituttet «Helserisiko ved bruk av snus» fra 2014 (Folkehelseinstituttet, 2014). Helsefarevurderingene knyttet til propylengykol, glyserol og aerosoler er i hovedsak basert på OECD og ATSDR kriteriedokumenter. Kapitlet om formaldehyd bygger på et kapittel i Reviderte anbefalte faglige normer for inneklima, der mulige helsemessige konsekvenser av formaldehydeksponering ble grundig gjennomgått (Folkehelseinstituttet, 2015).

4. Litteratursøk og inklusjon av studier

4.1. Identifisering av litteratur

Identifisering av litteratur om effekter av e-sigaretter, nikotin, TSNA, aerosol, propylenglykol, , formaldehyd, acetaldehyd, akrolein og metaller (sink, bly og kadmium) er basert på inklusjonskriterier som beskrevet under. I tillegg til krav om studiepopulasjon, intervensjon, sammenligningsgruppe/kontroll og endepunkter, er det stilt krav til studiekvalitet (studiedesign). Det ble gjennomført systematiske søk i følgende databaser: Medline, EMBASE og ISI Web of Science.

4.2. Inklusjonskriterier

Det ble søkt etter litteratur til problemstillingene:

- **Helseeffekter av e-sigaretter**
- **Eksponeringen i Norge**
- **Passiv røyking av e-sigaretter**
- **Effekter av nikotin**
- **Effekter av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)**
- **Effekter av propylenglykol**
- **Effekter av glyserol**
- **Effekter av formaldehyd**
- **Effekter av acetaldehyd**
- **Effekter av akrolein**
- **Effekter av metaller**
- **Effekter av flyktige organiske forbindelser**
- **Effekter av aromastoffer**

Studier som tilfredsstilte følgende kriterier ble inkludert:

Problemstilling 1:

- Populasjon: alle
- Intervensjon: bruk e-sigaretter
- Sammenligningsgruppe: de som ikke bruker tobakk (e-sigaretter, sigarettrøyk, skrå eller snus)
- Endepunkt: helseeffekter (dødelighet, kreft, hjerte- og karsystemer, lungekapasitet, munnhelse, diabetes, overvekt, metabolske forstyrrelser, uønskede svangerskapsutfall og andre helseutfall)

Problemstilling 2:

- Populasjon: den norske befolkningen
- Intervensjon: bruk av e-sigaretter
- Sammenligningsgruppe: de som ikke bruker tobakk (e-sigaretter, sigarettrøyk, skrå eller snus)
- Endepunkt: brukerfrekvens/eksponering (hvem og hvor mange er brukere)

Problemstilling 3:

- Populasjon: de som ikke bruker tobakk (e-sigaretter, sigarettrøyk, skrå eller snus)
- Intervensjon: eksponering for passiv e-sigarettdamp
- Sammenligningsgruppe: de som bruker e-sigaretter
- Endepunkt: eksponering/opptak for stoffer fra e-sigarett

Problemstilling 4:

- Populasjon: alle
- Intervensjon: effekter av nikotin
- Sammenligningsgruppe: de som ikke eksponeres for nikotin
- Endepunkt: helseeffekter (opptak av nikotin (toksikokinetikk), dødelighet, kreft, hjerte- og karsykdommer, diabetes, munnhelse, svangerskapsutfall og andre helseutfall

Problemstilling 5:

- Populasjon: *in vivo* dyreeksperimentelle studier og *in vitro* forsøk
- Intervensjon: effekter av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)
- Sammenligningsgruppe: ueksponerte dyr eller cellesystemer
- Endepunkt: toksikokinetikk, biologiske virkningsmekanismer og kreft (alle typer)

Problemstilling 6-13:

- Populasjon: alle.
- Intervensjon: effekter av propylengykol, glyserol, formaldehyd, acetaldehyd, akrolein og metaller.
- Sammenligningsgruppe: de som ikke eksponeres for propylenglykol, glyserol, formaldehyd, acetaldehyd, akrolein eller metaller
- Endepunkt: toksikokinetikk, biologiske virkningsmekanismer, irritasjon, kreft, reproduksjonstoksikologi.

Et siste inklusjonskriterium var studiedesign. Prosjektgruppen ønsket å finne gode studier innenfor disse studietypene:

- Systematiske oversikter og meta-analyser
- Kontrollerte studier
- Kohortstudier
- Kasus-kontroll-studier
- Eksperimentelle *in vitro/in vivo* studier

4.3. Søkestrategi og vurdering av identifisert litteratur

Det ble utført et systematisk litteratursøk på problemstilling 1–3. Alle tre problemstillingene inkluderer epidemiologiske og eksperimentelle studier. Et uhåndterbart stort antall publikasjoner av problemstilling 4 og 5 medførte at det ikke ble gjennomført et systematisk søk av nikotin og tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA).

Problemstilling 4 (nikotin) og 5 (TSNA) la til grunn en omfattende rapport om helserisiko ved snusbruk som Folkehelseinstituttet publiserte i november 2014, hvor både nikotin og TSNA ble grundig evaluert (Folkehelseinstituttet, 2014). De tidligere vurderinger (Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2005, Statens folkhälsoinstitut og Karolinska Institutet 2005, New Zealand Health Technology Assessment 2007, EUs Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2008) og International Agency for Research on Cancer (IARC 1985, 2007 og 2012) ble inkludert i snusrapporten.

Det ble utført et ikke-systematisk, manuelt søk for problemstillingene 6-13. For stoffene propylengykol, glyserol, formaldehyd, acetaldehyd, akrolein og metaller foreligger det grundige toksikologiske gjennomganger og kriteriedokumenter. Vi har derfor valgt å legge ovenfor nevnte kilder til grunn for vår vurdering av disse stoffenes betydning ved eksponering via bruk av e-sigaretter.

Søkestrategi – problemstilling 1–3
Det ble gjort et eksplorativt søk på alle synonymer av e-sigaretter uten geografisk avgrensing, hvor synonymet er nevnt i tittel, nøkkelord eller abstract. Videre er søket avgrenset til publiseringer t.o.m 10.11.2014 på engelsk, hvor artikler og reviews (oversiktsartikler) ble inkludert. Det ble gjennomført systematiske søk i følgende databaser (antall treff i parentes):

Medline og EMBASE (675)

ISI Web of Science (293)

Totalt antall treff for søk i MEDLINE, EMBASE og WEB of SCIENCE ga 968 referanser. Referanser til svært mange av studiene var indeksert (= lagt inn) i flere av basene, disse ble da gjennomgått og identiske referanser ble fjernet. Det gjenværende antallet var på totalt 658 referanser. Tittel og/eller abstract til alle referansene ble gjennomgått. Relatert til problemstilling 1-3 ble det identifisert 44 artikler som sammenfalt med inklusjonskriteriene og ble innhentet i fulltekst. En rekke artikler ble ekskludert, hovedsakelig fordi de hadde irrelevant problemstilling eller endepunkt. Når det gjelder problemstilling 2, bruken av e-sigaretter, fant vi få artikler publisert. For denne problemstillingen valgte gruppen hovedsakelig å legge data fra Sirus lagt til grunn. (SIRUS, 2015).

Søkestrategi – problemstilling 4
Effekter av nikotin ble basert på rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» (Folkehelseinstituttet 2014), som hovedsakelig var basert på nikotinkapitlet i Surgeon and General Report 2014 i tillegg til 19 utvalgte artikler fra PubMed.

Søkestrategi – problemstilling 5
Denne problemstillingen ble basert på rapporten «Helserisiko ved bruk av snus» (Folkehelseinstituttet, 2014), som la til grunn hovedsakelig IARC-rapporten fra 2007 og 2012, US Surgeon and General report 2014, SCRENIHR 2008, den svenske vurderingen fra 2005 og 22 artikler hentet fra et manuelt søk. Dette dannet grunnlaget for dette kapitlet samt delkapittel om eksponering for TSNA. Kun artikler som inneholdt data om eksponering og effekter av tobakksspesifikke nitrosaminer i røykfri tobakk ble inkludert.

Søkestrategi – problemstilling 6-11
De manuelle søkene fant relevante rapporter fra ATSDR og OECD som ble brukt som underlagsmateriale for helsefarevurdering og helserisikovurdering av propylenglykol, acetaldehyd og akrolein (ATSDR 1997, 2007, 2008; OECD 2001, 2002, 2012). Som grunnlag for vurderingen av formaldehyd benyttet vi en nylig helsefare- og helserisikovurdering utført ved Folkehelseinstituttet i forbindelse med en revisjon av anbefalte faglige normer for inneklima. Kildene til denne vurderingen var nyere vitenskapelig litteratur og et kriteriedokument fra IARC (IARC 2006). For flyktige organiske forbindelser og aromastoffer har vi benyttet tidligere gjennomganger i forbindelse med inneluftproblematikk og tilsettingsstoffer i tobakk som kilder.

5. Utfordringer knyttet til helserisikovurdering av e-sigaretter

5.1. Generelt om helserisikovurdering

En helserisikovurdering er en vitenskapelig prosedyre som består av flere trinn. Hensikten er å vurdere om en gitt miljøpåvirkning eller eksponering, i dette tilfellet e-sigaretter, kan utgjøre en risiko for helseskader eller uønskete helseeffekter i en befolkning. Begrepet «risiko» brukes her som sannsynlighet for at helseskader skal oppstå. Størrelsen på risikoen omfatter imidlertid *ikke* helseskadens alvorlighetsgrad (slik det ofte gjøres ved f.eks. beregning av nytte ved ulykkesforebygging). I vurderingen beskrives mulige helseskader som kan oppstå, og alvorlighetsgraden av helseskaden vil bli tatt hensyn til når det skal iverksettes tiltak for å redusere risikoen for helseskader.

En risikovurdering gjennomføres i flere trinn:

1. **Eksponeringskarakterisering:** Denne består av en beskrivelse av befolkningens eksponering, dvs. eksponeringens karakter, styrke og omfang, så godt dette lar seg gjøre.
2. **Beskrivelse av helseskader** som kan oppstå som følge av eksponeringen. Dette trinnet består gjerne av to deler:
    a. Helsefareidentifisering: Hvilke skadelige effekter kan oppstå.
    b. Helsefarekarakterisering: Ved hvilke eksponeringsbetingelser, (dose: mengde, hyppighet, varighet og tidsvindu) kan helseskader opptre.
3. **Risikokarakterisering:** Beskrivelse av risiko. Dette innebærer å sammenstille trinn 1 og trinn 2. Dermed kan man angi de helsefarene som kan opptre ved den gitte eksponeringen.

5.2. Eksponeringskarakterisering

Så langt det lar seg gjøre med den kunnskapen som foreligger er denne rapporten bygd opp i samsvar med en slik *trinnvis* fremgangsmåte for helserisikovurdering. Imidlertid mangler det mye kunnskap om eksponeringskarakterisering for både e-sigaretter og enkeltkomponenter i disse.

Ulike E-sigaretter på markedet
E-sigaretter varierer betydelig i innhold og sammensetning. Produktet er uregulert, og det skjer utstrakt handel på internett. Det finnes altså ingen regulering av innholdsstoffer og mengder. I en amerikansk publikasjon fra januar 2014 opplyses det at det per januar 2014 var 466 merker med e-sigaretter på markedet, alle med sin egen nettside og 7764 forskjellige smaker. I søkeperioden på 17 måneder var det en økning på ca 10 nye merker og 242 nye smaker per måned.

Variasjon i innholdsstoffer og eksponering
Det er vist at nikotinmengden som angis på pakningen kan variere betydelig med det som faktisk finnes i e-sigarettvæsken. Hvilke andre stoffer og/eller hvilke mengder av disse stoffene som finnes i e-sigarettvæsken vil i stor grad være ukjent når det forekommer så mange forskjellige merker på markedet og det ikke er noe krav til innholdsdeklarasjon i de

land e-sigaretter tillates solgt. Et annet problem er at de mengder som eventuelt oppgis i e-sigarettvæsken ikke er de samme som inhaleres fra aerosolen. Det er også her stor usikkerhet knyttet til hva og hvor mye som finnes i aerosolen.

De siste årene har det imidlertid kommet noe mer data som gjør at vi begynner å få innblikk i stoffgrupper og mengder av disse som kan hjelpe oss videre i vurdering av helserisiko knyttet til e-sigarettbruk. Når det gjelder de analyser som er gjort av innhold i e-sigarettaerosol, er det imidlertid knyttet usikkerhet til målemetoder og sammenligning med hva som en bruker faktisk får i seg. Skal man måle konsentrasjoner i et visst antall drag og hvor mange drag (i en røykemaskin)? Hvor lenge skal dragene vare og med hvilken frekvens/intervaller skal dragene komme? Vi har således mangelfulle eksponeringsdata, dvs. vi har ikke oversikt over antall som eksponeres, hva de eksponeres for og hvor mye de eksponeres for, ved bruk av e-sigaretter.

Bruk av e-sigaretter i befolkningen
Selv om vi nå vet noe mer om omfanget av e-sigarettbruk i Norge, vet vi fremdeles lite om hvilke stoffer brukerne eksponeres for på grunn av den store variasjonen i typer e-sigaretter og innhold av stoffer i e-sigarettampullene. Vi vet heller ikke noe om hvordan e-sigarettbruken i Norge vil utvikle seg, særlig dersom e-sigaretter skulle bli tillatt solgt i Norge.

5.3. Utvidet beskrivelse av helseskader

Dersom en eksponering kan gi negative helseeffekter som ikke er reversible, er det ofte ikke etisk forsvarlig å undersøke sammenhenger mellom eksponering og effekter i mennesker. Cellestudier og molekylære studier er egnet til å klarlegge om en eksponering har en biokjemisk eller biologisk virkning, hva slags virkning, og i tilfelle hvilke fysiske, kjemiske og biologiske mekanismer som er involvert. Slik kunnskap kan være avgjørende i vurderingen av helserisiko. Både celler fra dyr og mennesker kan brukes, men det er en ulempe at betydningen for den menneskelige organisme kan være uklar.

Forsøksdyr representerer en komplett organisme med fysiologiske regulerings-mekanismer som ikke kan gjenskapes i cellekulturer. Derfor benyttes dyreforsøk til å studere effekter på både organ- og cellenivå. Dyreforsøk av lengre varighet er egnet til å studere om eksponeringen forårsaker effekter som f.eks. dannelse av svulster og kreft. Eksperimenter med dyr kan også klargjøre hvilke egenskaper ved en eksponering som har betydning for ulike effekter. Det er imidlertid usikkerhet forbundet med å trekke slutninger om virkning på mennesker. Denne usikkerheten kan reduseres ved å tilføre dyrene egenskaper (genetiske modeller) som er spesifikke for mennesker.

Eksperimentelle studier med frivillige forsøkspersoner kan være forsvarlige der eventuelle virkninger er forbigående og lite alvorlige. I tillegg gjøres det epidemiologiske studier (befolkningsstudier) for å avdekke sammenhenger mellom ulike former for påvirkning og forekomst eller forverring av sykdom hos mennesker. Dette er som regel observasjonsstudier der man følger en gruppe mennesker over tid, og beregner om de oftere rammes av en spesiell sykdom etter å ha vært utsatt for en eller flere miljøpåvirkninger, sammenlignet med individer som ikke har vært utsatt for de samme miljøpåvirkningene. Slike studier gir mulighet til å identifisere risikofaktorer for mennesker, men ofte vil enkeltstående studier være beheftet med usikkerhet.

5.4. Risikokarakterisering

Risikokarakterisering innebærer å sammenstille eksponeringskarakterisering og beskrivelse av helseskader. Dermed kan man angi de helsefarene som vil kunne opptre ved den gitte eksponeringen. For å kunne trekke konklusjoner om mulige effekter både generelt og i forhold til e-sigaretter, må vi ta hensyn til resultatene fra alle relevante studier, både eksperimentelle og epidemiologiske, og forsøke å se disse i sammenheng. Siden vi i stor grad mangler eksponeringsdata og helsefarevurdering av e-sigaretter som produkt, blir risikokarakteriseringen ufullstendig. Vi kan imidlertid basere oss på helsefaredata knyttet til enkeltkomponenter (som f.eks. nikotin, TSNA, formaldehyd) og sammenstille dette med de data som indikerer noe om mulig eksponeringsnivåer og således si noe om helserisiko.

6. Eksponering

Sammendrag
E-sigaretter inneholder et batteri, en batteri-drevet fordampningsenhet og en ampulle med væske. Ved innånding aktiveres fordampningsenheten og e-sigarettvæsken varmes opp. Det dannes så en aerosol/damp fra væsken som deretter pustes inn.

Det foreligger ingen fullstendig oversikt over bruken av e-sigaretter i Norge. Fra 2014 ble det imidlertid spurt om bruk av e-sigaretter i røykevaneundersøkelsen. Ni av ti har hørt om e-sigaretter. Like mange kvinner som menn (15 %) sier at de har prøvd å røyke på denne måten.

Bruken av e-sigaretter i andre land varierer betydelig mellom ulike land. Typisk er at bruken er høyere i yngre aldersgrupper. Bruken i de yngste aldersgrupper (fra 12 år) øker fra år til år. Samtidig øker blandingsbruk med vanlige sigaretter.

Innholdet i ampullene (e-sigarettvæsken) består av ca 75 % propylenglykol og/eller glyserol, 4 % alkohol, 4 % nikotin og 2 % aromastoffer. E-sigarettvæsken kan også være nikotinfri.

Propylenglykol og glyserol tilsettes e-sigarettvæsken og danner grunnstrukturen i aerosoler (i dette tilfellet i form av små væskepartikler) som fungerer som bærere av alle de andre innholdsstoffene i e-sigarettene. Aerosolene som dannes består av svært små partikler som i størrelse og antall ligner aerosolen fra vanlige sigaretter.

Aerosoldannelsen er avgjørende for inhalasjon av nikotin og aromastoffene, og størrelsen på aerosolpartiklene bestemmer hvor de deponeres i luftveisystemet. Dette er av stor betydning, da dette kan influere på opptaket og mulige helseskadelige effekter av stoffer i aerosolen. Dette skyldes at effektene kan være helt forskjellige avhengig av om deponeringen skjer i nesehulen, munnhulen, i de større luftveiene (bronkiene) eller helt nede i lungeblærene (alveolene).

Eksponeringen i befolkningen er vanskelig å vurdere på grunn av manglende oversikt over bruken. Det finnes et stort antall merker på markedet, og dette er økende og fullstendig uregulert. Derfor er kunnskapen om innholdet i ampullene begrenset, og målingene viser meget stor variasjon i ulike typer e-sigaretter. De data som foreligger viser også stor variasjon pga bruk av ulike målemetoder. Dessuten er variasjonen i bruksmønsteret (antall drag, volum, varighet osv) stor.

Brukeren av e-sigaretter ser ut til å få i seg nikotin i samme størrelsesorden som en som røyker vanlige sigaretter. Opptaket (til blod) synes imidlertid å være noe langsommere for brukere av e-sigarett. Ved passiv eksponering for e-sigarettaerosol blir nikotinnivåene omtrent like høye som hos en passiv røyker av vanlige sigaretter. Slike nivåer er tilstrekkelige til at avhengighet av nikotin kan opprettholdes.

Eksponeringen for propylenglykol og glyserol via luftveiene og mage-tarmkanalen er også relativt høy, og gir sekundært opptak i andre organer. Disse stoffene elimineres imidlertid raskt fra kroppen. I e-sigarettaerosolen er det foruten propylenglykol, glyserol, nikotin og aromastoffer påvist små mengder tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA), forskjellige aldehyder (formaldehyd, acetaldehyd, akrolein), polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), tobakksalkaloider, flyktige organiske forbindelser og ulike metaller.

Med unntak av blant annet nikotin, propylenglykol og glyserol er innholdet av mange av stoffene i aerosoler fra e-sigaretter lavere og til dels betydelig lavere enn det man ser i røyk fra vanlige sigaretter.

6.1. Hva er e-sigaretter

Den elektroniske sigaretten (e-sigaretter eller elektronisk nikotinforsyningssystem (ENDS)) slik vi kjenner den i dag ble oppfunnet i 2003 og kom til Europa i 2005. Utformingen inkluderer sigarett-, sigar- og pipelignende former.

E-sigaretter varierer betydelig i innhold og sammensetning. Nå kan man sikkert si det samme om tradisjonelle tobakksprodukter også, men problemet med e-sigaretter er at dette markedet er uregulert, og det skjer utstrakt handel på internett. Det finnes altså ingen regulering av innholdsstoffer og mengder.

E-sigaretter inneholder ikke tobakk og brenner ikke, men de inneholder et batteri og en batteri-dreven fordampningsenhet. Ved innånding aktiverer batteriet en glødelampe som varmer opp væsken fra en ampulle slik at denne kan pustes inn og en slags tåkelignende sky pustes ut. Ampullen inneholder vanligvis nikotin, men kan også være nikotinfri (Public Health, England 2014; Office Français de Prevention du Tabagisme, 2013). Alternativt brukes ultralyd til fordampningsprosessen. Batteriet må lades på nytt daglig eller oftere. Noen apparater kan lades opp fra en USB-port. Ampullene tilbys separat (refill), og kan fås med varierende innhold av nikotin og med ulik smak.

Utslippet fra en e-sigarett har blitt kalt røyk, men det er ikke en betegnelse som er dekkende for det en bruker utsettes for. Heller ikke damp passer som betegnelse. Produsenter synes å foretrekke å kalle utslippet for aerosol, en betegnelse som bedre dekker skyen av små væskepartikler og organiske partikler som dannes.

6.2. Hvordan brukes e-sigaretter

Brukeren drar luft gjennom apparatet som aktiverer fordampningsenheten som slipper ut aerosol av væsken i ampullen. Ifølge rapporten «Office Français de Prevention du Tabagisme» (2013), vil oppvarmingen gi temperaturer mellom 50 og 250 ^{o}C. Dette er et stort temperaturspenn som kan gi store ulikheter i hvilke stoffer som finnes i aerosoler fra e-sigaretter. Fra en ampulle kan man få flere titalls til flere hundretalls drag. Til sammenligning tar sigarettrøykeren 250 til 300 drag av sigarettene i en 20-pakning sigaretter.

Undertrykket som brukeren må lage for å kunne trekke inn aerosol varierer betydelig mellom ulike e-sigaretter. For noen er undertrykket det samme som for forbrenningssigaretter mens den for andre er vesentlig høyere. Aerosolen fra e-sigarettene innåndes, og brukeren blir eksponert for innholdsstoffene i aerosolen. Hva brukeren eksponeres for er avhengig av innholdet i ampullen, hvor effektiv aerosoldannelsen er, hvor mye det foreligger av stoffene i væsken, og biotilgjengeligheten av disse stoffene. Aerosolen treffer munnhulen og svelget, men blir først og fremst absorbert i luftveiene og i gassutvekslingssonen. Det er anslått at rundt 50 % av nikotinet når målområdene i luftveiene.

For å få mer effekt ut av e-sigaretten varmer enkelte brukere opp e-sigaretten og drypper noen dråper fra ampullen i oppvarmingskammeret. På denne måten blir temperaturen i kammeret betydelig høyere, og konsentrasjonen av stoffer i aerosolen blir høyere. Det

fører imidlertid også til frigjøring/dannelse av flere toksiske stoffer (Office Français de Prevention du Tabagisme, 2013).

6.3. Bruk av e-sigaretter i Norge

Bruken av e-sigaretter varierer betydelig mellom ulike land, fra 2 % i Australia til 10 % i UK og 15 % i USA. Typisk er at bruken er høyere i yngre aldersgrupper i alle landene der undersøkelsen ble gjennomført (Adkison et al., 2013). Blant ungdom i skolealder i USA økte e-sigarettbruken fra 3,3 til 6,8 %, samtidig økte også blandingsbruken (e- og vanlig sigarett) i denne aldersgruppen (CDC USA, 2013).

I den franske rapporten om e-sigaretter (OFT, 2013) ble det rapportert bruk av e-sigaretter helt ned i 12 års alderen. Chapman og Wu (2014) fant i sin oversiktsartikkel at barn/unge som aldri hadde brukt vanlige sigaretter hadde begynt å bruke e-sigaretter. Dutra og Glantz (2014) rapporterte at e-sigarettbruk blant ungdom var assosiert med større sannsynlighet for at de allerede brukte vanlige sigaretter, større sannsynlighet for planer blant sigarettrøykerne om å slutte med røyking, og mindre risiko for abstinens fra vanlig røyk blant de som eksperimenterer med e-sigaretter. Bruk av e-sigaretter forhindret ikke amerikansk ungdom fra å bruke vanlig sigaretter og kunne i noen grad oppmuntre til vanlig røyking.

Tilsvarende finner Durmowicz (2014) i sin oversiktsartikkel at det er økende bruk av e-sigaretter blant ungdom, samt økende sambruk av e-sigaretter og vanlige sigaretter.

I de årlige undersøkelsene om tobakks- og nikotinbruk som Statisk sentralbyrå (SSB) utfører på oppdrag fra Statens institutt for rusforskning (SIRUS), inngikk registrering av e-sigaretter fra 2013. I tillegg foreligger det data fra en omfattende undersøkelse utført av Ipsos (IPSOS-MMI, ofte kalt MMI etter sitt opprinnelige navn, Markeds- og mediainstituttet**)**, i desember 2014 og januar 2015 på oppdrag fra SIRUS/Helse- og omsorgsdepartementet. Tallene fra SSBs undersøkelse viste at 89 prosent (N=1175) hadde hørt om e-sigaretter i 2014. Av dem som hadde hørt om e-sigaretter, hadde 14 prosent en eller annen brukserfaring med produktet. De aller fleste (11,6 prosent) hadde kun prøvd en eller noen ganger, 1,4 prosent rapporterte at de brukte e-sigaretter sjeldnere enn ukentlig, mens kun 1 prosent oppga at de brukte e-sigaretter regelmessig. Uttestingen av e-sigaretter var langt høyere blant dem med røykeerfaring enn de uten. I undersøkelsen av IPSOS blant personer over 15 år hadde andelen som hadde hørt om e-sigaretter økt til 94,6 prosent. Blant disse hadde 16,1 prosent (N=5240) prøvd produktet. Igjen var uttestingen av e-sigaretter langt høyere blant dem med røykeerfaring. Ut fra denne undersøkelsen kan en anta at ca 50 000 personer (1,1 prosent) bruker e-sigaretter ukentlig eller oftere, at ytterligere ca 100 000 personer (2,4 prosent) bruker e-sigaretter sjeldnere enn ukentlig, mens ca. 500 000 personer (12,6 prosent) bare har prøvd en eller noen få ganger.

Utbredelsen av regelmessig bruk av e-sigaretter var relativt sett høyest blant personer som røykte daglig (3,3 prosent) og blant de som hadde redusert fra daglig til av-og-til-røyking (4,5 prosent). Det er imidlertid i gruppen av tidligere dagligrøykere som nå har sluttet helt å røyke at vi finner det største antallet personer som bruker e-sigaretter. Blant ikke-røykere og røykere som ikke tidligere hadde røykt daglig, var det ingen som brukte e-sigaretter regelmessig. Blant snusbrukere var regelmessig bruk av e-sigaretter lite utbredt. Ut fra Folkehelseinstituttets vurdering synes disse dataene å tilsi at e-sigarettrøyking i Norge kan ha fungert som et middel til å slutte med vanlig røyking, og til

nå ikke har fungert som en inngangsportal for å starte vanlig røyking. Spørsmålet er om dette fortsatt vil være tilfelle, dersom e-sigarettbruken blir mye mer vanlig.

6.4. Innholdsstoffer i e-sigarettampuller og aerosol

6.4.1. *Bakgrunn*

Innholdet i ampullene (e-væsken) består av ca 75 til 90 % propylenglykol og/eller glyserol, 4 % alkohol, 4 % nikotin og 2 % aromastoffer (OFT, 2013; Pellegrino et al., 2012). E-væsken inneholder videre forskjellige konsentrasjoner av nikotin. Noen typer ampuller inneholder ikke nikotin.

Ampullene kan komme med en rekke ulike aromaer/smaksstoffer. Noen gir en smak av tobakk, andre gir en smak av frukter, andre smaker av cola, mint, sjokolade, energidrikk eller noe som minner om cannabis. Flere produsenter av e-sigaretter bruker de samme «kunstige» stoffene som tobakksindustrien ellers. Bruken av aroma/smaksstoffer er i næringsmiddelindustrien regulert av aromaforskriften. Tillatte stoffer er da vurdert som ufarlige i forbindelse med matinntak, men få av disse stoffene er testet for toksiske effekter ved inhalasjon. Noen naturlige aromastoffer er kjente for å være toksiske under bestemte bruksforhold eller over bestemte konsentrasjoner.

Det finnes et stort antall e-sigarettmerker på markedet. Derfor er kunnskapen om innholdet i ampullene begrenset, og målingene viser meget stor variasjon. De data som foreligger viser også stor variasjon pga bruk av ulike målemetoder. Dessuten er variasjonen i bruken (antall drag, volum, varighet osv.) stor. Det er videre vist at nikotinmengden som angis på pakningen kan variere betydelig i forhold det som faktisk finnes i e-sigarettvæsken. En usikkerhet i vurderingen av eksponeringen er også hvordan man skal måle innholdsstoffene e-sigarettene. Hvilket antall drag og hvor dype drag i antall ml (i en røykemaskin) skal brukes. Hvor lenge skal dragene vare og med hvilken frekvens/intervaller skal dragene komme.

Propylenglykol og glyserol tilsettes e-sigarettampullen og danner grunnstrukturen i aerosoler (i dette tilfellet små væskepartikler) som fungerer som bærere av alle de andre innholdsstoffene i e-sigarettene, fra nikotin og aromastoffer, til ulike forurensningsstoffer som tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA) og ulike metaller. Aerosoldannelsen er avgjørende for inhalasjon av nikotin og aromastoffer, og størrelsen på væskepartiklene i aerosolen bestemmer hvor de havner (deponeres) i luftveisystemet, fra nesen til større luftveier (bronkiene) og lungeblærene (alveolene). Dette er av stor betydning, da dette kan influere opptaket av nikotin og aromastoffer som er «ønsket», men også være bestemmende for mulige helseskadelige effekter av propylenglykol og glyserol og deres metabolitter, samt TSNA og metaller. Dette skyldes at effektene kan være helt forskjellige avhengig av om deponeringen skjer i nesen, munnhulen, i større luftveier eller i alveolene.

Polypropylen og glyserol kan ved tilstrekkelige høye temperaturer omdannes til en rekke metabolitter, som formaldehyd, propylenoksid, acetaldehyd, og akrolein. Flere av disse er kjent for å være irriterende og/eller kreftfremkallende, og det er derfor av interesse å avklare i hvilke konsentrasjoner disse metabolittene forekommer og ved hvilke betingelser de dannes. Ved de høye temperaturer som foreligger ved forbrenningsprosesser av propylenglykol og glyserol i vanlige sigaretter, synes slike metabolitter å bidra til cytotoksisitet og kreftfremkallende egenskap. Ved de lavere temperaturene som foreligger i e-sigaretter synes imidlertid propylenglykol og glyserol og omdannes til mye lavere konsentrasjoner av slike cytotoksiske og kreftfremkallende metabolitter (Romagna et al.2013). Kosmider og medarbeider har påvist akrolein og formaldehyd i aerosolen fra e-sigaretter, men i langt lavere konsentrasjoner enn i vanlige sigaretter dersom det ble målt i aerosol fra e-sigaretter med lav spenning (Kosmider et al.,

2014). Med høyere spenning var formaldehydnivåene på samme nivå som dem som er rapportert i tobakksrøyk.

6.4.2. *Karakterisering av partikkelstørrelse og konsentrasjon*

Størrelsene og antall av partiklene i aerosoler fra e-sigaretter er studert i ulike typer e-sigaretter ved bruk av ulike målemetoder. Fuoco et al. (2013) undersøkte dette ved å bruke ulike typer væske, aromastoffer, nikotininnhold, temperatur og varighet av drag. Størrelsesfordelingen var noenlunde lik ved alle disse betingelsene, og varierte i området 120-165 nm. Dette var relativt likt størrelsesfordelingen for partikler fra vanlige sigaretter. Ingebrethsen et al. (2012), Marini et al. (2014) og Zhang et al. (2013) rapporterte en størrelsesfordeling for partikler fra e-sigaretter på omtrent 200-500 nm, førstnevnte ved bruk av en annen målemetode. Bertholon et al. (2013) fant en diameter på litt over 600 nm ved innånding av aerosolen, men en diameter på ca. 300 nm ved utånding. Partikkelstørrelsen hadde en halveringstid på ca 11 sekunder, på grunn av fordampning av stoffer i aerosolen.

Partikkelkonsentrasjonen, målt ved et 2-sekunders drag var i gjennomsnitt for alle typer e- sigaretter 4,4+0,42x109 partikler/cm^3, og er dermed sammenlignbar med partikkelkonsentrasjonen fra en vanlig sigarett på 3,1 + 0,6 x 109 partikler per cm^3. Marini og medarbeidere (2014) fant ca. 3,5 til 5,1 x 109 partikler per cm^3 i aerosol fra e-sigaretter, som er nokså lik andres resultater, mens Ruprecht et al. (2014) fant lavere nivåer av partikler fra e-sigaretter enn vanlige sigaretter. Økende «drag-tider» økte partikkelkonsentrasjonen. E-sigaretter med høyt nikotin innhold ga høyere partikkelkonsentrasjon enn e-sigaretter med lavere nikotininnhold. Temperaturen i e-sigarettene (og vanlige sigaretter) var også av betydning, med økende partikkelkonsentrasjon ved lavere temperaturer. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i partikkelkonsentrasjon ved bruk av ulike aromastoffer og mellom ulike typer e-sigaretter (Fuoco et al., 2013). Ingebretsen et al. (2012) har målt lignende partikkelkonsentrasjoner i e-sigaretter ved bruk av andre målemetoder. Partikkeltall og størrelsesfordeling ser ut til å være både temperaturavhengig og avhengig av hvor lang tid etter dannelsen av aerosolen man måler (Schripp et al., 2012).

Partikkelstørrelse har som nevnt stor betydning for deponering i luftveissystemet. Dette er studert med ulike typer av partikler, og viser et kompleks mønster. Det er foretatt beregninger av deponering av aerosoler fra e-sigaretter. Zhang et al. (2013) studerte størrelsen av og sannsynlig deponering av aerosoler fra e-sigaretter ved bruk av både propylenglykol–og glyserin-baserte væsker. Resultatene viste en maksimalstørrelse for aerosoler på henholdsvis 120 og 180 nm. Basert på denne størrelsesfordelingen, ble det beregnet at mellom 9 og 17 % vil deponeres i øvre og nedre luftveier, mens mellom 9 og 18 % vil deponeres i lungeblærene. Ved tung fysisk aktivitet vil flere av partiklene nå alveolene. Totalt ble det beregnet at 20-27 % av inhalert aerosol vil kunne avsettes i lunger og luftveier. Propylenglykol og glyserol er lett løselige stoffer. Partiklene antas derfor å løses raskt opp, og stoffene vil således tas raskt opp i luftveiscellene, og kunne gå over i blodsirkulasjonen.

Eksponering av ikke-brukere

Bruk av e-sigaretter genererer en aerosol av innholdet i e-sigarettvæsken. Denne frigjøres til omgivelsene i hovedsak under utpusting, og innholdet vil variere med brukerens teknikk/"røykemønster" og andre forhold som temperatur. I den forbindelse er det sentralt å karakterisere eksponeringssituasjonen ved passivt inntak av partikler fra e-

sigaretter. Schripp et al. (2013) undersøkte konsentrasjonen av partikler fra e-sigaretter i et lukket test–rom. Testpersonene inhalerte 6 (3-sekunders) drag fra flere typer e-sigaretter med ulikt innhold av nikotin og aromastoffer. Partiklene som ble pustet ut og frigjort i test-rommet ble målt i 15 minutter. Tilsvarende målinger ble gjort ved røyking av en vanlig sigarett. Størrelsesfordeling og partikkelkonsentrasjon ble målt i test-rommet. Partiklene fra e-sigarettene viste en bimodal fordeling (2 topper), med maksimumsstørrelse på henholdsvis 30 og 100 nm. Ved bruk av vanlige sigaretter ble kun partikler med maksimumsstørrelse 100 nm observert. Partikkelkonsentrasjonen i test-rommet var betydelig lavere enn ved direkte inhalasjon (se tidligere avsnitt); rundt $2x10^4$ partikler per cm^3. Til sammenligning var partikkelantallet for en vanlig sigarett på rundt $3,5 \times 10^5$ per cm^3. En lignende studie ble foretatt av McAuley et al. (2012) med en røykemaskin. Ved bruk av ulike væsker i e-sigarettene, varierte partikkelkonsentrasjonen fra 635 til rundt 3000 partikler per cm^3, mens antallet partikler ved bruk av en vanlig sigarett var en størrelsesorden høyere. Ved kontinuerlig røyking av e-sigaretter i et rom (som simulerte en kafé) påviste Schober et al. (2013) en økning fra 400 partikler/cm^3 i utgangspunktet til 49-88000 partikler/cm^3 ved 2 timer, avhengig av type væske som ble brukt i e-sigaretten. Dette tyder på at antall partikler som ble dannet ved bruk av e-sigaretter synes å ligge en størrelsesorden lavere enn det som registreres ved passiv røyking av vanlige sigaretter.

6.4.3. *Nivåer av toksiske stoffer i ampullevæske og aerosol fra e-sigaretter*

6.4.3.1. **Bakgrunn**

Flere studier har undersøkt forekomst og mengder av innholdsstoffer i e-sigarettvæsken. Det synes å være stor variasjon mellom forskjellige e-sigarettmerker, ikke bare i hva som væsken inneholder men også i mengder f.eks. av nikotin i forhold til hva produsentene oppgir. Fordi vi anser nikotin for å være den viktigste toksiske komponenten som brukere blir utsatt for fra e-sigaretter, vil nikotin bli særskilt mye omtalt i det følgende.

I ampullevæsken kan det foruten propylenglykol, glyserol, tilsatt nikotin og aromastoffer detekteres små mengder tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA), forskjellige aldehyder, polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), tobakksalkaloider, flyktige organiske forbindelser og ulike metaller. Metallene kan imidlertid også komme fra metallgitteret som foreligger i enkelte e-sigaretter. I tillegg til nikotin er det særlig knyttet interesse til innholdet av TSNA på grunn av deres kreftfremkallende egenskaper.

Selv om det foreligger en del data om innholdet i selve e-sigarettvæsken (ampullevæsken), er det betydelig mer interessant fra et toksikologisk synspunkt hva som finnes i aerosolene som dannes ved forhøyede temperaturer og som pustes inn. Det synes å være liten sammenheng mellom mengden av et stoff i e-væsken og mengden i aerosolen. Eksempelvis kan det nevnes at det er svært lite vann i e-sigarettvæsken, men analyser har vist at vann kan utgjøre 66 % av aerosolen.

I aerosolene kan det også foreligge omdannelsesprodukter av «moderstoffene». Kunnskap om disse og hvilke mengder de forekommer i er viktig for å gjøre en presis totalvurdering av helsefare ved bruk av e-sigaretter. For de fleste stoffer gjelder at det i noen undersøkelser ikke er funnet detekterbare nivåer, mens andre rapporterer økte nivåer over bakgrunn. Dette kan i hvert fall til dels skyldes ulikt måleutstyr (Burstyn, 2014).

6.4.3.2. Nikotin – nivåer i ampuller og aerosol

Nikotin er det viktigste virkestoffet i e-sigaretter. Det selges forskjellige ampuller i Frankrike, men ampuller med over 10 mg/ml nikotin er registrert som legemiddel. I Frankrike er ampullene kategoriserte med betegnelser som «uten nikotin, lavt, medium og høyt innhold av nikotin. I en undersøkelse av slike ampuller fant man ingen eller svært lave nivåer av nikotin i førstnevnte kategori, 1,4 til 4,1 mg i andre, 2,5 til 5,9 mg i tredje og 3,9 til 7,4 mg i den høyeste kategorien. Det finnes også en inhalator med nikotinnivåer opp mot 25 mg/ml. Det faktiske nikotininnholdet i ampuller med e-sigarettvæske stemmer for enkelte merker dårlig med det som er angitt på pakningen.

En typisk e-sigarettampulle inneholder ca. 1 ml væske. Noe av væsken ligger i fyllmaterialet, men det er anslått at ca. 80 % av væsken er tilgjengelig for brukeren. En gjennomsnittlig e-sigarettampulle kan inneholde mellom 0 og 36 mg/nikotin per ml (fra noen produsenter er det tilgjengelig ampuller med 45 mg). En ampulle med middels til sterk nikotinstyrke inneholder 18 mg nikotin (18 mg/ml eller 1,8 %). Tilgjengelig væske utgjør ca 80 % av 1 ml, dvs. 0,8 ml. Det medfører at tilgjengelig nikotin i en slik ampulle før overgang til aerosol vil være 18 mg x 80 % = 14,4 mg.

Nikotinnivåene i aerosolen er funnet å ligge mellom 0,3 og 8,7 mg/150 drag (Cheng, 2014; Grana et al., 2014), men også noen lavere nivåer er rapportert (Tabell 1). Nivåene per kubikkmeter luft er rapportert å komme opp i ca. 6 til 9 mg. Den faktiske mengden nikotin man får i seg fra en e-sigarett vil sannsynligvis påvirkes betydelig av mengden nikotin i ampullevæsken og brukerens røykemønster/teknikk. Med dagens kunnskap blir imidlertid disse anslagene svært omtrentlige. Det har blitt antydet at man får i seg 30 µg nikotin per drag av e-sigaretten. Da trenges det ≈ 30 drag for å få 1 mg nikotin som er den mengden man typisk får i seg ved å røyke en vanlig sigarett. Andre har foreslått at ca. 15 drag tilsvarer å røyke en vanlig sigarett. Regner man med 15 drag vil en e-sigarett gi et inntak av 30 til 870 µg nikotin.

Eksponering av ikke-brukere

Flere undersøkelser viser at også bruk av e-sigaretter fører til nikotineksponering av personer i nærheten (Schripp et al., 2012; Ballbe et al., 2014; Czogala et al., 2014). Kotininnivåene hos en person utsatt for passiv eksponering for e-sigarettaerosol er omtrent tilsvarende som hos en person som er utsatt for passiv røyking av vanlige sigaretter (Flouris et al., 2013; Ballbe et al., 2014).

6.4.3.3. Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

TSNA er en viktig og vanlig gruppe kreftfremkallende stoffer i tobakk. I dyreforsøk er flere av de tobakksspesifikke nitrosaminene vist å ha kreftfremkallende egenskaper.

Eksponering for TSNA skjer først og fremst ved bruk av tobakksprodukter som snus og tyggetobakk, ved egen røyking eller eksponering for passiv røyking. Små mengder av TSNA finnes også i enkelte matprodukter (fra planter beslektet med tobakksplanten), men nivåene ligger 100 til 1000 ganger lavere enn nivåene man finner i snus og andre røykfrie tobakksprodukter (Hecht and Hoffman, 1988; Stepanov et al., 2006; 2008 a).

Det foreligger flere analyser av TSNA-innholdet i både ampullevæsken og aerosolen som brukerne inhalerer (Tabell 1). Selv om det er rapportert betydelig variasjon i mengder TSNA, er de gjennomsnittlige nivåene som er funnet når man analyserer flere produkter lave sammenlignet med vanlige tobakksprodukter (OFT, 2013; Cheng, 2014; Grana et al., 2014; Farsalinos et al., 2014).

Nitrosaminer kan også dannes når væsken i e-sigarettens ampulle varmes opp. En studie av Schripp et al. (2013) nevnes som belegg for at væsken kan varmes opp til temperaturer over 350 °C og at dette kan resultere i dannelse av nitrosaminer. Imidlertid, når væsken er til stede, vil den elektriske energien ikke overføres til varme, men brukes i fordampnings-prosessen. Det er således lite sannsynlig/umulig for en e-sigarett å nå temperaturer på 350 °C under normale forhold, men det kan skje når det ikke er væske til stede. Det er også viktig å være klar over at det er rapportert at enkelte brukere varmer opp e-sigaretten og drypper noen dråper fra ampullen i oppvarmingskammeret. På denne måten blir temperaturen i kammeret betydelig høyere, og det kan dannes flere toksiske stoffer, inkludert nitrosaminer.

Væsken fra 105 ampuller fra 11 produsenter, tilgjengelig på det sørkoreanske markedet, ble undersøkt med hensyn på TSNA-nivåer (Kim et al., 2013). Resultatene viste at gjennomsnittlig konsentrasjon av TSNA nitrosaminer var omkring 13 ng/ml (nanogram per milliliter)(minimum 0,3 ng/ml, maksimum 87ng/ml). Hvor mye av dette som går over i aerosolen og således pustes inn er imidlertid usikkert.

Det er anslått at mengden av det kreftfremkallende stoffet 4-(N-metyl-N-nitrosamino)-1-(3- pyridyl)-1-butanon (NNK) i aerosol fra e-sigaretter ved 15 drag lå på opptil 2,8 ng (Tabell 1). Tenker man seg at man i verste fall får i seg 2,8 ng per 15 drag fra en e-sigarett og gjør dette henholdsvis 10 eller 20 ganger per dag, får man i seg mellom 28 og 56 ng NNK per dag fra e-sigaretter.

6.4.3.4. **Propylenglykol**

Propylenglykol er en fargeløs og luktfri forbindelse som brukes som løsemiddel og konserveringsmiddel i en rekke ulike produkter som f.eks. mat, medisiner, kosmetikk og kroppspleieprodukter, rengjøringsprodukter, flytende vaskemiddel og tobakk (Wieslander et al., 2014, Fowles et al., 2013). På grunn av stoffets utstrakte bruk skjer eksponering for propylenglykol både via hud, luftveier og mage/tarm. Siden propylenglykol er vannløselig, har den en meget lav gjennomtrengelighet via uskadet hud, men vil kunne gå gjennom skadet hud. I kosmetikk og kroppspleieprodukter kan det tilsettes stoffer som øker gjennomtrengeligheten til de andre ingrediensene i produktet. I slike tilfeller kan også propylenglykol tas opp via huden.

Mesteparten av e-sigarettvæsken (~75 %) består av propylenglykol. Vi har per i dag imidlertid liten kunnskap om konsentrasjoner av propylenglykol i aerosol, men Pellegrino og medarbeidere (2012) målte en konsentrasjon på 1660 mg/m^3, mens Schripp og medarbeidere (2013) målte mellom 1673 og 5525 ug/drag noe som gir mellom 25 og 83 mg/15 drag (Tabell 1). Gjør man dette henholdsvis 10 eller 20 ganger per dag, vil totalmengden propylenglykol man utsettes for per døgn være på mellom 250 og 830 eller 500 og 1660 mg. Ved innånding av et volum på 15 m^3 i døgnet gir dette en gjennomsnittlig døgnkonsentrasjon på henholdsvis mellom 16,5 og 55,5 mg /m^3 ved 10 brukerepisoder og mellom 33 og 111 mg/m^3 ved 20 brukerepisoder per dag. Propylenglykol kan ved tilstrekkelige høye temperaturer omsettes til propylenoksid, som kan ha skadelige effekter ved høye nok konsentrasjoner..

6.4.3.5. **Glyserol**

Glyserol (glyserin) er en luktfri og fargeløs væske med søtlig smak. Glyserol finnes naturlig i animalsk og vegetabilsk fett. Glyserol brukes i mange industri- og forbruksprodukter, f.eks. såpe/rengjøringsmidler, legemidler, kosmetikk, næringsmidler og drikkevarer. I tobakksprodukter tilsettes glyserol for å bevare fuktigheten i tobakken. I e-sigaretter

bidrar glyserol til fordampningen og forsterker aromadannelsen. Konsentrasjonen i e-sigarettaerosol er ifølge Pellegrino et al. (2012) omtrent den samme som i ampullevæsken (Tabell 1). Glyserol utgjør ca opptil 25 % av innholdet i ampullevæsken.
I aerosol er det målt glyserolkonsentrasjoner på 5 og 15 ug/drag i en studie (Schripp et al. 2013) og 610 mg/m^3 i en annen studie (Pellegrino et al.). Tar man utgangspunkt i dataene fra Schripp og medarbeidere (2013) vil man eksponeres for mellom 75 og 225 ug/15 drag. Gjør man dette 10 eller 20 ganger per dag vil totalmengden glyserol man utsettes for per døgn være på henholdsvis 0,75-2,25 og 1,5-4,5 mg. Ved innånding av et volum på 15 m^3 i døgnet gir dette en gjennomsnittlig konsentrasjon per døgn på 50-150 µg/m^3 ved 10 brukerepisoder og 100-300 µg/m^3 ved 20 brukerepisoder.

Ved høye temperaturer er det kjent at glyserol (som finnes i e-sigarettvæske) kan omdannes til akrolein, acetaldehyd og/eller formaldehyd, noe som kan være potensielt viktig for eksponeringen for skadelige stoffer.

6.4.3.6. **Aldehyder (Karbonyler): Formaldehyd og acetaldehyd**

Det er registrert forhøyede nivåer av ulike potensielt toksiske/kreftfremkallende omdanningsprodukter dannet ved høye temperaturer fra glyserol og propylenglykol. Propylenglykol kan oksideres til formaldehyd, acetaldehyd og metylglyoxal, mens glyserol kan omdannes til akrolein (Ohta et al., 2011; Uchiyama et al., 2013). Målte nivåer for noen av disse stoffene er nevnt nedenfor i tabell 1.

Flere av disse omdanningsproduktene er kjent for å være kreftfremkallende. Formaldehyd er klassifisert av IARC som kreftfremkallende (gruppe 1) for mennesker. Propylenoksid og acetaldehyd er videre klassifisert som klasse 2B karsinogener (se også helseeffekter). Det er derfor viktig å fremskaffe kunnskap om hvilke nivåer av disse stoffer som finnes i aerosoler fra ulike typer e-sigaretter. Dette kan variere med hvilke stoffer som finnes i ampullevæsken, og med temperaturen som benyttes under dannelsen av aerosoler (Jensen et al., 2014; Hutzler et al., 2014; Kosmider et al., 2014).

I sammenligninger av ulike e-sigarettprodukter varierte nivåene av formaldehyd, acetaldehyd og akrolein betydelig (Bekki et al., 2014; Goniewicz et al. 2014). Med økende temperatur økte nivåene med 4 til 200 ganger (Kosmider et al., 2014).

Formaldehyd

Formaldehyd er en fargeløs gass med stikkende lukt. Den er et meget virksomt desinfeksjons- og konserveringsmiddel. Tobakksrøyk inneholder varierende mengder av irriterende gasser inkludert formaldehyd. Ved analyser av e-sigarettvæske/aerosol er det også påvist formaldehyd i disse.

Det er anslått at mengden formaldehyd man får i seg ved å røyke 15 drag av en e-sigarett ved mest vanlig brukstemperatur ligger på mellom 0,2 og 5,6 µg (Tabell 1). Tenker man seg at man i verste fall får i seg 5,6 µg per 15 drag og gjør dette 10-20 ganger per dag, så får man i seg mellom 56 og 112 µg formaldehyd per dag. Puster man inn 15 m^3 luft per dag gir dette en gjennomsnittlig formaldehydkonsentrasjon per døgn på mellom 3,7 og 7,5 µg/m^3.

Acetaldehyd

Acetaldehyd er en fargeløs væske, som er i gassform ved vanlige temperaturer og trykk, og har en irriterende lukt. Acetaldehyd dannes ved ufullstendig forbrenning, og foreligger derfor i relativt høye konsentrasjoner i uteluft (1,8 -70 µg/m^3, gjennomsnitt 4,2 µg/m^3)(California Environmental Protection Agency, 1993). Innendørs kan det være

enda høyere konsentrasjoner, delvis pga røyking, bruk av ildsteder og vedovner. Det har vært rapportert om gjennomsnittsnivåer fra 5,4 til 27 µg/m^3 i boliger, og opptil 200 µg/m^3 i restauranter med mange røykere (California Environmental Protection Agency, 1993). I en undersøkelse av 196 barnerom i Frankrike fant man gjennomsnittskonsentrasjoner på 8,9 µg/m^3 (Dassonville et al., 2009; IARC, 1999).

Basert på tilgjengelige analysedata for acetaldehyd kan man anta at 15 drag på en e-sigarett vil gi en eksponering på mellom 0,11 og 1,36 µg (Tabell 1). Tenker man seg at en e-sigarettbruker i verste fall får i seg 1,36 µg per 15 drag og gjør dette 10-20 ganger per dag, får man i seg henholdsvis 13,6 og 27,2 µg acetaldehyd/dag. Puster man inn 15 m^3 luft per dag tilsvarer dette en gjennomsnittlig konsentrasjon på ca. 0,9 til 1,8 µg/m^3, et nivå.

6.4.3.7. **Akrolein**

Akrolein er en væske med betydelig irriterende lukt. Kokepunktet er på ca 53 ^{o}C. For akrolein kan man anslå at mengden man får i ved 15 drag på en e-sigarett ligger på mellom 0,07 og 4,2 µg (Tabell 1). Tenker man seg at man i verste fall får i seg 4,2 µg per 15 drag fra en e-sigarett og gjør dette 10-20 ganger per dag så får man i seg ca. 42-84 µg akrolein per dag fra e-sigarett bruk. Puster man inn 15 m^3 luft per dag tilsvarer dette en akrolein-konsentrasjon på ca 2,8 -5,6 µg/m^3 over ett døgn.

Long (2014) fant at nivået av karbonyler i utåndingsluften til brukere etter inhalering av e-sigarettaerosol var på samme nivå som hos dem som ikke brukte e-sigaretter. Det kan bety at passiv eksponering for karbonyler i utåndingsluften ikke er vesentlig.

6.4.3.8. **PAH**

Nivåene av polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), en gruppe stoffer med mange kjente kreftfremkallende stoffer, var lave i aerosolen fra e-sigaretter. De fleste PAH-forbindelser som ble funnet i e-sigaretter kunne ifølge IARC ikke klassifiseres med hensyn til kreftfremkallende egenskaper. Benzofluoroanthen og naftalen (begge klasse 2B) forekommer i litt økte nivåer i aerosolen i forhold til inneluft som ikke er påvirket av e-sigarettbruk (Schober et al., 2014). Andre har ikke kunnet påvise PAH i aerosolen (Saffari et al., 2014). For nivåer se Tabell 1.

På bakgrunn av de mangelfulle dataene som foreligger har vi valgt ikke å omtale PAH nærmere i denne rapporten.

6.4.3.9. **Metaller**

En undersøkelse av Saffari et al. (2014) indikerte at metaller i aerosolen i liten grad kommer fra væsken. Farselinos et al. (2014) fant nivåer rundt 35 ng tungmetaller/ml væske. Det er derimot sannsynlig at metallene kan komme fra metallgitteret som foreligger i enkelte e-sigaretter. Nivåene av metaller (aluminium, jern, kobber, magnesium, sølv, arsenikk, kadmium, krom, nikkel og bly) har i varierende grad blitt påvist i aerosolen fra e-sigaretter (Williams et al., 2013; Saffari et al., 2014) (se også tabell 1). Nivåene av tungmetaller varierte fra under deteksjonsgrensen (<1 part per million (ppm)) til oppunder 60 ng/15 drag.

Av særlig helsemessig interesse er nivåene av kobber, arsen, kadmium, krom, nikkel og bly. Konsentrasjonene er angitt i tabell 1 og viser et stort konsentrasjonsspenn. Det er ikke kjent om de påviste metallene forelå som ioner, metallisk stoff eller oksider/sulfider. Dette gjør en vurdering av risikoen meget usikker.

6.4.3.10. **Aromastoffer**

E-sigarettvæsken er tilsatt aromastoffer/smaksstoffer. Disse varierer betydelig med typen e-sigarett, og antallet i hver enkelt type e-sigarett er usikkert og vil variere med hvilken smak produsenten ønsker på produktet. Det er derfor svært vanskelig å angi hvilke konsentrasjoner som befinner seg i ampullevæsken og i aerosol. Samlet sett synes det å dreie seg om rundt 2 % av ampullevæsken, men kunnskapen om konsentrasjonen av de ulike aromastoffene er minimal.

6.4.3.11. **Andre kjemiske stoffer**

I tillegg til stoffene omtalt ovenfor er det beskrevet forekomst av mange andre komponenter i ampullevæske eller aerosol. F.eks: silika nanopartikler, crotonaldehyd, tobakksalkaloider (Cheng et al., 2014; Williams et al., 2014; Schober et al., 2014). Disse vil ikke bli omtalt nærmere i denne rapporten.

Tabell 1. Innholdsstoffer i e-sigarett (ampullevæske og aerosol)[#]

Innholdstoff		Mengde
Nikotin		~0 til 9 mg/150 drag
Propylenglykol		Ca 66 % i ampulle og i aerosol*
Glyserol		Ca 24 % i ampulle og i aerosol*
Dietylenglykol		ND
Aldehyder (total mengde i ampulle)		18,17 mg/ml
Acetaldehyd		ND til 15 µg/150 drag
Formaldehyd		ND til 56 µg/150 drag
Akrolein		ND til 42 µg/150 drag
Tobakkspesifikke nitrosaminer (total)		ND til13 ng/ml ampullevæske
NNN (N'-nitrosonornikotin)		ND til 4,3 ng/150 drag
NNK		ND til 28 ng/150 drag
Kadmium		10 til 170 ng/150 drag
Arsenikk		ND til 35 ng/ml ampullevæske*
Krom		ND til 105 ng/150 drag*
Bly		ND til 570 ng/150 drag
Nikkel		ND til 290 ng/150 drag
PAH	Antrasen	7 ng/ampulle**; ND til ca 8 ng/m^3
	Fenantren	48 ng/ampulle**; ND til 250 ng/m^3
	Metyl-fenantren	5 ng/ampulle**
	Pyren	36 ng/ampulle**; ND til11 ng/m^3
	Benzofluoroanten	ND til ca 4 ng/m^3
	Naftalen	ND til 180 ng/m^3
Vann		4,3 %

ND, not detected; NNN, N'-nitrosonornicotine; NNK, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone.

[#]Data fra ovenstående referanser. *kun én måling. ** IARC gruppe 3 stoffer: ikke klassifiserbar mht kreftfremkallende egenskaper

7. Helsefarevurdering av enkeltstoffer i e-sigaretter

7.1. Innledning

Som beskrevet i det tidligere kapitlet om eksponering, vil luftveissystemet eksponeres for aerosoler/partikler hvor ulike stoffer inngår. Nikotin og smaksstoffer skal gi den ønskede effekt, propylenglykol/etylenglykol og glyserol er «bærere» og utgjør hoveddelen av partiklene. Andre forbindelser er derimot enten forurensninger i ampullevæsken, frigjøres fra selve e-sigaretten eller dannes under aerosoliseringsprosessen (formaldehyd, acetaldehyd, akrolein og ulike metaller).

Det toksiske potensialet av de ulike stoffene som frigjøres fra e-sigarettene – inkludert nikotin, synes å være mest avgjørende for vurderingen av det helseskadelige potensialet av e-sigaretter, selv om partikler kan ha et toksisk potensial i seg selv. Nedenfor har vi foretatt en helsefarevurdering av de mest aktuelle komponentene, ved å se på det toksiske potensialet til disse på bakgrunn av tidligere kunnskap.

7.2. Helsefarevurdering av partikler/aerosol fra e-sigaretter

Sammendrag
Ved bruk av e-sigaretter dannes en aerosol av små partikler. Størrelsen på aerosolpartiklene har stor betydning for hvor disse avsettes i luftveiene. Hvor partiklene avsettes, sammen med partiklenes kjemiske sammensetning, har betydning for hvilke uønskede helseeffekter som oppstår.

På grunn av aerosolpartiklenes høye løselighet vil disse etter vår vurdering ikke ha noen uønskede helseeffekter som væskepartikler i seg selv, men kun fungere som bærere av de stoffene som kan ha uønskede helseeffekter.

De kjemiske stoffene som bæres med aerosolpartiklene kan overføres til den systemiske sirkulasjonen, og stoffene i aerosolen kan dermed potensielt utøve effekter på ulike målorganer i kroppen.

7.2.1. *Bakgrunn*

Det er foretatt omfattende studier som viser at kortvarig eksponering for relativt lave konsentrasjoner av partikler fra forbrenningsprosesser gir betennelsesreaksjoner i luftveiene og også systemiske reaksjoner, som kan forsterke risikoen for hjerte-kar- og lungesykdom, samt andre sykdommer. Ved langvarig eksponering kan eksponering for forbrenningspartikler bidra til utvikling av sykdom og også forhøye risikoen for dødelighet. Disse konklusjonene er bygd på eksperimentelle studier i både dyr og mennesker, samt omfattende befolkningsstudier.

Både størrelse og sammensetning av partiklene er av stor betydning for de ulike effektene (Folkehelseinstituttet, 2013). Det er vist at mesteparten av de skadelige helseeffektene som partikler kan gi, ikke skyldes partikkelkjernen, men tilheftede stoffer inkludert organiske stoffer og metaller. Selve partikkelkjernen bidrar imidlertid også til de skadelige effektene. Dette skjer kanskje mest fordi partiklene er bærere av ulike stoffer til deponeringstedet, men også ved at selve partiklene har en egeneffekt (Folkehelseinstituttet, 2013).

E-sigaretter frigjør nikotin ved å danne en aerosol av ultrafine partikler. Hovedsakelig inneholder aerosolene propylenglykol og/eller glyserol, smaksstoffer og nikotin, som alle stammer fra e-væsken. Metaller som stemmer fra selve e-sigaretten eller e-væsken kan også inngå i aerosolene (se kapittel om eksponering). Et kritisk spørsmål er om slike partikler representerer en helsefare som partikler i seg selv ved aktiv og passiv inhalasjon.

7.2.2. *Deponering av partikler fra e-sigaretter: Helsemessig betydning*

Aerosoler fra e-sigaretter vil fungere som bærere av ulike komponenter til deponeringstedet i luftveiene. Størrelsen på aerosoler/partikkelstørrelse har stor betydning for deponering i luftveissystemet. Dette er studert med ulike typer av partikler, og viser et kompleks mønster. Forenklet sett viser slike studier at ultrafine partikler (<100 nm) kan deponeres både i nesen, og større luftveier, men mest i alveolene, mens fine partikler fortrinnsvis avsettes i nedre luftveier og alveolene.

Aerosolpartikler fra e-sigaretter består hovedsakelig av propylenglykol og glyserol som er lett løselige, og disse komponentene, foruten stoffer som nikotin, aromastoffer og andre innholdsstoff, tas derfor raskt opp i luftveiscellene. På grunn av aerosolpartiklenes høye løselighet vil disse etter vår vurdering ikke ha noen uønskede helseeffekter som væskepartikler i seg selv.

7.3. Helsefarevurdering av nikotin

Konklusjoner om nikotin

- Det viktigste virkestoffet i e-sigaretter er nikotin. Nikotinabsorpsjonen fra e-sigaretter synes å være noe langsommere enn ved røyking, men når samme maksimumsnivå. Nikotinnivåene i blodet hos brukere av e-sigaretter og tobakksrøykere over tid synes å være relativt likt.
- Nikotin omsettes raskt til uvirksomme nedbrytningsprodukter, slik at halvparten av nikotinet er borte etter 2 timer. Nikotin virker primært via acetylkolinreseptorer (nikotinkolinerg type) og fører til frigivelse av forskjellige signalmolekyler. Disse reseptorene finnes foruten i nervesystemet i en rekke organer og vev som muskler, lunge, endotel, hjerne, nyrer og hud.
- Nikotin har et betydelig vanedannende potensial.
- Nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet, men betydningen for langsiktige effekter er uavklart.
- Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å fastslå om nikotin kan forårsake eller fremme kreftutvikling hos mennesker.
- Mens noen effekter av nikotin kan virke dempende, synes andre å stimulere immunsystemet. Det er uavklart hvilken betydning dette har for eventuelle helseutfall.
- Basert på studier i forsøksdyr og relativt få studier av reproduktive helseutfall hos kvinner, er det grunn til å tro at nikotineksponering vil kunne føre til uønskede effekter på reproduktiv helse.
- Studier av nikotineksponering i dyr og studier av røyking under graviditet viser at nikotin kan hemme lungeutvikling og -funksjon hos fosteret og senere i livet.

- Dyreforsøk har vist at nikotineksponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt atferdsendringer.

7.3.1. *Bakgrunn*

Det viktigste virkestoffet i e-sigaretter er nikotin. Mange studier av nikotin er blitt foretatt, da nikotineksponering er svært viktig ved røyking av tobakk. US Surgeon General i USA publiserte i januar 2014 en rapport om helseeffekter av tobakksbruk. Uønskede helseeffekter og mulige virkningsmekanismer av nikotin ble i denne rapporten omtalt i et eget kapittel (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Litteraturen om nikotins farmakologi og uønskede helseeffekter er svært omfattende, og vi har derfor funnet det hensiktsmessig å bygge vårt nikotinkapittel i all vesentlig grad på gjennomgangen av nikotins effekter i denne rapporten. I tillegg ble det inkludert 19 artikler fra et søk i PubMed.

7.3.2. *Opptak, distribusjon og utskillelse*

Nikotin er en svak base, og opptak er i stor grad pH-avhengig. Ved høy (alkalisk) pH foreligger nikotin i ikke-ionisert form som tas lettere opp via epitelet i lunge, munnslimhinne, nesehule og hud enn den ioniserte formen (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Biotilgjengeligheten av nikotin (dvs mengden nikotin som når kroppens celler), er høyest ved opptak via lunger og munnslimhinne, siden nikotin da går direkte over i blodsirkulasjonen i kroppen før det passerer gjennom leveren der nikotin vil omdannes.

På bakgrunn av de analyser som er gjort er det imidlertid anslått at rundt 50 % av nikotinen i væsken fra e-sigaretten går over i aerosolen. Beregninger av opptaket av nikotin viser at nikotin følger avsetningen av partikler fra aerosolen i luftveier og lunger. I kontakt med lungeveggene i gassutvekslingssonen fordamper noe nikotin og avsettes deretter som gass ved diffusjon, omtrent i samme område (Gowadia et al., 2010).

Ved røyking tas nikotin raskt opp (10-20 sekunder etter inhalasjon) i blodbanen fra lungene hos røykere, mens nikotin fra e-sigaretter tas opp langsommere til blodbanen, men i tilnærmet like store mengder ved bruk av nyere typer e-sigaretter som ved røyking (Farsalinos et al., 2014). Sammenligner man nivåene av nikotin i blodet over tid ved røyking (IARC Vol. 89, 2009)(opptil 35 minutter) med nivåene etter bruk av e-sigaretter (Farsalinos et al., 2014) synes nivåene i blodet å holde seg på et høyere nivå i lenger tid ved bruk av e-sigaretter. Det fører til at den absorberte dosen av nikotin sannsynligvis er i samme størrelsesorden som den man oppnår ved røyking av vanlige sigaretter og bruk av snus.

Mindre enn 5 % av nikotin er protein-bundet i plasma (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Nikotin fordeles til vev og organer som lever, nyrer, milt, lunger og hjerne, muskelvev og mage/tarm. Tidsforløpet for nikotinakkumulering i hjerne og andre organer og påfølgende farmakologiske effekter, er særlig avhengig av eksponeringsvei og opptakshastigheten ved inntak (SCENIHR, 2008). Mer enn 80 % av den nikotin som tas opp i kroppen metaboliseres/nedbrytes i leveren av cytokrom P450-enzymer.

Nikotin og nikotinmetabolitter skilles ut gjennom urin, avføring, spytt, magesaft, svette og morsmelk (SCENIHR, 2008). Dyreforsøk med radioaktivt merket nikotin har vist at rundt 55 % av radioaktiviteten skilles ut i urinen.

Halveringstiden for nikotin i kroppen ligger på rundt 2 timer. Et hovednedbrytningsprodukt er kotinin som har en halveringstiden på 15-20 timer. Ettersom kotininkonsentrasjonen i serum og andre vev er opptil 10 ganger høyere enn nikotinkonsentrasjonene målt på samme tid, anses måling av kotinin å være en bedre indikator på nikotineksponering enn måling av nikotin (Benowitz et al., 2009; SCENIHR, 2008).

7.3.3. *Helseeffekter*

Nikotinmolekylet har samme størrelse og form som acetylkolin, et signalstoff som i kroppen overfører nerveimpulser. Nikotin virker primært via en type acetylkolinreseptorer (nikotinkolinerge reseptorer, nAChR) og sekundært ved økt frigivelse av forskjellige signalmolekyler i og utenfor sentralnervesystemet. Disse reseptorene finnes foruten i nervesystemet i en rekke organer og vev som muskler, lunge, endotel, hjerne, nyrer og hud (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse reseptorene aktiverer flere signalveier i cellene som er involvert i fysiologiske funksjoner. Nikotins påvirkning av denne reseptoren kan også formidle mange av nikotinets uønskede effekter.

Nikotin har et betydelig vanedannende potensial. Trolig spiller nikotin også en viktig rolle for flere av helseskadene knyttet til bruk av tobakk. Sannsynligvis vil innånding av nikotin i samme mengder ved bruk av e-sigaretter gi de samme uønskede effektene.

7.3.3.1. **Hjerte- og karsykdom**

Sammendrag
Nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet og kan øke hjertefrekvens, blodtrykk og motstanden i hjertets blodårer samt påvirke hjertemuskelens funksjon.

Hvorvidt nikotineksponering spiller en rolle i utvikling av åreforkalkning (aterosklerose) er uavklart.

Nikotin har veldokumenterte akutte effekter på hjerte- og karsystemet, f.eks. sammentrekning av små blodårer, økning av hjertefrekvensen og blodtrykket (SCENIHR, 2008). Hvorvidt nikotineksponering spiller en rolle i utvikling av åreforkalkning (aterosklerose) og akutt koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt) er omdiskutert (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Ved å virke via det sympatiske nervesystemet vil sannsynligvis nikotin øke hjertefrekvensen, påvirke hjertemuskelens funksjon og motstanden i hjertemuskelens blodårer. I tillegg vil nikotin kunne redusere følsomheten for insulin, noe som igjen kan øke risikoen for åreforkalkning.

I dyreforsøk (aterosklerose-musemodeller) fremmet nikotininntak via munnen både plakkprogresjonen i blodårer og nydannelse av blodårer. Nikotinkolinerge reseptorer er påvist i det innerste cellelaget i karveggen (endotelceller) og immunceller. Nikotin kan via nikotinreseptoren i disse cellene indusere deling av glatte muskelceller i åreveggen og vandring av celler til blodkar (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I en musemodell der dyrene manglet denne reseptoren, ble den nikotininduserte effekten på nydannelse av blodårer (angiogenesen) redusert. Dette kan tyde på at disse reseptorene og deres aktivering via nikotin kan spille en rolle i åreforkalkning (aterosklerosedannelse) i dyremodeller.

7.3.3.2. **Kreft**

Sammendrag

- Kunnskapsgrunnlaget for å fastslå om nikotin skader arvematerialet (er gentoksisk) er ikke entydig.
- Nikotin aktiverer signalveier som i tillegg til å være viktige i en normalt fungerende celle også er kjent å være involvert i kreftutvikling.
- Selv om eksperimentelle *in vitro* data antyder relevant biologisk aktivitet av nikotin mht. kreftutvikling, støttes ikke en slik sammenheng av nyere dyreeksperimentelle studier.
- Samlet tyder ikke resultatene fra dyreeksperimentelle studier på at nikotin er kreftfremkallende i seg selv. I noen modellsystemer fremmer nikotin kreftutvikling, men dette synes ikke å være i tilknytning til kreftutvikling indusert av tobakksspesifikke nitrosaminer.

In vitro-*toksisitet*

Ved å binde seg til nikotinkolinerge reseptorer aktiverer nikotin flere signalveier i cellene som også er knyttet til kreftutvikling (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). En rekke *in vitro*-studier har sett på effekter av nikotin på cellulære signalveier, særlig i lungeceller, men også celler fra andre relevante organer. I slike cellulære systemer er det påvist en rekke effekter av nikotin også ved konsentrasjoner tilsvarende dem man finner i blodet hos røykere (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dette er konsentrasjoner som også vil kunne være aktuelle for dem som bruker e-sigaretter (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Kunnskap om effekter av nikotin på viktige signalveier i cellene er derfor nyttig og viktig for vurderingen av mulige effekter knyttet til bruk av e-sigaretter.

En av flere mulige virkningsmekanismer påvist i cellekulturer er at nikotin kan påvirke proliferasjon (celledeling) ved å stimulere frisettingen av vekstfaktor som kan stimulere til cellevekst (via aktivering av Ras-Raf-ERK (MAPK/ERK) signalkaskaden) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

I lungeceller er det vist at nikotin via PI3 kinase-Akt signalveien, kan hemme programmert enkeltcelledød (apoptose) i levende vev. Apoptose er en naturlig prosess som skal bidra til at blant annet skadede celler fjernes i vev, f. eks. når disse har fått en skade i DNA. Hemmes denne mekanismen, kan forstadier til kreftceller unnslippe de kontroll-mekanismer som normalt vil sørge for at de fjernes.

Proteinet fibronektin spiller en viktig rolle i fysiologiske prosesser som cellevekst, celleadhesjon og celledifferensiering, og er viktig for prosesser som sårtilheling og fosterutvikling. Eksperimentelle studier med celler i kultur tyder på at nikotineksponering kan endre konsentrasjonen av fibronektin og derved fremme celledeling (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Det er videre holdepunkter for at nikotin kan fremme kreftcellers egenskap til å spre seg ved å redusere cellenes feste og indusere en endring av cellene fra modne (differensierte) epitelceller til mer umodne, og invaderende kreftceller (epitelial-mesenkymal endring) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). En annen viktig komponent i kreftutvikling/kreftspredning er nydannelsen av blodkar (angiogenese). En rekke mekanismer som fremmer slik kardannelse blir stimulert av nikotin via nikotinkolinerge reseptorer i endotelcellene (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Resultatene har ikke vært entydige når det gjelder skader på arvematerialet (gentoksiske effekter) av nikotin. Flere *in vitro* studier, der det er benyttet forskjellige testmetoder for å evaluere gentoksiske effekter, har ikke kunnet påvise slike effekter. Samtidig har andre studier, hvor man blant annet benyttet noen av de samme *in vitro* testene, funnet gentoksiske effekter av nikotin. Det er således uavklart om nikotin er gentoksisk.

Dyrestudier

Flere dyreeksperimentelle studier tyder på at nikotin ikke er kreftfremkallende (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), og i ett tilfelle ble nikotin funnet å ha en antitumoreffekt. Disse studiene har omfattet både inhalasjonseksponering og eksponering via morsmelk. Et unntak er en nylig studie i en musemodell, der man fant at nikotin ga bløtdelstumorer både i eksponerte mus og i avkom etter eksponering i fosterlivet. Andre tumorer inkludert lungetumorer ble ikke påvist i den samme studien (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Denne musemodellen benyttes ofte for å studere kreftfremkallende egenskaper av tobakksrøyk. Mangelen på induksjon av lungekreft i denne studien kan skyldes forhold som eksponeringsvei og doseforhold. I et annet modellsystem induserte nikotin lungesvulster i hamster under spesielle forsøksbetingelser som medførte høyere økt oksygenmetning (hyperoksi) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Noen studier har vist at nikotin kan virke som en tumor promotor, det vil si at nikotin kan fremme tumordannelse forårsaket av kreftfremkallende stoffer som f.eks. nitrosaminene 7,12-dimethylbenz(a)anthracen (DMBA), *N*-methyl-N´-nitro-*N*-nitrosoguanidin (MNNG) and *N*-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamid (FANFT) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I tillegg har man i dyremodeller der man tar tumorvev/celler fra en art og plasserer i en annen art (xenograft modell), vist at nikotin kan fremme tumorvekst og spredning i de sistnevnte dyrene (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I fortsettelsen av en av disse studiene utviklet mus lungesvulster etter eksponering for det kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminet 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). I en gruppe av dyr som ble gitt nikotin i tillegg (tre ganger i uken, 1 mg/kg kroppsvekt) førte dette til økt antall og økt størrelse på svulstene i lungene (Davis et al., 2009).

I andre eksperimentelle modeller der man undersøkte om nikotin fremmet tumordannelse etter eksponering NNK, fant man ikke en slik effekt (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dyremodellene som ble benyttet inkluderte krysninger mellom forskjellige musestammer, en modell der dyrene hadde en mutasjon (*k-Ras*) som medførte at de var mer utsatt for å utvikle lungetumorer, samt en modell der NNK-transformerte lungekreftceller ble overført til genetisk like dyr. Nikotin ble gitt via drikkevann, og dosene var lik de mennesker kunne få i seg ved å bruke nikotinerstatningsprodukter (NRT). Det ble i ingen av disse forsøkene observert tumorfremmende effekter av nikotin. En annen studie med mus påviste heller ikke at nikotin hadde noen effekter på tumorforekomst forårsaket av NNK, uansett om nikotin ble gitt før eller etter NNK-eksponering (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Mennesker

Det finnes svært lite data om kreftrisiko hos mennesker relatert til nikotineksponering alene. En studie, "The Lung Health Study", er den eneste som gir noe informasjon ved å følge brukere av nikotinerstatningsprodukter (NRT) over lengre tid (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Studien var imidlertid opprinnelig ikke lagt opp for å

studere eventuell kreftrisiko knyttet til nikotin, men var en 5 års randomisert studie for å evaluere effekten av røykeslutt på kronisk lungesykdom og lungefunksjon. Blant de 5887 personene som initialt deltok, fortsatte man å følge i overkant av tre tusen i ytterligere 7 år (n = 3,220). Deltakerne ble tilbudt NRT uten hensyn til randomisering eller studiedesign. Selv om deltakerne ble anbefalt å bruke NRT bare i 6 måneder, var det mange som fortsatte å bruke midlet over lang tid. Totalt ble det diagnostisert 75 lunge-krefttilfeller blant røykere og personer som hadde sluttet å røyke i den gruppen man fortsatte å følge i 7 år, men bruk av NRT ble ikke knyttet til hverken lungekreft eller andre kreftformer. Med den korte oppfølgingstiden og det lave antallet krefttilfeller kan man imidlertid verken avkrefte eller bekrefte hvorvidt nikotin bidrar til kreftutvikling utover det å ha røykt selv.

Videre er det vanskelig å avklare nikotinets rolle i kreftutvikling ved hjelp av epidemiologiske studier der det brukes tobakksprodukter, fordi slike produkter vil inneholde flere stoffer med kreftfremkallende egenskaper. Selv om nikotinnivåene både røykere og brukere av røykfri tobakk utsettes for er i samme størrelsesorden, er risikoen for kreft i munnhule, spiserør og bukspyttkjertel lavere hos dem som bruker røykfri tobakk sammenlignet med dem som røyker (IARC, 2012). Ikke overraskende tyder dette på at det er andre eksponeringsfaktorer enn nikotin som bidrar vesentlig til kreftutviklingen. Samtidig kan man ikke fullstendig utelukke muligheten for at det kan være en forskjell i risiko forårsaket av eksponeringsvei, siden røykfri tobakk fører til nikotineksponering via slimhinnen i munnen og svelging, mens røyking fører til eksponering via lungene.

7.3.3.3. **Effekter på immunfunksjon og immunrelaterte sykdommer**

Sammendrag

- Nikotin kan påvirke immunsystemet enten direkte via nikotinkolinerge reseptorer på immunceller eller indirekte via nervesystemet.
- Mens noen effekter av nikotin kan virke dempende, synes andre å stimulere immunsystemet. Det er uavklart hvilke betydning dette har for eventuelle helseutfall.

Nikotin synes å ha både stimulerende og dempende effekter på immunsystemet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Avhengig av situasjonen kan dette være både gunstig og ugunstig for helsetilstanden. Som beskrevet innledningsvis blir mange av nikotins effekter mediert via nikotinkolinerge reseptorer (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse reseptorene finnes blant annet uttrykt på immunceller slik at nikotin kan ha direkte effekter på disse cellene.

Signalisering via nikotinkolinerge reseptorer kan ha gunstige immunsuppressive effekter via det som kalles den kolinerge anti-inflammatoriske signalveien (Rosas-Ballina & Tracey, 2009; Tracey, 2009). Det har blitt vist at nikotineksponering signifikant forsinker start og tydelig reduserer alvorlighetsgraden av sykdomssymptomer i en eksperimentell musemodell for multippel sklerose (Hao et al., 2011; Nizri et al., 2009; Shi et al., 2009). Effektene av nikotin synes å skyldes modulering av flere immunfunksjoner, som produksjon av betennelsesmediatorer og påvirkning av hvilke celler som opptrer i betennelsen. Samtidig kan nikotin også aktivere det sympatiske nervesystemet, noe som i seg selv kan ha sterke immunregulatoriske effekter.

Studier med humane immunceller har vist at nikotin kan stimulere dendrittiske celler (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse cellene, som er en viktig del av

immunforsvaret, presenterer antigener for andre celler i immunsystemet. Samtidig er nikotin i andre eksperimentelle studier vist å kunne hemme produksjon av antistoffer i B-celler, reduserer proliferasjon av T-celler, og induserer en tilstand der signalering via T-cellereseptor er svekket (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Disse effektene har vært knyttet til svekket forsvar mot bakterier og virus i nikotinbehandlede dyr.

7.3.3.4. **Reproduktiv helse**

Sammendrag

- Det er grunn til å tro at nikotin spiller en viktig rolle for flere av de uønskede effekter på reproduktiv helse som man ser i forbindelse med røyking og snusbruk (redusert fødselsvekt, økt risiko for prematur fødsel og dødfødsel).
- Det er grunn til å anta at nikotinmengdene man eksponeres for ved e-sigarettbruk og som kan tilsvare dem som sees ved røyking og snusbruk, vil kunne gi tilsvarende effekter på reproduktiv helse.

Reproduktiv helse refererer til sykdommer og tilstander som påvirker mannlige og kvinnelige forplantningsorganene i alle stadier av livet, samt graviditet og fødselsutfall.

Røyking før og under svangerskapet utgjør en hovedårsak til redusert fertilitet, i tillegg til økt sykelighet og dødelighet hos mor, foster og spedbarn. Kunnskap om hvilken betydning nikotin har for disse helseutfallene har i stor grad kommet fra studier som sammenligner effekten av snusbruk og røyking før og under graviditet, siden snusprodukter ikke utsetter brukere for forbrenningsprodukter, mens nikotin er en av hovedkomponentene i begge tobakksprodukter. Det er imidlertid et problem at det foreligger langt færre studier som har undersøkt disse helseutfallene hos kvinner som bruker snus. Vi har ikke funnet studier som har undersøkt sammenhengen mellom bruk av e-sigaretter og uønskede effekter på reproduktiv helse.

I SCENIHRs gjennomgang av mulige effekter av nikotin på reproduktiv helse vises det til at de fleste dyreforsøk i høye doser reduserer blodstrømmen i livmor og morkake og kan føre til oksygenmangel hos fosteret (SCENIHR, 2008). I US Surgeon Generals gjennomgang (2014) konkluderes det med at foreliggende kunnskap støtter hypotesen om at nikotin spiller en nøkkelrolle i de uønskede effektene røyking har på reproduktiv helse som for tidlig fødsel og dødfødsel. Røyking har også vært knyttet til flere uønskede helseutfall under fosterutviklingen, og eksperimentell forskning samt farmakologisk forståelse tyder på at nikotin har en spesifikk betydning for disse utfallene.

Forplantningsevne

Det er indikasjoner fra dyreforsøk at nikotineksponering kan føre til forandringer i testiklene som kan tenkes å påvirke forplantningsevnen (Aydos et al., 2001).

Redusert fostervekst

Det har lenge vært antatt at eksponering i fosterlivet for mors tobakksrøyking gir redusert fostervekst ved at nikotin fører til kontraksjon av blodkarene i livmor/morkake (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Det har imidlertid også vært innvendinger mot denne hypotesen, fordi det er lite sannsynlig at nikotinets karkontraherende (vasokonstriktive) effekt er stor nok til å påvirke den store sirkulasjonsreserven og redusere den totale blodgjennomstrømningen i morkaken (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Betydningen av nikotin for redusert fostervekst har blitt belyst i studier av kvinner som bruker snus under svangerskapet. Disse studiene presenterer overbevisende holdepunkter for at snusbruk i svangerskapet kan føre til økt risiko for redusert fostervekst. Vi har ikke funnet studier som har sett på disse utfallene i forbindelse med bruk av e-sigaretter. Det er imidlertid grunn til å anta at nikotinmengdene man eksponeres for ved e-sigarettbruk og som kan tilsvare de man ser ved røyking og snusbruk, vil kunne gi tilsvarende effekter på fostervekst.

Prematur fødsel

Betydningen av nikotin for prematur fødsel er først og fremst belyst i studier av kvinner som bruker snus under svangerskapet. Disse studiene presenterer overbevisende holdepunkter for at snusbruk i svangerskapet kan føre til økt risiko for prematur fødsel. Vi har ikke funnet studier som har sett på disse utfallene i forbindelse med bruk av e-sigaretter. Det er imidlertid grunn til å anta at nikotinmengdene man eksponeres for ved e-sigarettbruk, og som kan tilsvare de man ser ved røyking og snusbruk, vil kunne gi tilsvarende effekter på prematur fødsel.

Dødfødsel, perinatal dødelighet, og krybbedød (SIDS)

Betydningen av nikotin for dødfødsel og perinatal dødelighet er belyst i studier av kvinner som bruker snus under svangerskapet. Disse studiene presenterer overbevisende holdepunkter for at snusbruk i svangerskapet kan føre til økt risiko for dødfødsel og perinatal dødelighet. Vi har ikke funnet studier som har sett på disse utfallene i forbindelse med bruk av e-sigaretter. Det er imidlertid grunn til å anta at nikotin-mengdene man eksponeres for ved e-sigarettbruk, og som kan tilsvare dem man ser ved røyking og snusbruk, vil kunne gi tilsvarende effekter på dødfødsel og perinatal dødelighet.

Dyreforsøk har gitt indikasjoner på hvordan nikotin kan øke risikoen for krybbedød og perinatal dødelighet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I slike dyremodeller er det vist at den fysiologiske, beskyttende responsen mot oksygenmangel (hypoksi) er svekket hos fosteret etter nikotineksponering. Skade på reguleringen av åndedrettet er funnet i dyreeksperimenter, der nikotin er tilført under drektigheten (Hafstrom et al., 2002 a, 2002 b).

7.3.3.5. Lungeutvikling

Sammendrag

- Eksponering for røyking i fosterlivet hemmer lungeutvikling og -funksjon. Disse effektene kan vedvare inn barndom og eventuelt videre i livet.
- Studier i aper som har en lungeutvikling lik menneskers, og i andre dyremodeller, viser at nikotin i svangerskapet kan forstyrre avkommets lungeutvikling.

Hos mennesker foregår lungeutviklingen gjennom fosterlivet og fortsetter til tidlig voksenalder. Lungenes utvikling er nøye regulert, og miljøfaktorer både i fosterlivet og etter fødselen kan samvirke med disse prosessene. Utviklingen av alveolene er særlig utsatt for påvirkninger sent i svangerskapet og i nyfødtperioden (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Forsøk med Rhesus-aper, hvor man spesifikt har sett på effektene av nikotineksponering, har påvist redusert lungestørrelse og lungevolum, økt andel av bestemte kollagen typer (type I og type III kollagener), mindre elastin i lungevevet, økt alveolevolum og økt overflate på luftveisveggen. I disse studiene lå nikotindosen som gav effektene på mellom

1 og 1,5 mg nikotin/kg/dag under svangerskapet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Nikotin passerer placenta og binder seg til de nikotinkolinerge reseptorene på forskjellige steder i lungene, i bronkiale epiteliale celler, alveolære epitelceller, neuroendokrine celler, kjertelceller, glatte muskelceller i luftveier og blodårer, fibroblaster og lungemakrofager hos fosteret (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Hos aper som ble eksponert for enten 1,0 mg eller 1,5 mg nikotin/kg/dag under svangerskapet fant man økt antall nikotinkolinerge reseptorer i lungene, økt deponering av bindevevsprotein (kollagen) i luftveisveggene og økt antall alveolære type II-celler og neuroendokrine celler (Sekhon et al., 1999; Sekhon et al., 2002). Blant mekanismer som er foreslått som en forklaring på hvordan nikotin kan påvirke lungeutvikling, finner man fremskyndet celledifferensiering, redusert celledeling og forstyrrelser i utviklingen av alveolene som følge av endret uttrykk eller deponering av bindevevsproteinet elastin (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

I dyrestudier er det også vist at nikotin kan forårsake en redusert luftstrøm ved utpust og økt motstand i luftveiene tilsvarende det man finner i studier med mennesker som er eksponert for nikotin (Sekhon et al., 2001; U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

I lam som er eksponert for nikotin (0,5 og 1,5 mg/kg/dag) i fosterlivet er det funnet fremskyndet modning av cellene i lungenes gassutvekslingssone og redusert luftgjennomstrømning i de øvre luftveier (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), hyperreaktive øvre luftveier, og endringer i sammensetningen av veggen i de øvre luftveier med tilhørende påvirkning av luftpassasjen (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Basert på resultater fra flere befolkningsstudier har man tidligere ment at det er en årsakssammenheng mellom mors daglige røyking i svangerskapet og en reduksjon i lungefunksjon og lungenes elastisitet hos det nyfødte/barnet. Mors røyking under graviditet har også blitt knyttet til nedsatt lungefunksjon hos barna når de når skolealder (U.S. Department of Health and Human Services, 2014) selv om man justerer for barnas nåværende og tidligere eksponering for passiv røyking (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Selv om disse effektene ikke kan knyttes direkte til nikotin, kan resultatene fra dyreforsøkene tale for at nikotin kan ha hatt betydning for den reduserte lungeutvikling og funksjonsnivå som er observert hos spedbarn/barn etter eksponering for tobakksrøyk i fosterlivet.

7.3.3.6. Nikotins effekter på kognitiv utvikling og funksjon

Sammendrag

- Dyreforsøk har vist at nikotineksponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt atferdsendringer. Noen effekter synes å være kjønnsselektive.
- Effektene på hjernen av nikotineksponering i unge dyr er forskjellige fra de i eldre dyr.
- Fra dyreforsøk er det holdepunkter for at nikotineksponering i fosterlivet øker senere selvadministrering av nikotin hos avkommet.

- Det er uklart om nikotintilførsel har positive eller negative effekter på kognitiv funksjon hos voksne som ikke bruker tobakk. Fordi det foregår en utvikling av det kolinerge system i ungdomsårene, vil hjernen kunne være spesielt følsom for påvirkning av nikotin i den tiden.

Med kognitive funksjoner menes evnen til erkjennelse, tenkning og læring. Det finnes en rekke studier som både i forsøksdyr og i mennesker har sett på sammenhenger mellom nikotineksponering, påvirkning av nikotinkolinerge reseptorer i ulike hjerneavsnitt og kognitive funksjoner. I disse studiene er det observert både positive og negative effekter (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Gjennom fosterlivet og senere er det flere «utviklingsmessige kritiske vinduer» hvor kognitive funksjoner kan påvirkes av eksponering for kjemikalier generelt, men hvor også eksponering for nikotin kan ha skadelige følger. Den påvirkningen av det kognitive system kan skje ved at nikotin binder seg til ulike undergrupper av nikotinkolinerge reseptorer i hjernen, noe som potensielt kan føre til avvik i celledeling, utvikling av nervetråder og signaloverføring mellom hjernecellene (synaptisk aktivitet) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Omfattende dyrestudier har vist at prenatal eksponering for nikotin under svangerskapet kan påvirke utviklingen av avkommets nervesystem, inkludert nervecellenes deling, økt cellemodning i stedet for celledeling, endret dannelse av nerveutløpere (aksoner) fra hjernecellene og forbindelser mellom nervecellene (synapser) samt forstyrret regulering av celledød (apoptose) (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). I tillegg har dyreforsøk vist en sammenheng mellom prenatal nikotineksponering og forstyrret adferd og hyperaktivitet, kognitive forstyrrelser og engstelse. Det er også påvist en økt tendens til selvadministrering av nikotin hos avkommet etter fødsel (Levin et al., 2006; U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Selv om dyreforsøk har vist en sterk sammenheng mellom prenatal nikotineksponering og engstelse hos rotter, er en tilsvarende sammenheng ikke like etablert hos mennesker.

I unge rotter som eksponeres for en enkel dose nikotin mellom 0,1 og 0,4 mg/ kg kroppsvekt er det observert effekter på hjernen. En annen studie har gitt samme mengde nikotin daglig i perioden fra dag 22 til dag 55 post partum (0,24 mg daglig, svarende til fra 5,7 mg/kg/dag til 1,8 mg/kg/dag). Effektene hos unge dyr var forskjellig fra dem man ser etter eksponering av eldre dyr. I tillegg synes noen av nikotineffektene i hjernen å være kjønnsselektive (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Nikotineksponering av unge rotter synes også å forårsake senere mer langvarige strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Nikotineksponering påvirker også atferden til unge rotter.

Menneskets hjerneutvikling fortsetter imidlertid også etter fødselen. Spesielt områder involvert i høyere kognitiv funksjoner utvikles gjennom hele ungdomstiden (dvs den perioden hvor mange begynner å snuse, røyke eller bruke e-sigaretter) og inn i voksenlivet (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Det kolinerge system som utvikles i ungdomstiden spiller en sentral rolle i modningen av kognitiv funksjoner (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dette vil derfor kunne være en spesielt følsom periode for påvirkning av nikotin.

Det er uklart om nikotin har positive eller negative effekter på kognitiv funksjon hos voksne som ikke bruker tobakk. Spørsmålet er bl.a. blitt belyst i en metaanalyse av studier hvor den akutte effekten av nikotin (gitt hovedsakelig som nikotinerstatningsprodukt) på kognitiv funksjon er blitt undersøkt hos ikke-røykere og røykere avholdende i to timer

eller mindre. Resultatene viste at nikotintilførsel førte til kognitiv forbedring i noen parametere (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). For å skille ut effekten av nikotin på abstinenssymptomer versus direkte effekter, ble resultatene stratifisert etter røykestatus. Virkningene på noen parametere var signifikant hos røykere, men ikke blant ikke-røykere. Andre effekter var betydelig i ikke-røykere men ikke hos røykere. Dette kan indikere at nikotin kan ha noen positive effekter på kognitive prestasjoner som er unike for ikke-røykere (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

7.3.3.7. Nikotin og tilstander der det kan foreligge kognitiv svikt

Effekten av nikotin har vært undersøkt ved flere tilstander der det kan foreligge kognitiv svikt og forstyrrelser i kolinerge funksjoner i hjernen.

Alzheimers sykdom

Alzheimers sykdom er en vanlig nevrodegenerativ form for demens der de som rammes opplever en kontinuerlig forverring av kognitive evner. Selv om røyking er anerkjent som en risikofaktor for Alzheimers sykdom (U.S. Department of Health and Human Services, 2014), har nikotin også blitt rapportert å forbedre noen av pasientenes symptomer (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Dette kan skyldes at pasienter med Alzheimer har mangler i de kolinerge systemer og tap av nikotinbindingssteder (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Imidlertid er det få funn fra randomiserte studier som støtter at nikotintilførsel forbedrer Alzheimers symptomer. En Cochrane-oversikt fra 2001 og oppdatert i 2010, konkluderte med at det ikke foreligger resultater som kan støtte nikotin som behandling for Alzheimers sykdom (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er en neurodegenerativ sykdom der de som rammes vil kunne utvikle kognitiv svikt og påfølgende demens i senere stadier. Både dopaminerge og kolinerge systemer svekkes ved Parkinsons sykdom. Dette kan føre til defekter i signaloverføring mediert av dopamin og acetylkolin, og derfor kan aktivering av det kolinerge systemet via nikotin tenkes å spille en rolle i bedring av kognitive funksjoner (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Det er imidlertid få kontrollerte studier av nikotineffekter på kognitiv funksjon hos pasienter med Parkinsons sykdom, og i tillegg har resultatene vært motstridende (U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

ADHD og Schizofreni

Flere lidelser karakterisert ved oppmerksomhetsrelaterte kognitive defekter, som ADHD og schizofreni, er preget av høy prevalens av røyking blant personer med disse lidelsene. Den høye røykeprevalensen har vært forklart med nikotins forsterkende effekt på kognitive funksjoner (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Noen undersøkelser har indikert at nikotin kan bedre symptombildet hos personer med ADHD og schizofreni (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). Men i en Cochrane Review fra 2012, hvor randomiserte kontrollerte studier med pasienter med schizofreni eller schizofrenilignende sykdom ble vurdert, oppfylte ingen studier inklusjonskriteriene. Betydningen av nikotin ved disse lidelsene er derfor uavklart.

7.3.3.8. Nikotin og «gateway-hypotesen»

Den såkalte gateway-hypotesen for nikotin innebærer at unge begynner med rusmidler i stadier og rekkefølger der nikotin er involvert (Kandel & Kandel, 2014). Det har i befolkningsstudier vært observert at bruk av sigaretter og alkohol er forbundet med en økt risiko for senere bruk av narkotiske stoffer. Hypotesen er senere blitt utprøvd i

dyreforsøk. En studie viste at forbehandling av mus med nikotin økte responsen på kokain, målt ved avhengighetsrelatert adferd og synaptisk aktivitet i områder av hjernen som er knyttet til avhengighet og belønning (Levine et al., 2011). Det ble videre vist at den forsterkende effekten nikotin hadde på kokainresponsen, skyldtes at nikotin økte aktiveringen av et gen som er involvert i avhengighet og belønning.

7.4. Helsefarevurdering av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

Sammendrag

De kreftfremkallende effektene av tobakksspesifikke nitrosaminer (NNK og NNN) i dyreforsøk er overbevisende dokumenterte med stor risikoøkning for dannelse av flere kreftformer.

Mekanismene bak NNK/NNN-indusert kreftutvikling involverer blant annet permanente endringer i arvestoffet (mutasjoner) i såkalte kreftgener (onkogener eller tumorsupressor-gener). Disse endringene kan påvirke celler i kroppen, slik at de kan ende opp som kreftceller. I tillegg vil NNK/NNN påvirke signalveier i cellene som er viktig for celledeling, cellemodning og celledød.

Kunnskap om kreftfremkallende stoffers egenskaper er viktig for hvordan man vurderer kreftrisiko ved ulike doser. Er stoffet gentoksisk, dvs. skader arvematerialet, kan kreftrisiko ikke helt utelukkes selv ved lave eksponeringsnivåer. Risikoen øker imidlertid ved økende eksponering. Siden NNK/NNN er både kreftfremkallende og skader arvematerialet, må man derfor anta at enhver eksponering kan medføre en viss kreftrisiko.

7.4.1. *Bakgrunn*

TSNA er en viktig og vanlig gruppe kreftfremkallende stoffer i tobakk. Spesielt viktige stoffer i denne gruppen er 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3- pyridyl)-1-butanon (NNK), NNK nedbrytningsproduktet 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butan-1-ol (NNAL) samt N-nitrosonornikotin (NNN). I dyreforsøk er disse stoffene vist å ha klart kreftfremkallende egenskaper.

Effekter av TSNA har særlig blitt studert ved tobakksbruk. Det har først og fremst vært fokusert på kreftutvikling, DNA-skader og mutasjoner. Mindre er gjort på TSNA-frigjøring og kreftfremmende potensial i forbindelse med bruk av e-sigaretter. Kunnskapen om TSNA fra tobakksrøyking og potensialet for å indusere kreftutvikling kan man imidlertid bruke ved helsefare- og helserisikovurdering knyttet til e-sigarettbruk.

7.4.2. *Opptak, distribusjon og utskillelse*

I kroppen vil de tobakksspesifikke nitrosaminene tas opp i de eksponerte cellene og enten bli omdannet (metabolsk aktivert) til omdannelsesprodukter (metabolitter) som kan skade DNA, eller til nedbrytningsprodukter som blir utskilt. Disse omdannelsesprosessene utføres av aktiverings- eller avgiftningsenzymer i cellene.

7.4.3. *Helseeffekter*

7.4.3.1. **Kreft**

Det er entydig vist at forsøksdyr utvikler kreft etter eksponering for NNK, NNAL og NNN. I dyreforsøk er NNK, NNAL og NNN i varierende grad blitt knyttet til induksjon av svulster i flere organer, blant annet i lunger, munnhule, spiserør og bukspyttkjertel. Det er ikke funnet epidemiologiske studier som spesifikt har undersøkt forholdet mellom kreft hos mennesker og eksponering for disse tre nitrosaminene. Imidlertid er det mye som tyder på at disse nitrosaminene spiller en viktig rolle for kreftutvikling i flere organsystemer ved røyking, selv om tobakksrøyk også inneholder andre kreftfremkallende forbindelser.

Det foreligger mest kunnskap om NNK. NNK gir lungekreft i flere dyrearter, uavhengig av eksponeringsvei. NNK-induserte tumorer opptrer også i nesehule, lever og bukspyttkjertel hos forsøksdyr (IARC, 2007). Videre er det vist at når NNK gis til drektige mus, får avkommet lunge- eller leversvulster (IARC, 2007). Eksponering for NNK-metabolitten NNAL er også vist å gi lungesvulster i mus.

7.4.3.2. **DNA-skade og mutasjoner**

I kroppen vil de tobakksspesifikke nitrosaminene enten bli omdannet til produkter som kan skade DNA, eller til nedbrytningsprodukter som blir utskilt. Disse prosessene utføres av aktiverings- eller avgiftningsenzymer i celler blant annet i lever, lunger og munnhulen.

Aktive omdannelsesprodukter (metabolitter) kan danne addukter (bindings-produkter) med DNA. Dannelse av DNA-addukter er et tidlig og viktig trinn i kreftutvikling. Hvis slike addukter ikke fjernes, kan det føre til mutasjoner (ikke-reversible DNA-skader) etter celledeling. Når slike mutasjoner endrer gener som er viktige i regulering av cellevekst, cellemodning og celledød, kan cellene miste normale styringsmekanismer og kreftceller kan oppstå. DNA-addukter har blitt påvist i celler og vev hos gnagere i forbindelse med kreftutvikling etter NNK (og NNN)-eksponering.

NNK-eksponering gir først og fremst addukter til DNA i neseslimhinnen, lungene og lever hos gnagere, mens NNN danner addukter i spiserør og neseslimhinne hos rotter (Hecht, 1999). Eksempelvis er det hos mus eksponert for NNK påvist mutasjoner, forårsaket av DNA-addukter, i det genet som koder for Ras-protein i lungekreftvevet (IARC, 2007). Ras-protein er nettopp et slikt protein som er viktig for å regulere cellevekst/modning og celledød. Studier der man har brukt celler både fra dyr og mennesker, viser at begge celletyper metabolsk aktiverer NNK og NNAL, og at det dannes DNA-addukter. Dette indikerer at mekanismene knyttet til lungekreftutvikling hos mennesker er lik dem man ser i forsøksdyr (Richter et al., 2009). Nikotininntak kan også føre til dannelse av NNN i kroppen og dermed dannelse av de samme adduktene, slik at både nikotin og NNN kan være kilde til mutagene DNA-addukter (Stepanov et al., 2009; Zhao et al., 2013).

7.4.3.3. **Epigenetiske påvirkninger**

Reversible endringer i genuttrykket som ikke skyldes endringer i selve arvestoffet, kalles epigenetiske endringer. Epigenetiske mekanismer bidrar til å regulere hvilke gener som skal uttrykkes og i hvor stor grad. Reversibel DNA-metylering innebærer at metylgrupper bindes til bestemte steder på DNA-molekylet, og er en av de viktigste epigenetiske mekanismene for å endre genuttrykk. Avvikende metyleringsmønster i DNA i form av økt eller redusert metylering sammenlignet med normalt vev, har blitt knyttet til en rekke krefttyper hos mennesker. Typisk ser man økt metylering, dvs. inaktivering av gener som

beskytter mot kreftutvikling (tumor supressor gener) og redusert metylering, og dermed aktivering av gener som fremmer kreftutvikling (onkogener). Flere eksperimentelle studier med celler i kultur viser at NNK påvirker metylerings-mønsteret i gener som er viktig for regulering av celleproliferasjon og celledød (Harada et al., 2013; IARC, 2007).

7.4.3.4. **Effekter på signalveier**

De kreftfremkallende egenskapene til NNK er også knyttet til aktivering av forskjellige cellulære signalveier involvert i regulering av celledeling, celledød og induksjon av betennelsesresponser. Ved at NNK blant annet kan binde seg til nikotin acetylkolin-reseptor (nAChR), aktiveres videre signalveier med påfølgende oppregulering av proteiner som samvirker i prosesser som celledeling, celledød, transformasjon (dvs genetiske endringer som fører til at cellene blir kreftceller) og tumordannelse (IARC, 2007). Andre eksempler på interaksjon mellom NNK og viktige signalveier inkluderer aktivering av signalveien PI3K/Akt. Denne signalveien fremmer celledeling, men har i tillegg en særlig rolle i å dirigere mekanismer som beskytter cellene mot celledød/apoptose, dvs. cellene stimuleres til ikke å dø. Når celler med mutasjoner stimuleres til ikke å dø, øker risikoen for at de vil kunne utvikle seg til kreftceller (IARC, 2012; Statens folkhälsoinstitut, 2005; U.S. Department of Health and Human Services, 2014).

7.4.3.5. **Tidligere konklusjoner fra internasjonale organisasjoner**

IARC klassifiserer NNK og NNN som kreftfremkallende for mennesker *(Gruppe 1).* En tilsvarende klassifisering ble gjort av US National Toxicology Program (NTP) i 2005, der det fastslås at det er overveiende sannsynlig at NNK er et humant karsinogen.

7.5. Helsefarevurdering av 1,2-propandiol (propylenglykol)

Sammendrag

Propylenglykol er lite toksisk ved inntak gjennom munnen.

Det foreligger svært få studier av effekter av propylenglykol ved inhalasjon. Eldre dyreeksperimentelle studier viser imidlertid ingen effekter. For å verifisere dette trenges imidlertid flere inhalasjonsstudier, spesielt kroniske. I inhalasjonsforsøk med rotter er det funnet blødninger fra neseslimhinnen ved eksponering for 160 mg/m^3 i 13 uker.

Ved høye konsentrasjoner kan propylenglykoldamp virke irriterende på øyne og øvre luftveier, særlig hos følsomme personer. Hos personer uten astma er det påvist slike effekter ved eksponering for 176-851 mg/m^3.

Det er noen holdepunkter for at propylenglykol gir svak hudirritasjon hos enkelte personer. Med unntak av følsomme individer er det få holdepunkter for at propylenglykol gir kontaktallergi hos mennesker.

Det er foretatt omfattende studier av oral og dermal eksponering som viser at propylenglykol har lite potensial for å gi genskader, kreft, utviklingsforstyrrelser eller effekter på reproduksjon.

7.5.1. *Bakgrunn*

Propylenglykol er en fargeløs og luktfri forbindelse som brukes som løsemiddel og konserveringsmiddel i en rekke ulike produkter som f.eks. mat, medisiner, kosmetikk og kroppspleieprodukter, rengjøringsprodukter, flytende vaskemiddel, frostvæsker,

vannbasert maling og lakk, tobakk og blekk. Det brede bruksområdet skyldes at propylenglykol regnes som lite toksisk, (se Wieslander et al.2014, Fowles et al.2013).

7.5.2. *Opptak, distribusjon og utskillelse*

Ved inhalasjon av propylenglykol er det rapportert at mye tas opp i nese og svelg, siden propylenglykol er et lite og vannløselig molekyl. En god del går imidlertid ned i luftveiene og lungene. Propylenglykol som inntas via mage-tarmkanalen tas raskt opp og har en kort halveringstid (2-4 timer), det vil si at det skilles raskt ut av kroppen. Rundt 45 % av propylenglykol blir utskilt uendret via nyrene. Resten omdannes til stoffer som også finnes naturlig i kroppen og som under normale forhold ikke vil utgjøre noen helserisiko.

7.5.3. *Helseeffekter*

Propylenglykol har blitt omfattende testet med hensyn til helseeffekter. Det finnes derfor store mengder data som viser at propylenglykol har lite potensial for å utløse (alvorlig) helseskade. Studiene er imidlertid hovedsakelig basert på oral og dermal eksponering med propylenglykol. Det finnes få studier med inhalasjon, som er mest relevant for vurdering av e-sigaretter.

7.5.3.1. **Akutt toksisitet**

Vi har ikke identifisert studier som har sett på akutte effekter av propylenglykol ved inhalasjonseksponering. Propylenglykol synes imidlertid ikke å være akutt toksisk. De laveste LD50-verdiene ved oralt inntak ligger således mellom 18 og 23,9 gram (5 forskjellige arter) og LD50-verdien ved opptak via hud er 20,8 gram. Studier med oral eksponering over 7-14 dager har ikke vist systemiske effekter. Kun meget høye konsentrasjoner har vist seg å kunne gi enkelte helseeffekter hos mennesker. Forgiftningstilfeller med propylenglykol har forekommet hovedsakelig ved utilsiktet intravenøs tilførsel eller utilsiktet inntak hos barn og da ved svært høye konsentrasjoner (Peleg et al., 1998).

Cytotoksisk effekter av propylenglykol i e-sigarettvæske

Det er rapportert at propylenglykol som brukes i væsken i e-sigaretter ikke gir cytotoksiske effekter ved uttesting i ulike cellemodeller (Bahl et al. 2012).

7.5.3.2. **Kronisk toksisitet**

Allerede i 1947 publiserte Robertson og medarbeidere (Robertson et al, 1947) en studie med inhalasjonseksponering og oraleksponering for polypropylenglykol i rotter og aper. Studien viste ikke respiratorisk-fysiologiske effekter, endringer i klinisk/kjemiske parametere, hematologi, patologi eller histologiske endringer i luftveiene.

Det er siden foretatt omfattende studier av oral og dermal eksponering, men ikke inhalasjon. for propylenglykol over varierende grad av tidsrom (28 og 90 dager og 2 år). Disse studiene har vist at eksponering for propylenglykol representer liten risiko for systemiske helseskader. Eksempelvis ble det ved eksponering av rotter for propylenglykol i drikkevann eller i fôr ikke observert uønskede effekter ved nivåer opp 10 % i drikkevannet, (tilsvarende ca 10 g/kg/dag) eller 5 % i foret (tilsvarende 2,5 g/kg/dag) i perioder opptil 2 år (OECD, 2001)

7.5.3.3. **Irritasjonseffekter**

I inhalasjonsforsøk med rotter hvor man brukte enten 160, 1000 eller 2200 mg/m^3 propylenglykol er det funnet at eksponering for alle konsentrasjoner i 13 uker ga neseblødning (Suber et al., 1989). Lungefunksjonen ble ikke signifikant endret i noen av eksponeringsgruppene, noe som tydet på at dyrene tilpasset seg eksponeringsforholdene. Den samme studien viste ingen histologiske endringer i luftrør eller lunger. I de to øverste konsentrasjonsgruppene (1000 eller 2200 mg/m^3) ble det imidlertid sett en økning i antall slimproduserende celler i de øvre luftveier.

For yrkesgrupper som blant annet malere og rengjøringspersonale har eksponering for propylenglykol vist seg å kunne gi irritasjon i øyne og luftveier. Enkelte har også rapportert om hoste og noe nedsatt lungefunksjon. Wieslander et al. (2014) fant slike irritasjonseffekter hos personer uten astma ved eksponering for høye konsentrasjoner (176-851 mg/m^3) propylenglykol i et spesialbygd rom.

Det er også holdepunkter for at propylenglykol gir svak hudirritasjon hos enkelte personer (Fowles et al 2013). Propylenglykol er kun mildt irriterende for øyne.

7.5.3.4. **Astma og allergi**

Det har vært spekulert på om inhalasjon av propylenglykol kan bidra til økt forekomst av astma og allergisk sykdom, særlig hos barn, men dette er uavklart. Det er derimot utført en del studier av propylenglykol og kontaktallergi. Det er gjort negative funn i dyreforsøk, og i mennesker er det bare observert responser i enkelte hyperreaktive individer og i personer med pre-eksisterende hudsykdom (Fowles et al., 2013). Dette tyder på at propylenglykol i meget liten grad gir kontaktallergi hos mennesker.

7.5.3.5. **Gentoksititet og kreft**

Propylenglykol er ikke vist å være kreftfremkallende eller skade cellenes arvemateriale (Orr et al., 2014; Fowles et al., 2013).

7.5.3.6. **Reproduksjonseffekter**

Propylenglykol er ikke vist å forårsake effekter på fosterutvikling i ulike dyrearter (NOAEL varierte mellom 1,2 og 1,6 g/kg/dag). En studie i mus viste ingen effekter på reproduksjon når propylenglykol ble gitt i mengder opptil 5 % i drikkevann (rapportert som 10,1 g/kg/dag)(OECD, 2001).

7.6. Helsefarevurdering av glyserol

Sammendrag

Glyserol synes å være lite toksisk ved akutt eksponering. Heller ikke ved kronisk eksponering (inhalasjon eller oralt inntak), sees det noen effekter, med unntak av plateepitelendringer (i strupelokket) ved svært høye konsentrasjoner.

Glyserol gitt via relevante eksponeringsveier gir ikke reproduksjonstoksikologiske effekter.

Samlet sett finnes det ikke data som indikerer at glyserol er gentoksisk eller har kreftfremkallende egenskaper.

7.6.1. *Bakgrunn*

Glyserol (glyserin) er en luktfri og fargeløs væske med søt smak. Glyserol finnes naturlig i animalsk og vegetabilsk fett. Glyserol brukes i mange industri- og forbruksprodukter, f.eks. såpe/rengjøringsmidler, legemidler, kosmetikk, næringsmidler, drikkevarer, maling, resiner og papir. I tobakksprodukter tilsettes glyserol for å bevare fuktigheten i tobakken. I e-sigaretter bidrar glyserol til fordampningen og forsterker aromadannelsen.

7.6.2. *Opptak, distribusjon og utskillelse*

Det foreligger lite informasjon om opptak av glyserol via inhalasjon, men stoffet antas å bli lett tatt opp i luftveier og lunger og å kunne gå over i blodsirkulasjonen. Data fra studier med dyr og fra mennesker indikerer at glyserol tas raskt opp fra mage og tarm etter inntak, og distribueres i det ekstracellulære rom inkludert blodplasma (Lin, 1977; Tourtelotte, 1970), for deretter å skilles ut.

Glyserol omdannes/nedbrytes først og fremst i lever, men også i nyrer til karbondioksyd og vann eller inngår i ordinære omdannelsesprosesser, hvor sluttproduktene er glukose eller glykogen (Tao, 1983; Lin, 1977). Glyserol kan også reagere med frie fettsyrer i leveren og danne triglyserider (lipogenese) som vil fordeles i fettvev.

7.6.3. *Helseeffekter*

Dataene for glyserol er gamle og av relativt dårlig kvalitet sammenlignet med det som i dag kreves for utvikling av retningslinjer/risikovurdering. Allikevel er de tilgjengelige dataene så konsistente at man har kunnet trekke konklusjoner om eventuelle helseskadelige effekter. Det er i den sammenheng vist at glyserol kan irritere hud, øyne og luftveier, men betraktes generelt som lite toksisk. Tyngden av data indikerer således at toksisiteten til glyserol er lav ved oralt inntak, innånding eller absorpsjon via hud.

7.6.3.1. **Akutt toksisitet**

Vi har ikke identifisert studier som går på inhalasjon av glyseroldamp. Glyserol er imidlertid vist å ha lav akutt effekt med LD_{50} verdier ved oral eksponering i dyreforsøk på over 4000 mg/kg kroppsvekt. Ved hudeksponering er en LD_{50} på over 18 700 mg/kg for kaniner observert. Glyserol er mest toksisk ved intravenøs, intraperitoneal eller subkutan eksponering.

Det er rapportert at glyserol som brukes i væsken i e-sigaretter ikke gir cytotoksiske effekter ved uttesting i ulike cellemodeller (Bahl et al. 2012).

7.6.3.2. **Kronisk toksitetet**

To eldre og mangelfulle inhalasjonsstudier er funnet. Disse studiene ga viktig informasjon siden de brukte test- og kontrollgrupper med rotter eksponert for inhalerbare aerosoler av glyserol og foretok histopatologiske undersøkelser av en rekke vev inkludert luftveiene. Rottene ble eksponert gjennom nesen for en aerosol av glyserol 5 dager/uke, 6 timer/dag i 14 dager. Gjennomsnittlige aerosolkonsentrasjoner var: 0, 1000, 1930 og 3910 mg/m^3. Partiklenes gjennomsnittlige aerodynamiske diameter ble oppgitt til å være under 1,5 µm. Det ble ikke påvist effekter på vekten av lunger, lever, nyrer, hjerte eller hjerne, heller ikke ble det rapportert makroskopiske funn Anderson, 1950; Renne, 1992).

I en oppfølgende studie der det ble brukt en liknende forsøksprotokoll, ble rotter eksponert i 13 uker for en aerosol av glyserol i forskjellige konsentrasjoner: 0, 33, 165 og

662 mg/m^3. Det ble ikke observert hematologiske effekter, effekter på organvekt eller makroskopiske patologiske forandringer (Anderson, 1950; Renne, 1992). Basert på dette, ble NOAEL for systemiske effekter satt til 662 mg/m^3 (Anderson, 1950; Renne, 1992).

7.6.3.3. **Irritasjonseffekter**

Ved mikroskopisk undersøkelse av luftveier, lever, nyrer og hjerte fra kontroll og høydose eksponerte dyr, ble det påvist økt forekomst (insidens) av minimal til mild platecellemetaplasi (squamous metaplasia) av strupelokket ved de to høyeste dosene i den overstående studien på 14 dager Det ble ikke påvist systemiske effekter ved den høyeste dosen testet (Anderson, 1950; Renne, 1992).

Mikroskopisk evaluering av vevene fra den overstående studien over 13 uker påviste "minimal" (10 dyr) eller "mild" (ett dyr) platecellemetaplasi (squamous metaplasia) av strupelokket bare ved den høyeste dosen på 662 mg/m^3.

Basert på den økte insidensen av "minimal" til "mild" plateepitel metaplasi av strupelokket ble NOAEL for lokal irriterende effekter på de øvre luftveier satt til 165 mg/m^3 (Anderson, 1950; Renne, 1992).

De studiene som er gjort i dyreforsøk indikerer heller ikke at glyserol ikke er irriterende ved hudkontakt eller for øyne (Weil, 1971; Clark, 1979; Hine, 1953).

7.6.3.4. **Sensibilisering**

Tilgjengelig data ved hudeksponering indikerer at glyserol har svært lavt sensibiliserende potensial (OECD, 2002).

7.6.3.5. **Mutagene egenskaper**

In vitro-*studier*

Den kjemiske strukturen til glyserol gjør at man ikke forventer mutagene effekter, noe som underbygges ved at det ikke er påvist mutagene effekter av glyserol i bakterietester, kromosomeffekter i pattedyrceller eller *in vitro* DNA-skade.

In vivo *studier*

To *in vivo* tester der glyserol vurderes er kjent (Varilyak and Kozachuk, 1985). I en rotte benmargtest av kromosomavvik induserte ikke glyserol en statistisk signifikant økning, sammenlignet med kontrollene. På grunn av at studien manglet detaljer om klinisk toksisitet og ikke inkluderte positive kontroller, er verdien av studien begrenset. I den samme studien ble det gjennomført en såkalt rotte dominant letal test. Selv om det ble observert en doseavhengig økning i post-implantasjonstap, var ikke denne økningen signifikant i forhold til det som ble observert i kontrollene. På grunn av mangler ved studien er det heller ikke her mulig å trekke robuste konklusjoner fra disse resultatene.

7.6.3.6. **Kreft**

På bakgrunn av en begrenset 12-24 måneder foringsstudie i rotter konkluderte forfatterne at glyseroleksponering ikke induserer kreftutvikling i rotter (Hine 1953). Resultatene fra non-guideline studier satt opp for å undersøke tumorfremmende potensial i hannmus indikerte at oral tilførsel av glyserol opptil 20 uker hadde en svak fremmende effekt på hyppigheten (insidensen) av tumordannelse/utvikling (Nagahara, 1987; Inayama, 1986).

7.6.3.7. **Reproduksjonseffekter**

I en eldre to-generasjoners studie som ikke ble gjennomført i henhold til dagens OECD retningslinjer, ble hann- og hunnrotter gitt glyserol daglig (20 % løsning i vann) i 8 uker før de ble parret. Hunnrottene fikk glyserol gjennom drektigheten eller inntil amming av avkommene (F1-generasjon; 5 dyr). Da F1-generasjonen var ca 100 dager gamle, ble de avlivet med unntak av 10 dyr av hvert kjønn. Disse dyrene ble brukt for å avle frem F2-generasjonen. Det ble ikke påvist effekter av glyserol på antall avkom hos foreldregenerasjonen eller på vekst og fruktbarhet i den ubehandlede F1-generasjonen. Det ble heller ikke påvist histologiske forandringer i undersøkte vev fra hverken F1- eller F2-generasjonen. Selv om datagrunnlaget er begrenset, ble det på bakgrunn av denne studien fastsatt en NOAEL på 2000 mg/kg kroppsvekt (Wegener 1953).

7.6.3.8. **Toksiske effekter på utvikling**

Rotter, mus og kaniner ble eksponert daglig for glyserol i konsentrasjoner opptil henholdsvis 1310, 1280 og 1180 mg/kg kroppsvekt (oral gavage) under gestasjonsperioden. Det ble ikke påvist toksiske effekter (OECD, 2002).

I en undersøkelse av 64 mannlige arbeidere involvert i glyserolproduksjon ble det ikke rapportert signifikante forskjeller i spermieantall og spermiemorfologi (Venable, 1980).

7.7. Helsefarevurdering av formaldehyd

Sammendrag

Korttidsinnånding av formaldehyd kan forårsake irritasjon av øyne, nese og svelg sammen med doseavhengig ubehagsfølelse, tåreflod, nysing, hosting, kvalme, pustevansker og luktubehag.

Terskelen for luktubehag varierer fra ca 50 µg/m^3 og opptil 500 µg/m^3. Mild til moderat irritasjon av nese og hals kan opptre ved kortvarig eksponering for doser fra 375 µg/m^3 hos følsomme personer. Det er ikke påvist nedsatt lungefunksjon eller tegn på bronkial hyperreaktivitet ved korttids eksponering for 1000-2400 µg/m^3 formaldehyd.

Noen studier antyder at formaldehyd spiller en rolle for luftveissensibilisering eller lungeeffekter hos barn ved konsentrasjoner over 20- 60 µg/m^3. Dette er imidlertid ikke entydig avklart fordi samtidig eksponering for andre forurensninger i disse studiene gjør det vanskelig å fastslå formaldehyds bidrag til effektene. I dyreforsøk er det vist at formaldehyd forårsaker luftveisirritasjoner, allergirelaterte immunresponser, og kan virke som adjuvans på astma og astma-liknende symptomer, men i konsentrasjoner godt over 100 µg/m^3.

Formaldehyd er kreftfremkallende hos rotter, hvor langtids formaldehydeksponering for konsentrasjoner på 7,5 mg/m^3 eller mer kan indusere kreft i nesehulen hos rotter. Hos mennesker kan formaldehyd gi kreft i overgangen mellom nesehule og svelg.

En rekke befolkningsstudier har påvist økt hyppighet av slik kreft etter yrkesmessig eksponering for formaldehyd. Ingen økt hyppighet av denne typen kreft har blitt observert ved gjennomsnittlige konsentrasjoner opptil 1,25 mg/m^3 (med eksponeringstopper på opptil 5 mg/m^3).

Flere studier tyder på at høy yrkeseksponering for formaldehyd kan være knyttet til leukemi, men da i høyere doser enn det som gir kreft i nesehulen. Formaldehydkonsentrasjoner opptil 2,5 mg/m^3 har imidlertid neglisjerbar innvirkning på

formaldehydnivåene i blod. Samlet synes kreftrisikoen i nesehulen å øke betydelig ved eksponeringer over et terskelnivå.

«International Agency for Research on Cancer «(IARC 2006) har klassifisert formaldehyd som kreftfremkallende for mennesker (gruppe 1).

7.7.1. *Bakgrunn*

Formaldehyd, metanal, er en fargeløs gass med stikkende lukt. Den brukes som et meget virksomt desinfeksjons- og konserveringsmiddel (ikke for næringsmidler), dels i form av en ca. 40 % vandig løsning (formalin) og dels i form av paraformaldehyd, som overføres i gassform ved bruken. Tobakksrøyk, spesielt fra sigaretter inneholder varierende mengder av formaldehyd. Ved analyser av væske/aerosol fra e-sigaretter er det også påvist formaldehyd i disse.

7.7.2. *Opptak, distribusjon og utskillelse*

Formaldehyd er svært vannløselig og vil derfor i hovedsak absorberes i de øvre luftveier (nesehulen) og antas i lite eller ingen grad å nå ned i alveolene (Garcia et al. 2009; Overton et al., 2001). På bakgrunn av dette er slimhinner i nese og øyne normalt ansett som de mest utsatte områdene for formaldehydeksponering. Munnpusting vil resultere i at adsorpsjon i nese omgås, og betydelig større del av inhalert formaldehyd tas opp i de nedre luftveiene.

Det foreligger også data som indikerer at opptil 70 % av formaldehyd kan være bundet til partikler, avhengig av temperatur, og dette kan i noen grad påvirke hvor i luftveiene man får formaldehydeksponeringen.

7.7.3. *Helseeffekter*

7.7.3.1. **Luftveisirritasjon, astma og allergi**

Korttids eksponering

Korttids eksponering for formaldehyd kan forårsake irritasjon av øyne, nese og svelg sammen med konsentrasjonsavhengig ubehagsfølelse, tåreflod, nysing, hosting, kvalme, pustevansker og luktubehag. Terskelen for luktubehag synes å variere mye, fra ca 50 µg/m^3 og opptil 500 µg/m^3 (van Gemert, 2003), mens mild til moderat irritasjon av nese og hals er oppgitt å kunne opptre ved konsentrasjoner fra 375 µg/m^3 hos følsomme personer. Det er imidlertid ikke påvist nedsatt lungefunksjon eller tegn på bronkial hyperreaktivitet ved korttids eksponering for 2500 µg/m^3 formaldehyd av frivillige friske, ikke-røykende personer samt astmatikere (Witek et al., 1987; Schacter et al., 1986;). Det foreligger studier som viser astmalignende symptomer relatert til formaldehyd-eksponering av voksne, men rapportene er motstridende. En eventuell sammenheng mellom eksponering for formaldehyd og astma synes å være sterkere for barn, men også dette er omstridt.

I 2010 publiserte WHO en gjennomgang av eksisterende kunnskap for å sette en grenseverdi for bl.a. formaldehyd i inneluft. Ekspertgruppen konkluderte med at ved eksperimentell eksponering for formaldehyd vil akutte symptomer være sensorisk irritasjon av øyne og øvre luftveier. Forsøk med mennesker har vist at 630 µg/m^3 er terskelverdien for irritasjon av øyne sett som økt blunkefrekvens. Terskelverdien for egenopplevd følelse av slimhinneirritasjon synes å ligge ved ca 380 µg/m^3. Lungefunksjon

forblir uendret hos voksne eksponert for formaldehydkonsentrasjoner under 1 mg/m^3. Det foreligger ikke klare indikasjoner på økt følsomhet for sensorisk irritasjon mot formaldehyd blant individer som ansees som følsomme (astmatikere, barn eller eldre). En senere gjennomgang av studier publisert etter at WHO-rapporten kom, støtter datagrunnlaget som ble benyttet i WHO-rapporten (Nielsen et al., 2012).

Langtids eksponering

Langtidseksponering for formaldehyd ved konsentrasjoner så lavt som 20 μg/m^3 er blitt assosiert med ulike luftveissymptomer og allergirelaterte effekter (Jaakkola et al., 2004; Garrett et al., 1999), men kun nivåer over 60 μg/m^3 kan knyttes til diagnostisert astma i befolkningsstudier (reviewed by Mendell 2007; Rumchev et al., 2002). I samsvar med at befolkningsstudier indikerer effekter av formaldehyd på astma, har dyreforsøk vist at formaldehyd forårsaker luftveisirritasjoner, allergi-relaterte immunresponser, og kan virke som adjuvans på astma og astma-liknende symptomer (Qiao et al., 2009; Jung et al., 2007; Kita et al., 2003). De fleste av disse dyrestudiene har imidlertid benyttet formaldehydkonsentrasjoner godt over 100 μg/m^3.

En nylig metaanalyse gjennomgikk 7 studier der formaldehydmålinger og effekter på astma hos barn var undersøkt (McGwin Jr et al., 2011). Avhengig av hvilken beregningsmodell man benyttet fant man enten 3 % eller 17 % økt risiko for å utvikle astma når formaldehydkonsentrasjonen økte med 10 μg/m^3. Sammenhengene er imidlertid uklare på grunn av sammensatte eksponeringsforhold og mangelfull informasjon om faktisk eksponering på individnivå (Wolkoff et al 2012; Wolkoff og Nielsen 2010). Dette betyr at selv om noen studier antyder at formaldehyd spiller en rolle for luftveissensibilisering eller lungeeffekter hos barn, så er en slik sammenheng ikke avklart fordi samtidig eksponering for trafikkrelaterte forurensninger gjør det vanskelig å fastslå bidraget fra formaldehyd til effektene.

Noen data indikerer at formaldehyd kan påvirke forekomsten av infeksjoner. I en fransk kohortstudie (PARIS birth cohort) ble formaldehydnivået målt gjentatte ganger i 174 boliger mens barna der var 1, 6, 9 og 12 måneder. Måledataene ble kombinert med intervjuer og spørreskjemaer, slik at man kunne beregne formaldehydeksponeringen for totalt 2940 friske spedbarn. Basert på disse beregningene fant man at en økning i formaldehydnivå på 12,4 μg/m^3 ga en 37 % økning i forekomst av infeksjoner i de nedre luftveiene, og en 41 % økning i forekomst av luftveisinfeksjoner med hvesing (Roda et al., 2011). Liknende viste en klinisk undersøkelse at eksponering for 100 μg/m^3 formaldehyd økte bronkial respons mot middallergener hos astmapasienter (Casset et al., 2006). Denne studien har imidlertid blitt kritisert for å ha brukt svært høye doser middallergen (Wolkoff og Nielsen, 2010).

Studier i cellemodeller

Forsøk med celler i kultur har vist at 50 μg/m^3 formaldehyd alene ikke forårsaker betennelsesresponser målt ved cytokinfrigjøring fra humane lungeceller, men man fant tegn på at betennelse utløst av betennelsesmediatoren TNF-α ble forsterket (Persoz et al., 2010). Dette kan indikere at mens friske lungeceller i liten grad påvirkes av lave formaldehydkonsentrasjoner, så vil pågående betennelsesreaksjoner kunne øke cellenes følsomhet for effekter av formaldehyd. Det er imidlertid langt fra avklart om dette er mekanismer av helsemessig betydning. Det har vært påpekt at man må inhalere minst 500 μg/m^3 formaldehyd for at lungeceller skal kunne eksponeres for konsentrasjoner på 50 μg/m^3, da 90 % av inhalert formaldehyd antas å absorberes i nesen (Wolkoff og Nielsen 2010). Dette forutsetter imidlertid nesepusting, noe som ikke alltid er tilfelle. Man må

likevel anta at innånding av konsentrasjoner over 100 μg/m³ er nødvendig for at eksponeringsnivåer av formaldehyd i de nedre luftveiene skal nå 50 μg/m³.

7.7.3.2. **Gentoksisitet og kreft**

En mulig sammenheng mellom eksponering for formaldehyd og kreft er blitt undersøkt i flere eksperimentelle dyrestudier og studier av yrkesmessig eksponerte. Langtids eksponering for formaldehyd i konsentrasjoner på 7,5 mg/m³ eller mer kan indusere kreft (plateepitel karsinom) i nesehulen hos rotter. Hos mennesker kan formaldehyd gi kreft i overgangen mellom nesehule og svelg. En rekke epidemiologiske studier har påvist økt hyppighet av slik kreft etter yrkesmessig eksponering for formaldehyd ved høye eksponeringsnivåer (IARC 2006). Ingen overhyppighet av denne typen kreft har blitt observert ved gjennomsnittlige konsentrasjonsnivåer opptil 1,25 mg/m³ og med eksponeringstopper på opptil 5 mg/m³.

I tillegg er det indikasjoner for en sammenheng mellom yrkesmessig eksponering for formaldehyd og kreft i blod og lymfeorganer, hovedsakelig leukemi. De fleste langtids inhalasjonsstudier med forsøksdyr tyder imidlertid ikke på at leukemi opptrer ved de nivåer som gir kreft i nesehulen hos disse dyrene. Hos mennesker underbygger konklusjonen fra tre metaanalyser, samt en nyere studie på personer med høy yrkeseksponering (ved balsamering av lik), at formaldehydeksponering kan være knyttet til kreft i blod og lymfeorganer. I studien med personer som drev med balsamering var gjennomsnittlig formaldehyd konsentrasjon i luften målt over 8 timer på 0,125–0,25 mg/m³, gjennomsnittlig konsentrasjon mens balsameringen pågikk var på 1,9–2,25 mg/m³, og med topper på mellom 10 og 13 mg/ m³. Dette indikerer at effekt på benmarg eller blodceller er mulig, men først ved høyere konsentrasjoner enn det som kan gi kreft i nesehulen.

Evalueringer av kreftrisiko knyttet til formaldehydeksponering har benyttet to forskjellige fremgangsmåter. Den ene måten (unit risk) forutsetter at det ikke finnes noe eksponeringsnivå der kreftrisiko ikke vil være til stede (low-dose linear extrapolation), mens den andre måten forutsetter at under et visst nivå vil kreftrisikoen være neglisjerbar. Både gentoksiske og celletoksiske effekter er sannsynligvis av betydning for formaldehyds kreftfremkallende potensial. Formaldehyd er gentoksisk i en rekke *in vitro* og *in vivo* modeller (IARC 2006). Mekanistiske data for formaldehyds gentoksiske effekter indikerer et ikke-lineært dose-responsforhold. Dette antyder at kreftrisikoen kan øke betydelig ved eksponeringer over et terskelnivå. Formaldehydeksponering fører til DNA–protein kryssbindinger, noe som er antatt å være mekanismen bak formaldehyds gentoksiske effekter (IARC 2006). I dyreforsøk øker dannelsen av slike DNA–protein kryssbindinger ved konsentrasjoner av formaldehyd over 2,5–3,7 mg/m³ i rotter (Casanova et al. 1991; Heck et al., 1989). Celledeling som opptrer som følge av toksisitet, og som i betydelig grad synes å forsterke gentoksiske effekter av formaldehyd, øker betraktelig ved konsentrasjoner over 7,4 mg/m³ (IARC 2006). Dette kan forklare den markerte økningen i forekomst av maligne lesjoner i nesehulen hos rotter ved formaldehydkonsentrasjoner over dette nivået (Monticello et al., 1996). Totalt underbygger dette at man kan sette en grenseverdi mht. kreftrisiko.

Samlet har International Agency for Research on Cancer (IARC) vurdert de foreliggende data som tilstrekkelige til å klassifisere formaldehyd som kreftfremkallende for mennesker (gruppe 1) (IARC 2006).

7.8. Helsefarevurdering av acetaldehyd

Sammendrag
De mest markerte effektene av acetaldehydeksponering er blitt registrert i epitellaget i nesehulen, med større endringer (hyperplasi, metaplasi) i lukteepitelet i forhold til det respiratoriske epitelet. LOAEL(«lowest adverse effect level»)-nivå var på henholdsvis 8,7 mg/m^3 og 16,9 mg/m^3 i hannrotter og hunnrotter.

Acetaldehyd gir relativt lite gentoksiske skader, og kreftutviklingen er kun dokumentert i dyreforsøk i konsentrasjoner som samtidig gir cytotoksiske effekter. Kreft i nesen er den kritiske effekten. Den laveste konsentrasjonen som er påvist å gi kreftfremkallende effekt er 56 mg/m^3. Formodentlig har acetaldehyd samme virkningsmekanisme for kreftutvikling som formaldehyd, og har dermed en terskelverdi for effekt.

Det er ikke gjort tilstrekkelige studier som påviser en konsentrasjon hvor acetaldehyd ikke gir kreftutvikling. Dette betyr at en ikke kan utelukke at acetaldehyd gir økt kreftutvikling ved lavere konsentrasjoner. EPA-1996 har derfor klassifisert acetaldehyd som et sannsynlig humant karsinogen, med en økning i risiko på 1,6x 10-6 per mg/m^3.

7.8.1. *Bakgrunn*

Acetaldehyd er en fargeløs væske som er i gassform ved vanlige temperatur og trykk, og har en irriterende lukt. Acetaldehyd kan brukes i mange kjemiske reaksjoner, som er viktige for mange kommersielle produkter. Acetaldehyd dannes ved ufullstendig forbrenning og foreligger derfor i relativt høye konsentrasjoner i uteluft. Innendørs kan det være enda høyere konsentrasjoner, delvis pga røyking, bruk av ildsteder og vedovner. Det har vært rapportert om gjennomsnittsnivåer fra 5,4-27 µg/m^3 i boliger, og opptil 200 µg/m^3 i restauranter med mye røykere (California Environmental Protection Agency, 1993).

7.8.2. *Opptak, distribusjon og utskillelse*

Som formaldehyd er acetaldehyd svært vannløselig og vil derfor i hovedsak absorberes i de øvre luftveier og da mye i nesehulen, hvor deponeringen skjer både i lukteepitelet og det respiratoriske epitelet (Morris et al. 1997). På bakgrunn av dette er slimhinner i nese ansett som de mest utsatte områdene for acetaldehydeksponering ved inhalasjon. Munnpusting vil resultere i at adsorpsjon i nese omgås, og betydelig større del av inhalert acetaldehyd tas opp i de nedre luftveiene. Binding av acetaldehyd til partikler vil kunne påvirke hvor i luftveiene eksponeringen for acetaldehyd skjer.

Acetaldehyd omdannes til et mindre toksisk produkt (acetat) via enzymet aldehyd dehydrogenase i de fleste vev. Det er mer av dette enzymet i det respiratoriske epitelet enn i lukteepitelet i nesehulen, noe som kan forklare at det respiratoriske vevet er mindre utsatt for skader (se Morris et al.1997).

7.8.3. *Helseeffekter*

Her fokuseres det mest på hvilken egenskap acetaldehyd har til å gi kreft, da dette regnes som den kritiske faktoren ved risikovurdering av acetaldehyd.

Selv om eksponering ved inhalasjon for acetaldehyde forkommer både i uteluft og inneluft, og ved tobakksrøyking, kan vi i motsetning til formaldehyd ikke identifisere noen epidemiologiske studier som er særskilt tilknyttet inhalasjon av acetaldehyd. Dette

skyldes at acetaldehyd inngår som en komponent i komplekse blandingseksponeringer, og det er derfor vanskelig å studere dette med en epidemiologisk angrepsvinkel. Toksiske effekter er derfor kun blitt studert i dyreforsøk med kortvarig og langvarig eksponering.

7.8.3.1. **Luftveisirritasjon**

En del dyrestudier er foretatt, mest på 1980-tallet. Ved korttidseksponering (4 uker) med inhalasjon av ulike doser av acetaldehyd ble endringer både i blod og ulike organer registrert. De største effektene ble registrert i epitellaget i nesehulen, med større endringer (hyperplasi, metaplasi) i lukteepitelet i forhold til det respiratoriske epitelet. Dette ble studert både i hann- og hunnrotter med et LOAEL(«lowest adverse effect level»)-nivå på henholdsvis 8,7 mg/m^3 og 16,9 mg/m^3. NOAEL («No adverse effect level»)-verdier ble ikke identifisert (Appelman et al. 1982,1986).

7.8.3.2. **Effekter på lungefunksjon**

Ved inhalasjon av acetaldehyd kan også lungefunksjonen påvirkes. Det er rapportert at acetaldehyd kan gi sammentrekning av luftveiene ved eksponering av astmatikere og personer med allergisk rhinitt (Prieto et al., 2002).

7.8.3.3. **Gentoksisitet og kreft**

Ved langtids dyreforsøk med inhalasjon av acetaldehyde i ulike doser over 2 år, ble det også observert tilsvarende endringer (hyperplasi, metaplasi) i cellemønster i neseepitelet. I tillegg ble det funnet kreftutvikling, med plateepitelkarsinomer i det respiratoriske epitelet og adenokarsinomer i lukteepitelet. Alle dosene som ble brukt ga adenokarsinomer, mens bare de to høyeste dosene ga plateepitelkarsinomer. Den laveste konsentrasjonen som ga effekt, 56 mg/m^3, ble identifisert som LOAEL-verdi for kreftutvikling i neseepitelet (Woutersen et al., 1986).

Det kreftfremkallende potensialet av acetaldehyd er blitt understøttet av studier som viser gentoksisitet, både i celle- og dyremodeller. Acetaldehyd er vist å gi genskader (kromosomabersjoner, dannelse av mikrokjerner, og søsterkromatid-utbytte) i cellekulturer fra pattedyr, inkludert lymfocytter. Tilsvarende endringer er funnet i dyreforsøk. Disse effektene synes relatert til acetaldehyds egenskap til å gi DNA-DNA og protein-DNA kryssbindinger. Acetaldehyds egenskap til å gi genmutasjoner synes imidlertid svært liten både i mammalske celler og i bakterier (Feron et al., 1991).

Ved svulstutviklingen i rotteforsøkene er det observert cytotoksiske endringer, og dette er formodentlig av stor betydning for kreftutviklingen i neseepitelet. Det er imidlertid ikke gjort tilstrekkelige studier som viser en konsentrasjon hvor acetaldehyd ikke gir kreftutvikling. Dette betyr at en ikke kan utelukke at acetaldehyd gir økt kreftutvikling ved lavere konsentrasjoner. EPA-1996 har derfor klassifisert acetaldehyd som et sannsynlig humant karsinogen, med en enhetsrisk (økning i risiko) på 1,6x 10-6 per mg/m^3.

7.9. Helsefarevurdering av akrolein

Sammendrag
Akrolein er en klar, fargeløs væske med intens lukt. Akrolein dannes blant annet ved ufullstendig forbrenning.

I mennesker og dyreforsøk er akrolein vist å kunne irritere øvre luftveier, øyne og hud. Akrolein reagerer lett med biologiske makromolekyler og kan føre til betennelsesreaksjoner, påvirke mukociliær transport og forårsake skader i lungeveggen.

Det har vært foreslått at akrolein kan bidra til lungekreftutvikling hos røykere av vanlige sigaretter gjennom en kombinasjon av å gi DNA-skade og hindre DNA-reparasjon. De tilgjengelige data gir imidlertid ikke tilstrekkelige grunnlag for å fastslå at akrolein er kreftfremkallende ved inhalasjon.

7.9.1. *Bakgrunn*

Akrolein er en klar, fargeløs væske med intens, sterk, stikkende lukt. Stoffet produseres industrielt fra propylen og brukes hovedsakelig som et biocid og som utgangspunkt for syntese av andre kjemiske forbindelser. Akrolein dannes blant annet ved ufullstendig forbrenning av organisk materiale både ute og inne. Innendørskilder kan f.eks. være røyking, oppvarming av matolje, brenning av røkelse og vedfyring.

7.9.2. *Opptak, distribusjon og utskillelse*

Akrolein er svært vannløselig, og dyreeksperimentelle studier tyder på at 80 % inhalert akrolein avsettes i slimhinnene i nesen, men rundt 20 % kan trenge ned i de nedre luftveiene. Akutt eksponering for akrolein, bl.a. i forbindelse med branner, er forbundet med akutt lungeskade. Akrolein omdannes (metaboliseres) hurtig i kroppen og bioakkumulerer ikke.

7.9.3. *Helseeffekter*

Uønskede helseeffekter ved akroleineksponering synes knyttet til vev som først kommer i kontakt med stoffet (som f.eks. luftveier, mage-tarmkanal etter henholdsvis inhalasjon eller oralt inntak). Vi har ikke funnet studier av systemiske effekter av akrolein i mennesker. Effekter av akrolein har blitt særlig studert i forbindelse med inhalasjonseksponering. Ved svært høye konsentrasjoner kan det observeres lungeødem (væske i lungene), blødninger, og i ytterste konsekvens død.) Ved inhalasjon av høye konsentrasjoner er akrolein vist å gi bronkokonstriksjon, noe som gjør en tungpustet og gir tetthetsfølelse i brystet (Costa & Amdur 1996).

7.9.3.1. **Betennelsesreaksjoner og irritasjonseffekter**

I studier med mennesker og dyreeksperimentelle studier er akrolein spesielt vist å være et irriterende stoff i øvre luftveier og øyne. Akrolein reagerer lett med biologiske makromolekyler og kan føre til betennelsesreaksjoner, påvirke mukociliær transport og forårsake skader i lungeveggen (alveole-kapillærbarrieren). Symptomer ved inhalasjon av akrolein kan inkludere irritasjon av nese, hals og lunger. Nesehulen synes å være det mest følsomme vevet ved inhalasjon med tydelig irritasjon etter bare sekunders eksponering for ~0,7 mg/m^3. Innånding av høyere akroleinkonsentrasjoner (4,6 – 11,5 mg/m^3) fører til økende (alvorlighets)grad av symptomer fra alle områder i luftveiene (ATSDR, 2007).

Resultater fra dyreforsøk med gjentatt inhalasjonseksponering har ikke gitt grunnlag for å sette en NOAEL-verdi, en konsentrasjon der uønskede helseeffekter ikke opptrer. Ved eksponering av forsøksdyr for akroleindamp 6-7 timer per dag, 5 dager i uken i totalt 62 dager over 13 uker ga 0,9 mg/m^3 (som var den laveste konsentrasjonen som ble brukt), små men eksponeringsrelaterte forandringer i rotter, men ikke hamstere eller kaniner. Kontinuerlig eksponering (24 timer per dag, 7 dager i uken i 90 dager) viste at 0, 5 mg/m^3 akrolein (den laveste konsentrasjonen som ble benyttet), førte til effekter i marsvin, aper og hunder, men ikke i rotter. Effektene påvist ved de laveste observerte konsentrasjonene (LOAEL) bestod av cellulære (histopatologiske) forandringer i luftveisepitelet og endringer i luftveisfunksjon. Disse endringene var små og ble bare påvist i enkelte av forsøksdyrene. Effekter ved høyere konsentrasjoner inkluderte tegn på kronisk betennelse og cellulære forandringer (epitelial hyperplasi og metaplasi i luftveiene) (OECD, 2000).

Ved høye konsentrasjoner kan akrolein også være hudirriterende.

7.9.3.2. **Astma og lungefunksjon**

Eksponering for akrolein er likeledes vist å kunne forverre astma hos barn (Leikauf, 2002). Eksperimentelt er akroleineksponering vist å forårsake lungeskader tilsvarende det man ser ved sigarettrøyking. Akrolein kan også forverre bronkial hyperreaktivitet og antas å spille en viktig rolle i utvikling av KOLS (Bein og Leikauf, 2011). Mekanistisk er dette interessant fordi en viktig kilde til akroleineksponering er tobakksrøyk. Om akroleineksponering faktisk bidrar til KOLS-utvikling ved røyking er ikke avklart.

7.9.3.3. **Gentoksitet og kreft**

I celleforsøk er det vist at akrolein kan interagere med DNA, indusere DNA-skade og være mutagent. Det har vært foreslått at akrolein kan bidra til lungekreftutvikling hos røykere av konvensjonelle sigaretter gjennom en kombinasjon av å gi DNA-skade og hindre DNA-reparasjon (Feng et al., 2006; Biswal et al., 2003). Foreliggende data gir imidlertid ikke tilstrekkelig grunnlag for å anslå kreftfremkallende egenskaper av akrolein ved inhalasjon. I de mer omfattende dyrestudiene av kronisk toksisitet/kreftfremkallende effekter etter oral eksponering for akrolein var det ingen økning i antall i kreftsvulster, men dødeligheten var økt i rotter og mus av ukjent årsak. De begrensede data som foreligger indikerer ikke kreftfremkallende effekter i neseslimhinnen i rotter eksponert via inhalasjon (ATSDR, 2007). I henhold til International Agency for Research on Cancer (IARC) kan ikke akrolein klassifiseres med hensyn til kreftfremkallende egenskaper hos mennesker (IARC, 1995). Tilsvarende fastslår «Environmental Protection Agency» i USA at det kreftfremkallende potensialet til akrolein ikke kan bestemmes på grunn av mangelfull kunnskap.

7.9.3.4. **Reproduksjonseffekter**

Akrolein er ikke vist å gi reproduksjonstoksiske effekter i forsøksdyr etter oral eksponering (ATSDR 2007). Utviklingsforstyrrelser som skjelettmisdannelser og redusert vekt på avkom har blitt påvist ved eksponeringsnivåer som resulterte i økt dødelighet blant de drektige mødrene. Effekter på vekt er sannsynligvis forårsaket av nedsatt appetitt og irritasjon av luftveier og mage-tarm. Tilsvarende effekter synes å opptre ved inhalasjonseksponering for tilsvarende høye nivåer og eksponeringstid.

7.10. Helsefarevurdering av flyktige organiske forbindelser

Sammendrag
Kammerstudier har vist at høye totalkonsentrasjoner av flyktige organiske forbindelser (>25 mg/m^3) kan forårsake irritasjonseffekter og sensoriske effekter.

Enkelte individer er sannsynligvis mer følsomme for irritasjonseffekter. Eksempelvis er det i en studie fra kontormiljøer funnet assosiasjoner mellom TVOC -nivåer over 666 µg/m^3 og tørr hud, mens en annen studie fant at nivåer over 900 µg/m^3 var knyttet til slimhinneirritasjon, sår hals og utmattelse/tretthet.

Andre studier har ikke påvist slike sammenhenger. Dette kan reflektere at sammensetningen av flyktige organiske forbindelser og individuelle forskjeller i følsomhet kan være avgjørende for uønskede helseutfall. Dette vil sannsynligvis også være tilfelle med eksponering for flyktige organiske forbindelser fra e-sigaretter.

7.10.1. *Bakgrunn*

I aerosol fra e-sigaretter kan det finnes en lang rekke flyktige organiske forbindelser (Volatile Organic Compounds, VOC) (Schober et al., 2014). Blant disse finner man stoffer der man ikke kan utelukke at innånding av høye konsentrasjoner vil kunne føre til helseskader.

7.10.2. *Opptak og avsetning*

Kunnskap om effekter av flyktige organiske forbindelser, både enkeltvis og samlet, har man i noen grad fra epidemiologiske undersøkelser, som regel i sammenheng med yrkeseksponering, eller fra forsøksdyreksperimenter. Vannløselighet er en viktig faktor for hvilke organer som er utsatt ved eksponering. Svært vannløselige flyktige organiske forbindelser, som enkelte aldehyder, antas å følge formaldehyd og acetaldehyd, som lett blandes med fuktigheten i øvre luftveier og avsettes fortrinnsvis der. Disse forbindelsene påvirker derfor hovedsakelig slimhinnene i øyne og nese/svelg. Mindre vannløselige forbindelser vil kunne trenge dypere ned i luftveiene og eventuelt nå alveolene.

7.10.3. *Helseeffekter*

7.10.3.1. **Slimhinneirritasjon**

Slimhinneirritasjon kan være såkalte sensoriske irritasjonssymptomer som involverer irritasjon av slimhinner i øyne, nese og hals, samt av og til hudirritasjon. Dette skjer ved at de kjemiske forbindelsene kan påvirke frie nerveender i slimhinnene. Kammerstudier har påvist økt forekomst av slike symptomer hos eksponerte individer når flyktige organiske forbindelser har blitt tilført luften. Disse studiene har imidlertid benyttet såpass høye konsentrasjoner at forsøkspersonene er klar over eksponeringen på grunn av lukt. Dette kan påvirke resultatene, siden både lukt og slimhinneirritasjon er viktig for hvordan man oppfatter luftkvaliteten.

Forskjellige beregninger for hvilke luftkonsentrasjoner av flyktige organiske forbindelser som må til for å fremkalle slimhinneirritasjon har også blitt utviklet. Holder man formaldehyd utenfor (se eget kapittel), er de beregnede konsentrasjonene av flyktige organiske forbindelser som skal til for å utløse irritasjon generelt langt over de konsentrasjoner som normalt påvises av disse forbindelsene i inneluft.

Selv om enkeltstoffer av VOC (med mulig unntak av formaldehyd og akrolein) ikke er til stede i konsentrasjoner som er tilstrekkelig til å gi slimhinneirritasjon, har det vært foreslått at samtidig eksponering for flere av disse forbindelsene kan føre til additive eller synergistiske effekter, slik at f. eks. irritasjon av slimhinnene utløses.

7.10.3.2. **Allergi, astma og relaterte luftveissymptomer**

Sammenhenger mellom eksponering for VOC og allergisk sykdom, astma eller symptomer i nedre luftveier som kan indikere astma, har også blitt undersøkt. Hos personer med astma vet man at pusteproblemer kan utløses når slimhinnene i luftveiene blir irritert. Slik irritasjon kan være relatert til faktorer i luften som blant annet tobakksrøyk, enkelte kjemikalier eller sterke lukter. Mendell har gjennomgått relevante vitenskapelige studier (Mendell, 2007), og fant at flere undersøkelser påviste en klar økning i respiratoriske og allergiske helseeffekter blant barn i hjem med høyere konsentrasjoner av visse forbindelser, deriblant formaldehyd og noen typer ftalater (plastmyknere)(se eget kapittel). Samme sammenheng ble påvist der det var betydelige kilder til slike forbindelser. De studiene som ble gjennomgått kunne påvise en samvariasjon mellom helseeffekter og høye VOC-konsentrasjoner/sannsynlige VOC-kilder, men ikke fastslå at VOC er årsaken til helseeffektene.

En gjennomgang av publiserte studier av Nielsen et al. (2007) som så mer på dyrestudier og korttids kammerstudier med mennesker, fant ikke grunnlag for noen sammenheng mellom luftveisallergi eller astma og innendørs eksponering for VOC. Denne gjennomgangen vurderte ikke formaldehydeksponering.

Sammenhengen mellom VOC og astma kompliseres av at mange slike forbindelser kan gi lukt selv ved lave konsentrasjoner. Lukt i seg selv kan utløse astmaanfall hos noen. Datagrunnlaget her er mangelfullt, men enkle tiltak for å redusere forekomst og eksponering for flyktige organiske forbindelser der astmatikere bor og oppholder seg må anses som et godt og erfaringsbasert råd. Konklusjonen så langt er at mer forskning er påkrevd før man kan avgjøre betydningen av VOC i innemiljøer for utvikling eller forverring av allergi og astma.

7.10.3.3. **Kreft**

Noen flyktige organiske forbindelser som f.eks. formaldehyd (se eget kapittel), er vurdert til å være kreftfremkallende eller mulig kreftfremkallende for mennesker (IARC 2006; US EPA 2005). Samlet sett når det gjelder VOC og kreft finnes det data både fra dyreforsøk og yrkeseksponeringer som gir holdepunkter for at enkelte slike forbindelser kan være kreftfremkallende. Beregnet kreftrisiko varierer mye, men antas i de aller fleste tilfeller å være svært lav.

7.11. Helsefarevurdering av metaller påvist i aerosol fra e-sigaretter

Sammendrag
Nikkel: Det foreligger studier som tyder på at nikkel ved inhalasjon er kreftfremkallende, påvirker mottageligheten for infeksjoner, gir allergi/betennelse og kan påvirke hjerte- og karsystemet. Nikkelforbindelser antas å kunne gi kreft i lunger, nese og strupe. I risikovurdering regnes egenskapen til å utløse kreft som den kritiske effekten. På grunnlag av arbeidsmiljøundersøkelser har det blitt beregnet en risiko på 3,8 tilfeller per 10 000 eksponerte ved eksponering for 1 µg/m^3.

Sink: Ved inhalasjon av sink og sinkforbindelser er det observert effekter i respirasjonssystemet, og disse varierer med kjemisk form av sink. Det er også observert stressresponser av sink i hjerte- og karsystemet. Høye doser sinkoksid er i arbeidsmiljø vist å gi metallrøykfeber (brystsmerter, hoste, åndebesvær, redusert lungefunksjon, kvalme, skjelvinger, slapphet). Akutt eksponering av mennesker for sinkoksid (14 mg/m^3 i 8 timer) og sink (8-12 mg/m^3 i 1-3 timer eller 0,034 mg/m^3 i 6-8 timer) ga imidlertid ingen symptomer på metallrøykfeber.

Bly: Bly forstyrrer enzymsystemer i kroppen; dette gjør at bly kan gi effekter på mange ulike organsystemer. De viktigste effektene er forstyrrelser av bloddannelsen, effekter på nervesystemet (innlæring, hukommelse, konsentrasjonsevne, reaksjonsevne), nyrefunksjonen, og hjerte- og karsystemet. Det er funnet sammenhenger mellom bly i blod (rundt 100 µg/l) og tidlige markører for nyreeffekter og forhøyet BT.

Kadmium: Ved inhalasjon kan kadmium ha effekter på luftveissystemet, og ved langtidseksponering er det vist sammenheng med lungekreft. Kroniske respiratoriske effekter som bronkitt, obstruktive lungesykdommer (KOLS) eller emfysem er også beskrevet hos arbeidere som har vært eksponert for mer enn 20 µg/m^3 i mer enn 20 år. Nyrene regnes også for et kritisk organ ved kadmiumeksponering.

Andre metaller: Blant andre metaller finner man krom.

7.11.1. *Nikkel (Ni)*

7.11.1.1. **Bakgrunn**

Nikkel er et metall som finnes i naturen, men vanligvis i lave konsentrasjoner i jord, vann og luft. Nikkel inngår i enkelte enzymer i enkelte organismer, og kan inngå i det biologiske kretsløpet, men er ikke vist å være essensielt for mennesket. Nikkel kan tas opp ved inhalasjon, gjennom huden og via mat og drikke. Nikkel finnes også i tobakksrøyk og røykere har høyere eksponering enn andre grupper i befolkningen.

7.11.1.2. **Helseeffekter**

Helseeffekten til nikkel avhenger av hvilken forbindelse den foreligger i samt eksponeringsvei. Det foreligger studier som tyder på at nikkel er kreftfremkallende, påvirker mottageligheten for infeksjoner, gir allergi/betennelse og kan påvirke hjerte- og karsystemet. Høyeste konsentrasjoner av nikkel finnes i lunge, skjoldbruskkjertel og binyrene, men også i nyre, lever og hjerne. Omdannelse av to-verdig til tre-verdig nikkel i kroppen fører til dannelse av reaktive oksygenforbindelser (ROS). Urin er den viktigste eliminasjonsveien for absorbert nikkel. Halveringstiden for absorbert nikkel i urin er blitt estimert til ca 30 timer (Folkehelseinstituttet, 2013)

Kreft
Nikkeloksid og nikkelsubsulfid er vist å forårsake svulster etter inhalasjon i dyrestudier (Folkehelseinstituttet, 2013). Nikkelforbindelser forårsaker generelt lite mutasjoner i bakterietester, men kan omdanne celler i kultur til kreftceller. Potensialet til å fremkalle kreft avhenger av de fysiske/kjemiske egenskapene til aktuelle nikkelforbindelser, og deres mulighet til å trenge inn og oppløses i celler samt partikkeloverflateegenskaper. Flere studier tyder på at det er de semioppløselige forbindelsene slik som nikkelsubsulfid som er mest kreftfremkallende. Mekanismen for nikkels egenskap til å fremkalle kreft synes å involvere både genetiske og ikke-genetiske endringer (luftkvalitetskriteriene).

Alle nikkelforbindelser antas å kunne gi kreft i lunger, nese og strupe. Arbeidsrelatert eksponering i industri med nikkelraffinering er dokumentert å øke risikoen for lunge- og nesekreft. Inhalasjon av blandinger av oksider, sulfider og løselige nikkelforbindelser ved høyere konsentrasjoner enn 0,5 mg/m^3 over mange år viser slike effekter. Et estimat av risiko for lungekreft er gjort på basis av arbeidere ansatt mellom 1968 og 1972 i industri i Norge med høy nikkeleksponering. Her ble det beregnet en risiko på 3,8 tilfeller per 10 000 eksponerte ved eksponering for 1 µg/m^3.

Effekter i lungene
Inhalasjon av nikkel kan også forårsake andre effekter i luftveiene, som ødem og betennelsesreaksjoner. Nikkel i løselig form ga betennelsesreaksjoner i lunge etter instillering i luftveier hos rotter. I den senere tid er det gjort flere forsøk med nanopartikler av nikkeloksid (NiO), og det er observert betennelsesreaksjoner etter eksponering for slike nanopartikler. I en ny studie ble rotter eksponert via luftveiene (instillering) for løselig fraksjon av flyveaske fra restolje, samt ulike metaller som forekommer i den løselige fraksjonen, før dyrene ble utsatt for bakterier. Denne studien viste at den løselige metallfraksjonen økte følsomheten for lungeinfeksjon, og at løselig nikkel sannsynligvis var det viktigste metallet involvert i den økte følsomheten (Folkehelseinstituttet, 2013).

Effekter i hjerte- og karsystemet og på reproduktiv helse
I tillegg til effekter i luftveiene finnes det studier som indikerer effekter i hjerte- og karsystemet. Studier med mus kan tyde på at nikkel i svevestøv bidrar til hjerte- og kareffekter. Målinger av mus eksponert for oppkonsentrert finfraksjon av svevestøv (CAPs) viste at nikkel var assosiert med akutte endringer i hjerterytmen og -variabilitet. Dessuten kan nikkel overføres til foster og påvirke fosterutviklingen. Dødfødsel og misdannelser er rapportert etter injeksjon av nikkelforbindelser i forsøksdyr (Folkehelseinstituttet, 2013).

Allergi
Allergiske hudreaksjoner av nikkel er dokumentert både hos nikkelarbeidere og i den generelle befolkningen. Nikkel absorberes lett gjennom slimhinner og hud og kan gi allergisk kontakteksem (nikkelallergi). Det er en økende tendens til slik eksem på grunn av eksponering for husholdningsredskaper, smykker og mynter. Luftveissystemet er også et målorgan for allergiske reaksjoner ved nikkeleksponering i arbeidsmiljø. Til tross for at nikkel har sterkt allergisk potensial og at kontakteksem er godt dokumentert i arbeidsmiljø, foreligger det ikke data som tyder på at luftbåren nikkel forårsaker allergiske reaksjoner i den generelle befolkningen (Folkehelseinstituttet., 2013).

7.11.2. *Sink (Zn)*

7.11.2.1. **Bakgrunn**

Sink er et vanlig grunnstoff i naturen, og forekommer hovedsakelig i form av sinksulfid og sinkoksid. Sink er et viktig sporstoff. På den annen side kan for høyt inntak av sink ha skadelige effekter. Eksponeringen i den generelle befolkningen er primært via inntak fra mage-tarmkanalen. Luft, tobakksprodukter og drikkevann er også mulige eksponeringskilder.

7.11.2.2. **Opptak**

Opptak, fordeling og utskillelse av sink har vært grundig studert etter inntak via mage-tarmkanalen, mens det finnes langt mindre informasjon om opptak som følge av inhalasjon og hudeksponering. Studier tyder imidlertid på at sink også absorberes fra disse stedene. Absorpsjon av sink fra mage-tarmkanalen er nøye regulert, og ved normale fysiologiske forhold vil 20-30 % av inntatt sink absorberes.

7.11.2.3. **Helseeffekter**

Sink er et essensielt næringsstoff for mennesker og dyr, og er nødvendig for vekst og utvikling ved å påvirke funksjonen av en lang rekke proteiner. Sinkmangel har vært assosiert med mange typer lidelser som eksem, spiseforstyrrelse, dårlig sårheling, redusert reproduksjon, forstyrret immunfunksjon og redusert mental funksjon.

Effekter på lungene og hjerte- og karsystemet

Ved inhalasjon av sink og sinkforbindelser er det observert effekter i respirasjonssystemet, og disse varierer med kjemisk form av sink. I rotter og marsvin er det observert effekter i luftveiene etter inhalasjon av 1,8 mg/m^3 sinkoksid i 3 timer. Videre er instillasjon av sink i dyr vist å kunne gi stressresponser og betennelsesreaksjoner i luftveiene. Nylig er det også observert effekter i hjerte- og karsystemet. En gruppe frivillige personer ble utsatt for forskjellige nivåer sinkoksidrøyk (gjennomsnitt 16 mg/m^3) i inntil 2 timer, som ga betennelsesreaksjoner i lungene. Inhalasjon av sinkoksid skjer hovedsakelig i arbeidsmiljø i smelteverk og ved sveising. Det dannes små partikler som kan nå lungeblærene og forårsake betennelsesreaksjoner og vevsskade. Høye doser sinkoksid er vist å gi metallrøykfeber (brystsmerter, hoste, åndebesvær, redusert lungefunksjon, kvalme, skjelvinger, slapphet). Akutt eksponering av mennesker for lavere konsentrasjoner sinkoksid (14 mg/m^3 i 8 timer eller 45 mg/m^3 i 20 minutter) og sink (8-12 mg/m^3 i 1-3 timer eller 0,034 mg/m^3 i 6-8 timer) ga ingen symptomer på metallrøykfeber.

Det er også påvist stressresponser i hjerte. Det er lite kunnskap om helseeffekter ved inhalasjon av sinkstøv eller -røyk etter langtidseksponering. Tilgjengelige langtidsstudier har ikke vist økt kreftforekomst av sinkforbindelser.

7.11.3. *Bly (Pb)*

7.11.3.1. **Bakgrunn**

Bly (Pb) er et bløtt tungmetall som forekommer både i uorganisk og organisk form i luft. Metallet har ingen kjent biologisk funksjon. Mennesker eksponeres for bly via mat og drikkevann, jord og luft.

7.11.3.2. **Opptak**

Toksisiteten av bly kan forklares med forstyrrelse av forskjellige enzymsystemer. Mesteparten av bly som er deponert i luftveiene absorberes over i blodet og når ulike organer. Hos voksne finnes mesteparten av bly i beinvev. Halveringstiden i blod ligger mellom 20 og 40 dager, mens i beinvev er halveringstiden på flere år. Bly skilles ut i fra kroppen via nyrer og galle (Folkehelseinstituttet, 2013).

7.11.3.3. **Helseeffekter**

Det er rapportert en rekke helseskadelige effekter som følge av blyeksponering. Disse inkluderer forstyrrelser i bloddannelse, nervesystemet, nyrene og reproduksjon, samt kardiovaskulære, hepatiske, endokrine og gastrointestinale effekter. Forstyrrelse av bloddannelsen etter blyeksponering er den effekten som opptrer ved lavest konsentrasjon. Dette er funnet både ved yrkeseksponering for bly, og hos voksne og barn i den generelle befolkningen.

Dyrestudier indikerer også at bly kan ha negative effekter på prosesser som regnes som sentrale i nervesystemet. Effekter på nervesystemet, i form av nedsatt innlæring, hukommelse, konsentrasjon og reaksjonsevne, er også rapportert som følge av yrkesmessig eksponering. Barn er funnet å være spesielt følsomme for effekter av bly på nervesystemet, særlig ved eksponering før og rett etter fødsel. Selv ved blod-konsentrasjoner under 100 µg/l er det rapportert effekter hos barn.

Blyeksponering av moren gjennom foret rundt fødselen er vist å påvirke nervesystemet til avkom med effekter på evnen til innlæring og hukommelse. Denne effekten ser ut til å vedvare i voksen alder. Eksponering for høye doser av bly via mat ser ut til å være kreftfremkallende i nyrene hos rotter.

Nyere befolkningsstudier indikerer en økt risiko for både total dødelighet og dødelighet av hjerte- og karsystemet, økt blodtrykk og tilfeller av hjerte- og karsykdom ved forhøyde nivåer av bly i blod og/eller bein. Det er også funnet sammenhenger mellom bly i blod (rundt 100 µg/l) og tidlig markører for nyreeffekter. Det er utilstrekkelig bevis for kreftfremkallende effekter av bly på mennesker.

7.11.4. *Kadmium (Cd)*

7.11.4.1. **Bakgrunn**

Kadmium er et relativt sjeldent grunnstoff som forekommer i naturen hovedsakelig i lave konsentrasjoner, gjerne sammen med sink og sinkmineraler. Tobakksrøyk og mat er de viktigste kildene for kadmiumeksponering. Daglig inntak av kadmium via lungene er beregnet til 0,03-0,06 µg i byer og industriområder. Befolkningen i Europa antas å bli eksponert for cirka 1 µg via mat. Røyking av en pakke sigaretter fører til en eksponering på rundt 1,4 µg kadmium.

7.11.4.2. **Opptak**

Kadmium kan tas opp i kroppen via mage-tarmkanalen og via luftveiene. Absorpsjon av kadmium fra mat er relativt lav, bare 3-5 % av kadmiumet i maten vil bli tatt opp (Folkehelseinstituttet, 2013). Opptaket ved inhalasjon er høyere, da vil ca 50 % av mengden absorberes. Kadmium skilles meget langsomt ut med en halveringstid på 20-30 år. Det betyr at vi gjennom hele livet vil få en oppbygning av kadmiumnivåene i kroppen. Kadmium skilles ut via urin og avføring. Mengden kadmium som daglig skilles ut

er veldig liten (drøye 0,01 % av den totale mengden i kroppen), noe som gjenspeiles i den lange halveringstiden.

7.11.4.3. **Helseeffekter**

Kadmium har ingen kjent biologisk funksjon i dyr eller mennesker, men kan erstatte/etterligne andre toverdige metaller som er essensielle for mange biologiske funksjoner. Kadmium kan krysse mange typer biologiske membraner ved hjelp av forskjellige mekanismer (f.eks. via metall-transportører i cellemembranen). Kadmium bindes til ulike grupper i proteiner (tiol- og sulfhydrylgrupper). Via denne mekanismen kan ulike enzymer og strukturelle proteiner inaktiveres i celler, og dermed kan celler og vev påføres skade. Forstyrrelse av kalsium-, sink- og jernbalansen er også en viktig mekanisme i de toksiske virkningene av kadmium. Kadmium lagres spesielt i lever og nyrer. I vev er kadmium hovedsakelig bundet til et lavmolekylært protein (metallothionein) som trolig beskytter mot toksisitet. Det er også foreslått at dette proteinet er involvert i transport av kadmium fra lever til nyre, og kan dermed forklare den selektive akkumuleringen av kadmium i nyre.

Det er en svært liten margin mellom det daglige inntaket av kadmium i maten og inntaket som kan resultere i helseskader i enkelte befolkningsgrupper. Grupper med høy risiko inkluderer eldre, diabetikere, personer med nedsatt nyrefunksjon og røykere. Kvinner kan ha en økt risiko for helseeffekter av kadmium fordi de har lavere jernlagre enn menn og derfor absorberer mer kadmium ved samme eksponeringsnivå.

Inhalasjon av kadmium kan forårsake akutte og kroniske effekter på luftveissystemet. Kroniske respiratoriske effekter som bronkitt, obstruktive lungesykdommer (KOLS) eller emfysem er beskrevet hos arbeidere som har vært eksponert for mer enn 20 µg/m^3 i mer enn 20 år. I dyrestudier med langtidseksponering for kadmium er det rapportert lunge-emfysem og betennelsesreaksjoner.

Andre effekter som er beskrevet er forstyrrelse av kalsium- og vitamin D-omsetningen, som kan resultere i beinlesjoner, leverskader og effekter på bukspyttkjertel, testikler og hjerte- og karsystemet. Kadmium kan også være fosterskadelig og forårsake misdannelser.

Ved langtidseksponering er nyre et kritisk organ. Flere befolkningsstudier viser sammenheng mellom kadmium i urinen og skadelige effekter i nyrene.

En nyere studie med kadmiumeksponerte arbeidere viste sammenheng med endret adferd uten tegn på nyreskade, hvilket indikerer at nervesystemet trolig er minst like følsomt som nyrene for kadmiumtoksisitet.

Kadmium og kadmiumforbindelser er klassifisert som humant karsinogen. Dette er hovedsakelig basert på observasjoner av økt forekomst av lungekreft hos arbeidere i kadmiumverk i USA og Storbritannia. Det kan ikke utelukkes at eksponering for arsenikk og tobakksrøyk kan ha påvirket resultatet. Nyere data fra befolkningsstudier viser en sammenheng mellom eksponering for kadmium og økt risiko for kreft i lunge, blære, livmor og bryst (Folkehelseinstituttet, 2013).

7.12. Helsefarevurdering av aromastoffer i e-sigaretter

Sammendrag
E-sigarettvæske er i de aller fleste tilfeller tilsatt aroma/smaksstoffer. Det finnes tusenvis av forskjellige smaker og det kommer til over 200 nye smaker per måned. I den grad disse stoffene er godkjent til bruk i næringsmidler er dette basert på risikovurderinger knyttet til opptak fra mage-tarmkanalen. Eksponering via innånding kan gi andre uønskede effekter.

Det foreligger imidlertid ikke kunnskap som tilsier at disse stoffene generelt bidrar til en vesentlig økt helserisiko ved bruk av e-sigaretter. Det kan imidlertid ikke utelukkes at en del individer kan oppleve irritasjonseffekter ved slik eksponering. Følsomme personer kan også reagere på lukten av disse stoffene.

For personer som tidligere har reagert på røyking i omgivelsene, kan man heller ikke utelukke at eventuell lukt av tobakk kan frembringe ubehagsreaksjoner.

E-sigarettvæsken er i de aller fleste tilfeller tilsatt aroma/smaksstoffer. Noen smaker kun tobakk, dvs som vanlige sigaretter, ellers finnes det en lang rekke forskjellige aromaer og smaker og antallet øker jevnt. Eksempelvis ble det i en studie fra 2014 det angitt at det finnes 7764 forskjellige smaker mens det kommer til 242 nye smaker per måned (Shu-Hong Zhu et al., 2014).

Mange aroma-/smaksstoffer benyttes i næringsmiddelindustrien. De godkjennings-ordninger som ligger til grunn for at slike stoffer ansees trygge til bruk i vanlige matvareprodukter tar utgangspunkt i risikovurderinger basert på opptak fra mage-tarmkanalen. Eksponering via innånding kan medføre endret toksisitet av kjemiske forbindelser sammenlignet med det man ser ved oralt inntak, fordi luftveiene mangler en del av de avgiftningsmulighetene man finner i fordøyelsessystemet. Det er videre ukjent om alle de smakstilsettinger som brukes i e-sigarettvæske i det hele tatt er godkjent til bruk i næringsmidler. Dette vil nok i stor grad avhenge av hvor seriøs produsenten er.

Toksikologiske data om slike smaksstoffer kan finnes i datablader (Material Safety Data Sheets, MSDS). Disse dataene er imidlertid basert på kunnskap fra yrkesmessig eksponering. Eksponering i yrkessammenheng dreier seg i hovedsak om høygradige eksponeringssituasjoner som vil være forskjellig fra eksponering via e-sigarettbruk.

Noe av kunnskapen som foreligger er basert på dyreeksperimentelle studier eller *in vitro* studier (f.eks. mutagenitet i bakterier). At man i tillegg mangler eksponeringsdata, dvs. kunnskap om hvilke doser man eksponeres for av de enkelte komponenter ved bruk av e-sigaretter, gjør det vanskelig å vurdere eventuell helserisiko.

Ved fordampingen av innholdet i e-sigaretten antar vi at tilsettingsstoffene/aromastoffene går relativt uendret over i dampfasen og innåndes. Det foreligger ikke kunnskap som tilsier at disse stoffene generelt bidrar til en vesentlig økt helserisiko ved bruk av denne type sigaretter**.** Det kan imidlertid ikke utelukkes at en del individer kan oppleve irritasjonseffekter ved slik eksponering. Følsomme personer kan også reagere på lukten av disse stoffene. For personer som tidligere har reagert på røyking i omgivelsene, kan man heller ikke utelukke at eventuell lukt av tobakk kan frembringe ubehagsreaksjoner.

7.13. Helsefarevurdering av e-sigaretter som produkt

Sammendrag

- Direkte studier av helseeffekter ved bruk av e-sigaretter er foreløpig mangelfulle, og det trenges derfor grundige studier av dyr og mennesker for å avklare effekter på de ulike aktuelle helseutfall
- Bruk av e-sigaretter synes å gi irritasjonsplager i luftveiene
- Foreløpige studier kan tyde på at e-sigaretteksponering gir økning i oksidativt stress og betennelsesreaksjoner, og forsterker allergiske responser
- Enkelte data kan tyde på e-sigarettbruk kan redusere forsvaret mot bakterier og virus
- Foreløpige studier har ikke vist effekter på hjerte-karutfall, som forventes ut fra studier av nikotin. Dette kan etter alt å dømme tilskrives for få studier, studiedesign, type e-sigaretter eller bruksmønster
- Kunnskapen om forholdet mellom grad av eksponering og helseutfall er begrenset

7.13.1. *Bakgrunn*

E-sigaretter involverer ikke forbrenning av tobakk, men nikotin og andre komponenter aerosoliseres før inhalasjon. Mangelen på forbrenning reduserer sannsynligvis e-sigarettbrukerens eksponering for toksiske stoffer sammenlignet med en som røyker vanlige sigaretter. Det fokuseres nå på helseeffekter som kan observeres ved røyking av e-sigaretter, da dette vil gi bedre kunnskap om hvilke helseutfall som utløses, både ved kortvarig og langvarig bruk. Foreløpig er studiene for begrenset til å uttale seg med noen grad av sikkerhet. Det er imidlertid gjort noen studier både i ulike cellemodeller, i dyreforsøk og hos mennesker (kliniske studier), og mange studier synes å være i gang.

7.13.2. *Effekter av e-sigarettvæske og aerosol i cellemodeller*

To studier har undersøkt effekten av e-sigarettvæske på celler i kultur. Bahl et al. (2012) fant at humane og muse stamceller var mer sensitive enn humane fibroblaster når de ble eksponert for høye nivåer av e-væsken, i og med at flere celler døde etter eksponering. Effekten så ut til å skyldes aroma-/smaksstoffer og ikke nikotin. Willams et al. (2013) eksponerte humane fibroblaster for e-sigarettvæske. Det var særlig eksponeringen i nærvær av metallpartikler større enn 1 µm i væsken som reduserte cellenes egenskap til å feste seg til underlaget, dele seg og overleve.

En annen undersøkelse fant at primære lungeepitelceller ikke døde i nærvær av lave nivåer av e-sigarettvæske. Men væsken med og uten nikotin økte utskillelsen av betennelsesmediatoren IL-6, økte infeksjonen med rhinovirus i cellene, økte rhinovirus indusert IL-6 og IL-8 produksjon og reduserte ekspresjon av et forsvarsprotein mot virusinfeksjonen (Wu et al., 2014). To studier viste at e-sigarett-aerosolekstrakter i liten grad påvirket overlevelse av henholdsvis fibroblaster og hjertemuskelceller (Romagna et al., 2013; Farsalinos et al., 2013). Cervellati et al. (2014) brukte et system der hud- og lunge-epitelceller var direkte eksponert for aerosol fra e-sigaretter. I tillegg ble en rekke inflammasjonsmarkører målt. I dette systemet var overlevelsen redusert når aerosolen inneholdt nikotin og eller aroma/smaksstoffer. E-sigarettaerosol induserte også økt produksjon av noen proteiner som er involvert i inflammasjon, fibrose og endotelvekst.

Studiene av effekter på overlevelse gir informasjon av begrenset nytte. Ettersom mange sykdommer involverer inflammasjonsprosesser er imidlertid data på indusert inflammasjon av interesse, og særlig data på infeksjonsmotstand vil være interessante å følge opp.

7.13.3. *Effekter av e-sigarettvæske og aerosol i dyreforsøk*

I forsøk med mus ble det studert hvilke lungeresponser eksponering for e-sigarett i et inhalasjonskammer kan føre til. Dyrene hadde serum kotininkonsentrasjoner som var sammenlignbare med konsentrasjoner hos personer som brukte e-sigaretter. I aerosol fra e-sigaretter ble det funnet $7x10^{11}$ frie radikaler per drag. E-sigaretteksponering i 2 uker gav en signifikant økning i oksidativt stress og moderat makrofag-mediert betennelse. Mus som var eksponert for aerosol fra e-sigaretter hadde en signifikant dårligere evne til å kvitte seg med bakterier enn kontrolldyr (eksponert for luft) etter en intranasal infeksjon med *Streptococcus pneumonia*. Denne reduserte bakteriefjerningen skyldtes delvis redusert fagocytose hos de alveolære makrofagene fra mus eksponert for aerosol fra e-sigarettene. Etter en Influenza A virusinfeksjon ble det vist at musene eksponerte for e-sigaretter hadde økte nivåer (titre) av virus i lungene, og økt virus-indusert sykdom og dødelighet.

I en annen studie i mus ble det funnet at e-sigarettvæsken økte astmatisk inflammasjon, og hyperresponsivitet i luftveiene. Det ble observert økte nivåer av inflammatoriske celler og inflammasjonsproteiner. I ovalbumin-sensitiviserte mus økte allergisk respons (Lim et al., 2014).

Samlet viste studiene at e-sigaretteksponering kan føre til nedsatt anti-mikrobielt forsvar i lungene, økt inflammasjon og økt allergisk reaksjon. Dette har relevans for pasienter med lungesykdommer. Det foreligger imidlertid altfor lite data til å kunne brukes i risikovurderinger, og flere toksikologiske undersøkelser er påkrevd.

7.13.4. *Effekter av e-sigarettbruk hos mennesker*

Hos noen førte uhell ved bruk av e-sigaretter til irritasjonseffekter i øyne, munn eller hud eller til svimmelhet (Cantrell 2014). Hua et al. (2014) brukte online fora for å analysere responser på bruk av e-sigaretter. Det ble registrert 78 positive responser og 326 negative. Brukerne som klaget på e-sigaretter rapporterte ofte symptomer fra flere organer. Responsene dreide seg mest om plager i luftveier, munn, svelg, øyne og mage/tarm, og noen neurologiske symptomer.

Farsalinos et al. (2014) undersøkte effekten av å bruke e-sigaretter hos 36 storrøykere. Målinger av hjertefunksjon viste at i motsetning til bruk av vanlige sigaretter førte ikke e-sigaretter til signifikante endringer i hjertefunksjon. Blodcelletellinger etter aktiv og passiv e-sigarettrøyking viste heller ingen signifikante endringer (Flouris et al., 2012). Det er imidlertid gjort svært få studier av dette, så disse dataene må vurderes med stor forsiktighet. Resultatene kan antagelig forklares med innhold av nikotin i e-sigarettene, bruksmønster og/eller studiedesign.

I en annen studie ble det heller ikke funnet signifikante effekter på lungefunksjon (Flouris et al., 2014). To studier av frivillige målte utånding av nitrogenoksid (NO) som mål på økt inflammatoriske reaksjoner i luftveiene. Både Schober et al. (2014) (9 av og til røykere) og Marini et al. (2014) (25 friske røykere) fant økte NO nivåer etter bruk av e-sigaretter. Varvadas et al. (2012) undersøkte også NO utånding hos 32 røykere etter bruk av

e-sigaretter. Det ble funnet at e-sigaretter reduserte utåndingen av NO, og økte luftveismotstanden. Vansickel et al. (2010) fant ikke økte nikotinnivåer hos 32 røykere etter e-sigarettbruk, noe som synes uventet. Likevel ble abstinenssymptomer redusert.

Slike undersøkelser av akutte responser på røyking av e-sigaretter blant små utvalgte grupper av røykere kan likevel ikke si noe om mulige langtidseffekter. Imidlertid synes det som e-sigaretter kan bidra til akutte irritasjonseffekter.

7.13.5. *Akutte forgiftninger*

Det foreligger noen studier av effekter av eksponering for e-sigarettvæske og aerosol hos mennesker. Det rapporteres om et økende antall tilfeller av forgiftningstilfeller i California, USA, fra 4 i 2010 til 19 i 2012. I 14 tilfeller gjaldt meldinger barn. Noen av dem hadde smakt på væsken, kvalme, oppkast eller hoste etter vanlig bruk. Tall fra Avdeling for giftinformasjon; Folkehelseinstituttet, for årene 2012 – 2015 viser en klar økning i antall henvendelser (fra 5 i 2012 til 56 i 2014, 9 per februar 2015) relatert til eksponering/forgiftning med e-sigaretter. De fleste henvendelsene gjaldt barn 1-4 år og voksne 20-69 år. Blant de 56 henvendelsene i 2014 var vurderingen ved Giftinformasjonen i 11 tilfeller at forgiftning var usannsynlig, i 14 tilfeller fare for/etablert lett forgiftning mens i 8 tilfeller var vurderingen fare for/etablert alvorlig forgiftning. I 19 tilfeller kunne man ikke vurdere faren. Ser vi fortsatt på tallene for 2014 så skyldtes 45 av de 56 henvendelsene uhell, mens i 8 tilfeller var forgiftning/mistanke om forgiftning vurdert å være selvforskyldt eller forårsaket av misbruk.

8. Risikokarakterisering av e-sigaretter

Sammendrag
Med dagens kunnskapsnivå kan det ikke gjøres en fullstendig helserisikovurdering av e-sigaretter som produkt. Vi kan imidlertid gjøre en helserisikovurdering knyttet til enkeltkomponenter som man sannsynligvis eksponeres for ved bruk av e-sigaretter.

Siden nikotineksponeringen ved bruk av e-sigaretter synes å være i samme størrelsesorden som ved tobakksrøyking, vil en forvente tilsvarende nikotinrelaterte effekter ved e-sigarettbruk. Dette vil imidlertid variere med type e-sigaretter og hvordan de brukes, siden nikotinmengden i e-sigarettene varierer svært mye.

Den mest alvorlige effekten av nikotin ved e-sigarettbruk er akutte effekter på hjerte- og karsystemet. Den langsiktige effekten av nikotin fra e-sigaretter er mer uavklart, og en eventuell rolle i utvikling av åreforkalkning og akutt koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt) er omdiskutert. Det finnes imidlertid data som kan indikere at nikotineksponering kan påvirke dødelighet etter hjerteinfarkt. Basert på studier i forsøksdyr og relativt få studier av reproduktive helseutfall hos kvinner, er det god grunn til å anta at nikotineksponering ved e-sigarett vil kunne føre til uønskede effekter på reproduktiv helse.

Nikotineksponering av gravide vil kunne hemme lungeutvikling og -funksjon hos fosteret og senere i livet. Dyreforsøk har vist at nikotineksponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt atferdsendringer. En sikrere konklusjon vedrørende en del av de nikotinrelaterte effektene vil imidlertid kreve mer direkte forskning på bruk av e-sigaretter, nikotineksponering og effekter på helse.

TSNA- (og NNK-) eksponeringen ved e-sigarettbruk synes så lav at den utgjør en svært liten risiko for kreftutvikling. Fordi kreftfremkallende nitrosaminer (inkludert NNK) kan skade cellenes arvemateriale, kan det ikke settes en sikker nedre grense der disse stoffene ikke kan føre til kreft.

Tallene for propylenglykoleksponering ved e-sigarettbruk spriker. Likeledes er det ufullstendige data for helsefarevurderingen av propylenglykol, og spesielt ved langvarig eksponering ved inhalasjon. Ut i fra dette er det vanskelig å si noe sikkert om helserisikoen knyttet til propylenglykoleksponering fra e-sigarettbruk. De foreliggende dataene tilsier imidlertid at e-sigaretter kan eksponere brukeren for såpass høye nivåer av propylenglykol at irritasjonseffekter i luftveiene kan forekomme. Ved de nivåer av glyserol som er angitt i e-sigarettaerosol foreligger det sannsynligvis ingen risiko for uønskede effekter (irritasjonseffekter).

Samlet sett synes en mulig kreftrisiko assosiert med formaldehydeksponering fra e-sigarettbruk å være svært lav. Det kan likevel ikke helt utelukkes at de mest aktive e-sigarettbrukerne som bruker forhøyet temperatur på sine e-sigaretter utsetter seg for en noe økt, men fremdeles lav risiko for kreft i nesehulen/svelg pga formaldehyd-eksponering. For å uttale seg sikrere om dette kan være tilfelle, kreves studier som fokuserer på dette. Nivåene av formaldehyd i aerosol fra e-sigaretter vil etter alt å dømme ikke eller i liten grad forårsake irritasjonseffekter i øyne og luftveier.

De foreliggende dataene tilsier at kreftrisikoen ved eksponering for acetaldehyd fra e-sigaretter er svært liten. Dette gjelder både om en regner med og uten en terskelverdi for effekt.

Det er risiko for at akrolein fra e-sigaretter kan bidra til irritasjonseffekter i luftveiene hos brukere. Basert på foreliggende data kan ikke denne risikoen kvantifiseres.

Kreftrisiko knyttet til nikkel- eller kadmiumeksponering fra e-sigarettbruk anses som en neglisjerbar risiko. Risikoen for effekter på nervesystemet ved blyeksponering synes også neglisjerbar.

Aromastoffer representerer formodentlig en liten helserisiko, selv om det ikke kan fullstendig utelukkes at det blant de aromastoffer som benyttes kan finnes stoffer som vil virke irriterende på slimhinnene i luftveiene. Her mangler vi imidlertid kunnskap.

Ser man på e-sigaretten samlet synes det som e-sigaretter kan bidra til akutte irritasjonseffekter og luftveisinflammasjon. Selv om foreløpige og sparsomme data ikke viser alvorlige uønskede effekter knyttet til bruk av e-sigaretter, og at risikovurderinger av mange av enkeltkomponenter i aerosol indikerer svært lave konsentrasjoner og liten helserisiko, så vet vi ikke hvilke effekter langtidsbruk kan få i befolkningen. Aller viktigst vil det være at nikotinmengdene man får i seg er i samme størrelsesorden som ved bruk av vanlige tobakksprodukter. Dette bidrar til nikotinavhengigheten i befolkningen og vil ventelig ha ulike uønskede helsemessige konsekvenser.

Nikotinnivåene i omgivelsene ved passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter kan gi omtrent like høye nikotinnivåer i blodet som hos en passiv røyker av vanlige sigaretter. Dette innebærer at en kan forvente tilsvarende skadelige nikotinrelaterte effekter ved passiv eksponering for e-sigaretter som for vanlige sigaretter. Det betyr at passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter kan virke på hjerte- og karsystemet, ha sentralstimulerende effekter og bidra til avhengighet.

8.1. Innledning

I det følgende vurderes først de mest aktuelle komponentene påvist i aerosol fra e-sigaretter med hensyn til helsefare opp mot de nivåer man sannsynligvis vil eksponeres for av disse stoffene ved e-sigarettbruk. Dernest vurderes de begrensede data som finnes om bruk av e-sigaretter i seg selv og helseeffekter. Med den begrensede kunnskap som foreligger kan en imidlertid ikke nøyaktig angi risikoen for spesifikke uønskede (eller ønskede) helseutfall knyttet til bruk av e-sigaretter. Til det foreligger det ikke gode nok studier. Men vi gir allikevel Folkehelseinstituttets vurdering av den eksisterende kunnskap om hvilke uønskede helseeffekter som kan forventes.

8.2. Risikokarakterisering av aerosoler

Sammendrag
Partiklene i aerosolen løser seg lett i væskelaget i luftveiene og vil derfor antageligvis ikke utløse noen uønskede helseeffekter i seg selv. Partiklene fungerer imidlertid som bærere for nikotin og alle de andre forskjellige stoffene som inhaleres. Partikkelstørrelsen og hvilke stoffer de bærer med seg vil bestemme hvor i luftveiene de deponeres og hvor uønskede helseeffekter utløses.

Når væsken i e-sigarettampullen varmes opp, dannes det en aerosol (i dette tilfelle væskepartikler) som innåndes. Størrelsen på disse partiklene er sammenlignbar med dem som dannes fra vanlige sigaretter. Aerosolen fra e-sigaretter inneholder propylenglykol, glyserol, nikotin og aromastoffer. Det er også påvist små mengder tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA), forskjellige aldehyder (formaldehyd, acetaldehyd, akrolein),

polysykliske hydrokarboner (PAH), tobakksalkaloider, flyktige organiske forbindelser og ulike metaller. Partiklene i aerosolen fungerer som bærere for nikotin og alle de andre forskjellige stoffene som inhaleres og deponeres i nesehulen, munnhulen, i luftveiene (bronkiene) eller i alveolene. Måling av innholdet i ampullene fra e-sigaretter viser svært stor variasjon mellom ulike typer. Det er også stor variasjon i målemetodene som er brukt, og variasjonen i bruksmønsteret (antall drag, volum, varighet osv.) er stor. Alt dette kan være av betydning for hvilke helseutfall som utløses.

Aerosolene løser seg lett, og vil derfor antageligvis ikke utløse noen helseeffekt i seg selv. Dette er det svært vanskelig å studere.

8.3. Risikokarakterisering av nikotin

Sammendrag
Siden nikotineksponeringen ved bruk av e-sigaretter er i samme størrelsesorden som ved tobakksrøyking og snusbruk, vil en forvente tilsvarende nikotinrelatert avhengighet og helseskadelige effekter ved e-sigarettbruk. Den mest alvorlige effekten av nikotin ved e-sigarettbruk er akutte effekter på hjerte- og karsystemet. Den langsiktige effekten av nikotin fra e-sigaretter er mer uavklart, og en eventuell rolle i utvikling av åreforkalkning og akutt koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt) er omdiskutert. Det finnes imidlertid data som kan indikere at nikotineksponering kan påvirke dødelighet etter hjerteinfarkt.

Basert på studier i forsøksdyr og relativt få studier av reproduktive helseutfall hos kvinner, er det god grunn til å anta at nikotineksponering ved e-sigarett vil kunne føre til uønskede effekter på reproduktiv helse.

Nikotineksponering av gravide vil kunne hemme lungeutvikling og -funksjon hos fosteret og senere i livet. Dyreforsøk har vist at nikotineksponering i fosterlivet og av unge dyr fører til uønskede strukturelle og funksjonelle forandringer i hjernen samt atferdsendringer. En sikrere konklusjon vedrørende en del av de nikotinrelaterte effektene vil imidlertid kreve mer direkte forskning på bruk av e-sigaretter, nikotineksponering og effekter på helse.

Eksponering og helseeffekter utløst av nikotin vil imidlertid variere med type e-sigaretter og hvordan de brukes.

Sammenlignes nivåene av nikotin i blodet over tid ved røyking eller snusbruk med nivåene etter bruk av e-sigaretter, synes nivåene i blodet å stige langsommere ved bruk av e-sigaretter, men å nå den samme maksimumskonsentrasjonen og holde seg på et høyere nivå i lenger tid. Dette fører til at den absorberte dosen av nikotin formodentlig er i samme størrelsesorden som den man oppnår ved røyking av vanlige sigaretter og bruk av snus. Måling av nikotininnholdet i ampullene fra e-sigaretter viser imidlertid svært stor variasjon mellom ulike typer. Det er også stor variasjon i målemetodene som er brukt. Likeledes vil bruksmønsteret (antall drag, volum, varigheten osv.) være svært varierende.

Nikotin virker primært via acetylkolinreseptorer (nikotinkolinerg type) og fører til frigivelse av forskjellige signalmolekyler involvert i en rekke viktige cellulære prosesser. Disse reseptorene finnes foruten i nervesystemet også i en rekke andre organer og vev som muskler, lunge, endotel, hjerne, nyrer og hud. Dette betyr at nikotin har et potensial til å gi effekter i mange organer. Den nikotineksponeringen som foreligger ved e-sigarettbruk vil gi de «tilsiktede» betydelige vanedannede effektene som ved bruk av vanlige sigaretter og snusbruk. Nikotineksponeringen vil også føre til uønskede

helseeffekter. Viktigst av disse er at nikotin har akutte effekter på hjerte- og karsystemet i form av sammentrekning av små blodårer, økning av hjertefrekvens og blodtrykk. Den langsiktige effekten av nikotineksponeringen er mer uavklart og en eventuell rolle i utvikling av åreforkalkning og akutt koronar hjertesykdom (hjerteinfarkt) er omdiskutert. Det finnes imidlertid data som kan indikere at nikotineksponering kan påvirke dødelighet etter hjerteinfarkt. Påvirker nikotineksponering dødeligheten etter hjerteinfarkt, er det grunn til å forvente tilsvarende effekt av e-sigarettbruk som ved tobakksrøyking og snusbruk. Det er derfor grunn til å advare mot bruk av e-sigaretter for personer som har gjennomgått slik sykdom. I tillegg vil nikotin kunne redusere følsomheten for insulin, noe som igjen kan øke risikoen for åreforkalkning.

Med de eksponeringsnivåene av nikotin som er aktuelle er det grunn til å tro at nikotin fra e-sigaretter spiller en viktig rolle for uønskede effekter på reproduktiv helse tilsvarende det man ser hos kvinner i forbindelse med røyking. Videre vil den aktuelle nikotineksponeringen under graviditeten kunne hemme lungeutvikling hos fosteret og påvirke lungefunksjonen hos barnet senere i livet. Strukturelle og funksjonelle endringer i hjernen kan muligens også oppstå som følge av nikotineksponering i ung alder.

8.4. Risikokarakterisering av tobakkspesifikke nitrosaminer (TSNA)

Sammendrag
TSNA-innholdet i aerosol fra e-sigaretter synes å være svært lav. Det er lite kunnskap om hvilke TSNA–forbindelser som eventuelt dannes under bruk av e-sigaretter, og hvilket kreftfremkallende potensial de har. Den samlede foreliggende kunnskapen tilsier at TSNA- (og NNK-) eksponering ved e-sigarettbruk synes å utgjøre en svært liten risiko for kreftutvikling selv om man aldri kan utelukke en slik risiko fullstendig. Dette skyldes at kreftfremkallende nitrosaminer (inkludert NNK) virker ved blant annet å skade cellenes arvemateriale, og det synes ikke å være en terskelverdi for slike effekter.

Det synes som de samme TSNA-forbindelsene til dels foreligger ved e-sigarettbruk som ved tobakksrøyking og snusbruk. TSNA kan enten foreligge i ampulleekstraktene og derfra gå over i aerosolen ved bruk av e-sigaretten eller dannes ved den forhøyede temperaturen som foreligger under aerosoldannelsen i e-sigaretter. Temperaturen er imidlertid langt lavere enn under forbrenningsprosessen i en vanlig sigarett, og TSNA-profilen antas derfor å være ulik i e-sigaretter versus tobakksrøyking. Denne forskjellen i TSNA-sammensetning gjør at en kan tenke seg muligheten for ulike effekter. Dette er det lite kunnskap om.

TSNA-innholdet i e-sigaretter (både ampulle og aerosol) synes imidlertid å være svært lavt. Det er beregnet at TSNA-nivået ved inntak fra e-sigaretter er ned mot de nivåene som er rapportert for ved bruk av enkelte nikotinerstatningsprodukter (tyggegummi, plaster)(Stepanov et al., 2006), og betydelig lavere enn ved snusbruk eller røyking av konvensjonelle sigaretter. Selv om det er usikkerhet vedrørende hvordan en skal sammenligne de ulike eksponeringssituasjonene, indikerer dette at risikoen for kreftutvikling ved TSNA-inntak ved e-sigarettbruk er svært lav.

4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3- pyridyl)-1-butanon (NNK) er et potent kreftfremkallende nitrosamin som har gitt lungekreft i alle dyrearter det er testet på, og stoffet spiller med stor sannsynlighet en rolle i røykerelatert kreftutvikling hos mennesker. I noen av de analysene som er foretatt av TSNA i aerosol fra e-sigaretter synes NNK å være den dominerende komponenten.

Mengden av NNK i aerosol fra e-sigaretter målt ved 15 drag i en «røykemaskin» ligger på opptil 2,8 ng (Goniewicz et al., 2013). Tenker man seg at man i verste fall får i seg 2,8 ng per 15 drag fra en e-sigarett og gjør dette henholdsvis 10 eller 20 ganger per dag, så får man i seg mellom 28 og 56 ng NNK per dag fra e-sigaretter. Er disse tallene representative, innebærer dette svært lave nivåer og ned mot det man vil eksponeres for ved høyt inntak av enkelte matprodukter eller enkelte tobakkserstatningsprodukter (Stepanov et al., 2006).

8.5. Risikokarakterisering av polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH)

PAH er en meget stor gruppe av forbindelser som til dels har ganske ulik struktur. Mange av PAH er vist å være kreftfremkallende. IARC har klassifisert mange av stoffene. Noen er klassifisert som kreftfremkallende for mennesker, for andre finnes bare data om kreftfremkallende effekter i dyr og noen stoffer kunne ikke klassifiseres. Ettersom alle PAH-forbindelsene funnet i aerosol forekom i meget lave konsentrasjoner, og de fleste ikke var klassifiserbare med hensyn til kreftfremkallende egenskap (to stoffer var klassifisert som mulig kreftfremkallende i dyr), vurderes risikoen ved eksponering fra e-sigaretter som neglisjerbar.

8.6. Risikokarakterisering av propylenglykol

Sammendrag
Analyser av konsentrasjoner av propylenglykol i aerosol fra e-sigaretter spriker. Variasjonen kan reflektere metodeforskjeller i studiene, men de kan også vise faktiske forskjeller mellom forskjellige typer e-sigaretter.

På grunn av for få studier er også farevurderingen ved inhalasjon av propylenglykol usikker, både ved kortvarig og langvarig eksponering.

De foreliggende studiene tyder imidlertid på at e-sigarettbrukere eksponeres for såpass høye konsentrasjoner av propylenglykol at irritasjonseffekter i luftveiene kan utløses, både ved kortvarig og langvarig eksponering.

Det er foretatt omfattende studier av oral og dermal eksponering som viser at propylenglykol representer en liten helsefare enten en ser på genskader, kreftfremkallende egenskap, utviklingsforstyrrelser eller effekter på reproduksjon.

Når det gjelder inhalasjonseksponering foreligger det lite informasjon om konsentrasjoner av propylenglykol i aerosol fra e-sigaretter. Pellegrino og medarbeidere målte en konsentrasjon på 1660 mg/m^3. Schripp og medarbeidere (2013) fant mellom 1673 og 5525 μg propylenglykol/drag. Går man ut fra disse siste tallene, vil en eksponering for 15 drag (ca. tilsvarende en vanlig sigarett) gi en eksponering på mellom 25 og 83 mg. Den gjennomsnittlige døgnkonsentrasjon ved henholdsvis 10 eller 20 brukerepisoder med e-sigaretter og en innånding av 15 m^3 luft i døgnet, kan da beregnes å ligge på mellom 16,5 og 55,5 mg /m^3 ved 10 brukerepisoder og mellom 33 og 111 mg/m^3 ved 20 brukerepisoder.

Det foreligger svært få studier av effekter av propylenglykol ved inhalasjon, og dermed blir risikovurderingen usikker. En studie (Wieslander et al., 2014) fant irritasjonseffekter i personer uten astma ved eksponering for 176-851 mg/m^3 (gjennomsnittlig 309 mg/m^3) propylenglykol i ett minutt i et spesialbygd rom (flysimulator). Basert på denne studien

har vi foretatt en farevurdering for akutt eksponering med propylenglykol. Ved å bruke en usikkerhetsfaktor på 30 vil man få en verdi på 6 til 28 mg/m^3, der man ut fra vanlige toksikologiske betraktninger ville forvente liten eller ingen fare for å oppleve uønskede helseutfall. Denne usikkerhetsfaktoren har fremkommet ved å bruke en faktor på 3 på grunn av bruk av laveste konsentrasjon (LOAEL) som gir effekt, og en faktor på 10 for å ta hensyn til individuell variasjon hos mennesker. Eksponeringstiden i studien til Wieslander et al. (2014), som farevurderingen er basert på, er imidlertid svært kort, og det er rimelig å anta at ved noe lengre tids eksponering (f.eks. 1 time) ville man forvente at lavere konsentrasjoner enn angitt her kan gi irritasjonseffekter. Imidlertid synes eksponeringsnivåene å ligge over de konsentrasjoner (6 til 28 mg/m^3) en ville ansett for å gi lite/ingen effekter ved vanlig risikovurdering, hvor usikkerhetsfaktorer inkluderes i vurderingen. Således er det mulig at bruk av e-sigaretter kan medføre irritasjonseffekter hos noen brukere.

For vurdering av kroniske effekter ved eksponering for propylenglykol, er det bare en inhalasjonsstudie med rotter som en kan basere seg på i farevurderingen. I denne studien er det vist at eksponering for propylenglykol (160 mg/m^3 i 13 uker) forårsaket blødninger fra neseslimhinnen (Suber et al., 1989). Effekten ble funnet i samme konsentrasjons-område der man har observert irritasjonseffekter hos mennesker. Tradisjonell risikovurdering ville gitt verdier for «sikre» konsentrasjoner (som ikke gir uønskede helseeffekter) som ville vært lavere enn det en eksponeres for ved e-sigarettrøyking. Det skal imidlertid anføres at dataene med neseblødning ikke uten videre kan overføres fra rotter til mennesker, da rotter er obligatoriske nesepustere.

Det har vært spekulert på om propylenglykol kan bidra til økt forekomst av astma og allergisk sykdom, særlig hos barn, men dette er uavklart.

Det er viktig å understreke at både eksponeringsberegninger og farevurdering er usikre, siden datagrunnlaget er tynt. For eksponeringsberegningene har vi imidlertid brukt den studien med e-sigaretter som viser lavest konsentrasjoner. Variasjonen i verdier kan reflektere metodeforskjeller i studiene, men de kan også vise faktiske forskjeller mellom forskjellige typer e-sigaretter.

Flere beregninger av eksponering ved bruk av e-sigaretter er nødvendig. Videre bør flere studier av helseeffekter/irritasjonseffekter ved inhalasjon av propylenglykol/ aerosol av e-sigaretter foretas. Til slutt vil vi nevne at EPA tidligere har gått gjennom helseeffektdataene for propylenglykol og fant at dataene var utilstrekkelige til å fastsette en «Referansekonsentrasjon» for kronisk inhaleringseksponering (RfC), dvs en konsentrasjon der alvorlige helseskader (ikke kreft) ikke vil oppstå i befolkningen (EPA. Integrated Risk Information System. Propylene Glycol).

8.7. Risikokarakterisering av glyserol

Sammendrag
Glyserol synes å være lite toksisk både ved akutt og kronisk eksponering, og gir verken reproduksjonstoksikologiske eller kreftfremkallende effekter. Konsentrasjonene man eksponeres for ved bruk av e-sigaretter synes ikke å forårsake irritasjonseffekter.

Det foreligger få data over hvor mye glyserol man får i seg ved å bruke e-sigaretter. I en studie av Schripp et al, ble det vist en konsentrasjon på mellom 5 og 15 µg per drag. Går vi igjen ut fra at man tar 15 drag og gjør dette 10 eller 20 ganger per dag, får man i seg henholdsvis mellom 750 og 2250 µg eller 1500 og 4500 µg glyserol per dag. Med et

luftvolum på 15 m^3 per dag tilsvarer det en gjennomsnittlig eksponering for glyserol per dag på mellom 50 og 150 µg/m^3 ved 10 brukerepisoder og mellom 100 og 300 µg/m^3 ved 20 brukerepisoder.

Basert på dyreforsøk er det satt en NOAEL for lokalirriterende effekter på de øvre luftveier til 165 mg/m^3 og for systemiske effekter 662 mg/m^3 (Anderson 1950, Renne 1992). Data for mennesker ble ikke funnet. De beregnede verdiene for glyseroleksponering ved e-sigarettbruk synes å ligge betydelig under (550-1650 ganger) NOAEL for kronisk eksponering med glyserol med hensyn til irritasjonseffekter. Ved tradisjonell risikovurdering ville en operere med usikkerhetsfaktor på 100 i forhold til NOAEL-verdien; med 10 ganger for ekstrapolering fra dyr til menneske, og 10 ganger for å justere for individuell variasjon. Fremdeles ville marginen være 5,5-16,5 ganger i forhold til de beregnede konsentrasjonene av glyserol. Ut i fra dette er det ikke holdepunkter for at glyserol-konsentrasjonene man eksponeres for ved e-sigarettbruk vil forårsake irritasjonseffekter.

Glyserol synes å være lite toksisk ved akutt eksponering. Heller ikke ved kronisk eksponering (inhalasjon eller oralt inntak), sees det noen effekter, med unntak av plateepitelendringer (i strupelokket) hos rotter etter eksponering for svært høye konsentrasjoner.

Glyserol gitt via relevante eksponeringsveier gir ikke reproduksjonstoksikologiske effekter. Foreliggende data indikerer at glyserol ikke har et gentoksisk potensial. Samlet synes ikke disse funnene å gi grunn til bekymring for et kreftfremkallende potensial av glyserol.

8.8. Risikokarakterisering av formaldehyd

Sammendrag
Langtids eksponering av rotte for formaldehyd i konsentrasjoner på 7,5 mg/m^3 eller mer induserte kreft i nesehulen. En rekke epidemiologiske studier har også påvist økt hyppighet av slik kreft etter yrkesmessig eksponering for formaldehyd (IARC 2006). Samlet sett synes det å være svært liten kreftrisiko assosiert med formaldehyd-eksponering fra e-sigarettbruk. Dette skyldes at de konsentrasjonene som inhaleres ved e-sigarettbruk er svært lave, og at det synes å være en terskeleffekt for kreftutvikling i nesehulen ved formaldehydeksponering. Det kan imidlertid ikke helt utelukkes at de mest aktive e-sigarettbrukerne, som bruker forhøyet temperatur på sine e-sigaretter, utsetter seg for en noe økt, men fremdeles lav risiko for kreft i nesehulen/svelg assosiert med formaldehydeksponering. For dette finnes imidlertid lite data.

Konsentrasjonene av formaldehyd i aerosol fra e-sigaretter vil etter alt å dømme ikke kunne forårsake irritasjonseffekter i øyne og luftveier.

Ved korttids eksponering for formaldehyd kan man hos mennesker se irritasjon av øyne, nese og svelg sammen med konsentrasjonsavhengig ubehagsfølelse, tåreflod, nysing, hosting, kvalme og pustevansker. Det er betydelig variasjon i den individuelle følsomheten overfor formaldehyd. Økning i irritasjonssymptomer forekommer på nivåer over 100 µg/m^3 hos friske individer. Noen studier har tydet på en mulig sammenheng mellom formaldehydeksponering og utvikling eller forverring av luftveissymptomer og astma hos barn, men en slik sammenheng er så langt uavklart.

For å vurdere kreftrisikoen knyttet til formaldehydeksponering ved e-sigarettbruk trenger vi eksponeringsdata, dvs. kunnskap om nivåer av formaldehyd i aerosolen og også brukervaner for e-sigarettene. En produsent fant at en e-sigarettampulle på 1 ml gir ca 300 drag per ml væske. Det har også vært antydet at det er vanlig å trekke ca 15 drag fra en e-sigarett per brukerepisode, og at dette tilsvarer å røyke en vanlig sigarett, men slike tall er vanskelig å verifisere. Her vil personlige bruksvaner spille en stor rolle. Fra e–sigaretter vil man ved 15 drag få et formaldehydnivå på mellom 0,2 og 5,6 µg (Goniewicz et al., 2013). Får man i seg 5,6 µg per 15 drag og gjentar dette 10 eller 20 ganger per dag, får man i seg henholdsvis 56 og 112 µg formaldehyd. Puster man inn 15 m^3 luft per dag tilsvarer dette gjennomsnittlig konsentrasjoner på henholdsvis 3,75 og 7,5 µg/m^3 formaldehyd midlet over ett døgn. Det er imidlertid en usikkerhet knyttet til mer kortvarige og høyere topper i eksponeringsnivå og hva dette har å si for effektene.

Formaldehyd er kreftfremkallende hos rotter. Langtids eksponering for formaldehyd i konsentrasjoner på 7,5 mg/m^3 eller mer induserte kreft i nesehulen. Hos mennesker kan formaldehyd gi kreft i overgangen mellom nesehule og svelg. Den beregnede konsentrasjonen av formaldehyd som inntas ved bruk av e-sigaretter vil ligge betydelig under (ca 1000 ganger) en terskelverdi mht. kreftutvikling i nesehulen i dyreforsøk (7,5 mg/m^3).

En rekke epidemiologiske studier har også påvist økt hyppighet av slik kreft etter yrkesmessig eksponering for formaldehyd (IARC 2006). Ingen overhyppighet av denne krefttypen har blitt observert ved gjennomsnittlige konsentrasjonsnivåer opptil 1,25 mg/m^3 og med eksponeringstopper på opptil 5 mg/m^3. Det beregnede inntaket av formaldehyd fra e-sigaretter vil ligge betydelig under (ca 600 ganger) de gjennomsnittlige konsentrasjonsnivåer på 1,25 mg/m^3 hvor det ikke er registrert overhyppighet av denne krefttypen i befolkningsstudier. Er disse anslagene noenlunde korrekte, tilsier det at kreftrisikoen ved eksponering for formaldehyd fra e-sigaretter er svært lav. Det er videre lite sannsynlig at man ved en beregnet middelkonsentrasjon på 7,5 µg/m^3 vil oppleve irritasjonseffekter, siden denne konsentrasjonen ligger rundt 10 ganger lavere enn WHOs anbefalte grenseverdi på 100 µg/m^3.

De foreliggende dataene tyder på at det er et terskelnivå for den kreftfremkallende effekten av formaldehyd. Dette kommer av at den kreftfremkallende effekten ikke skyldes gentoksisitet alene, men at celledeling sekundært til celleskade er nødvendig. Dette terskelnivået for utvikling av kreft i nesehulen etter formaldehydeksponering ligger på 1,25 mg/m^3. Det er tidligere blitt konkludert med at risikoen for kreft i luftveier ved formaldehydeksponering er svært lav ved konsentrasjoner lavere enn 100 µg/m^3 (Liteplo and Meek, 2003).

Flere studier tyder på at høy yrkeseksponering for formaldehyd også kan være knyttet til leukemi. Dette indikerer at effekt på benmarg eller blodceller er mulig ved høye konsentrasjoner. Formaldehydkonsentrasjoner opptil 2,5 mg/m^3 har imidlertid neglisjerbar innvirkning på formaldehydnivåene i blod.

Samlet sett synes det å være svært liten kreftrisiko assosiert med formaldehyd-eksponering fra e-sigarettbruk. Dette skyldes at de konsentrasjonene som inhaleres ved e-sigarettbruk er svært lave, og at det synes å være en terskeleffekt for kreftutvikling i nesehulen ved formaldehydeksponering. Det kan imidlertid ikke helt utelukkes at de mest aktive e-sigarettbrukerne som bruker forhøyet temperatur/spenning på sine e-sigaretter utsetter seg for en noe økt, men fremdeles lav risiko for kreft i nesehulen/svelg assosiert med formaldehydeksponering. For dette finnes imidlertid lite data.

Konsentrasjonene av formaldehyd i aerosol fra e-sigaretter vil etter alt å dømme ikke kunne forårsake irritasjonseffekter i øyne og luftveier.

8.9. Risikokarakterisering av acetaldehyd

Sammendrag
Dose-responskurven for kreftutvikling ved acetaldehydeksponering synes ikke lineær. I eksponeringsforsøk med rotter ser det ut til å dannes få svulster ved lave konsentrasjoner acetaldehyd. Hvis anslagene for eksponering er noenlunde korrekte, tilsier dette at den beregnede kreftrisikoen ved eksponering for acetaldehyd fra e-sigaretter er svært liten, og må regnes som neglisjerbar. Dette gjelder selv om en som her ikke regner med en terskeleffekt for kreftutvikling, og ekstrapolerer risikoen lineært mot en konsentrasjon på null. Hvis en forutsetter at acetaldehyd har en terskelverdi, som formodentlig er tilfelle, ville risikoen være enda mye lavere.

Det er anslått at mengden acetaldehyd man får i seg ved 15 drag på en e-sigarett ligger på mellom 0,11 og 1,36 μg, (Goniewicz et al., 2013). Tenker man seg at man i verste fall får i seg 1,36 μg per 15 drag og gjør dette 10 eller 20 ganger per dag, får man i seg henholdsvis 13,6 og 27,2 μg acetaldehyd/dag. Puster man inn 15 m^3 luft per dag, tilsvarer dette en gjennomsnittlig acetaldehydkonsentrasjon på ca 0,9 $\mu g/m^3$ per døgn ved 10 bruker-episoder og ca 1,8 $\mu g/m^3$ per døgn ved 20 brukerepisoder.

Dose-responskurven for kreftutvikling ved acetaldehydeksponering synes ikke lineær. I eksponeringsforsøk med rotter ser det ut til å dannes få svulster ved lave konsentrasjoner acetaldehyd, og et relativt høyere antall svulster ved høyere konsentrasjoner. Dette støtter at det er en terskel for effekt slik som for formaldehyd, og at kreftutvikling er avhengig av at acetaldehyd gir en cytotoksisk effekt.

I motsetning til for formaldehyd er det for acetaldehyd imidlertid ikke påvist en tydelig nedre dose som ikke gir noen økning i antall svulster. Dette betyr at en ikke helt kan ekskludere at ikke-cytotoksiske konsentrasjoner kan indusere nesehulekreft i rotter. Den foreliggende litteratur konkluderer derfor med at acetaldehyd er et irriterende og genotoksisk agens, hvor egenskapen til å gi cytotoksisitet sannsynligvis, men ikke sikkert, spiller en sentral rolle i kreftutviklingen i nesehulen hos rotter. Dette er viktig for risikokarakteriseringen av acetaldehyd, da det betyr at den genotoksiske egenskapen, og ikke det cytotoksiske potensialet, brukes som den avgjørende faktoren i bestemmelsen av kreftrisiko for acetaldehyd i nesehulen hos rotte (Feron et al.1991). Ved beregning av risiko for kreftutvikling i nesen er det blitt brukt ekstrapolering fra høyere til lavere doser, med en enhetsrisiko (økning i risiko) på $1{,}6x\ 10^{-6}$ per mg/m^3. US Environmental Protection Agency (EPA) klassifiserte acetaldehyd som et sannsynlig humant kreftfremkallende agens basert på de overnevnte studiene med inhalasjon i dyreforsøk. Humane studier på sammenhengen mellom acetaldehyd og kreft er utilstrekkelige (EPA-IRIS 1996).

Den beregnede konsentrasjonen av actaldehyd som inhaleres ved e-sigarettbruk ligger betydelig (ca 1000 ganger) under den konsentrasjonen som er vurdert å gi neglisjerbar risiko for kreft i nesehulen.

8.10. Risikokarakterisering av akrolein

Sammendrag
Basert på irritasjonseffekter på kontaktstedet i forsøksdyr har man kommet til en tolerabel konsentrasjon av akrolein i luften på 0,4 µg/m^3. Samlet vurdert er det en risiko for at akrolein fra e-sigaretter kan forårsake/bidra til irritasjonseffekter i luftveiene hos brukere. Basert på foreliggende data kan imidlertid ikke denne risikoen kvantifiseres.

Det er anslått at mengden akrolein man får i seg ved 15 drag på en e-sigarett ligger på mellom 0,07 og 4,2 µg (Goniewicz et al., 2013). Tenker man seg at man i verste fall får i seg 4,2 µg per 15 drag fra en e-sigarett og gjør dette 10 eller 20 ganger per dag, får man i seg henholdsvis 42 og 84 µg akrolein/dag fra en e-sigarett. Puster man inn 15 m^3 luft per dag, tilsvarer dette en akroleinkonsentrasjon på henholdsvis 2,8 og 5,6 ug/m^3 per døgn.

Basert på irritasjonseffekter på kontaktstedet i forsøksdyr har man kommet til en tolerabel konsentrasjon av akrolein i luften på 0, 4 µg/m^3. WHO foreslår ut fra dette et daglig tolerabelt oralt inntak på 7,5 µg/kg kroppsvekt. I yrkessammenheng (USA) er det satt en grenseverdi for akrolein som er betydelig høyere; på 0,1 ppm (0,25 mg/m^3) over 8 timer (CDC).

U.S. EPA (2003) har estimert en referansekonsentrasjon (RfC) for kronisk inhalering til 0,02 µg/m^3. Begge disse svært lave verdiene er basert på lesjoner i neseepitel hos rotte, og inkluderer blant annet en usikkerhetsfaktor på 100. Dette fordi det foreligger svært lite data om langtidseffekter av akrolein på mennesker. F.eks. antas gjennomsnittlig akroleinkonsentrasjoner i amerikanske hjem å ligge rundt 2,3 µg/m^3 (Logue et al., 2011). Det er derfor også grunn til å tro at akroleinkonsentrasjoner i norske hjem kan overskride grenseverdiene til WHO og U.S. EPA, spesielt i hjem der det røykes.

Effekter i andre organer enn luftveiene har også blitt observert, men mindre konsistent. Dette er forenlig med resultatene fra toksikokinetiske studier med gnagere og hunder, der man har sett en høy grad av retensjon (blir holdt tilbake) av inhalert akrolein på kontaktstedet.

Den beregnede eksponeringen ved inhalasjon av akrolein ved e-sigarettbruk synes således klart over (i størrelsesorden 10-20 ganger) tolerabel konsentrasjon for irritasjonseffekter ved inhalasjon. Er dette riktig kan akrolein muligens bidra til luftveisirritasjon ved e-sigarettbruk.

8.11. Risikokarakterisering av metaller

Sammendrag
Nikkel
Inhalasjon av nikkel vil kunne gi kreft i lunger, nese og strupe. Det har blitt beregnet en risiko på 3,8 tilfeller per 10 000 eksponerte ved eksponering for 1 µg/m^3. Eksponeringen for nikkel i aerosol fra e-sigaretter er imidlertid svært lav, og den gjennomsnittlige daglige eksponeringen er langt under 1 ng/m^3. Dette innebærer at kreftrisikoen knyttet til nikkeleksponering ved e-sigarettbruk anses som neglisjerbar.

Kadmium og kadmiumforbindelser er kreftfremkallende, klassifisert som humane karsinogener gruppe 1, det vil si at det er tilstrekkelig bevis for dets kreftfremkallende evne i mennesker og dyr. Uønsket helserisiko, inkludert kreftrisiko, knyttet til kadmiumeksponering fra e-sigarettbruk synes svært lav, og betydelig lavere enn luftkvalitetskriteriet for kadmium i Norge.

Foster og spedbarn synes å være særlig følsomme for effekter av bly på nervesystemet. Uønsket helserisiko knyttet til eksponering for bly fra e-sigarettbruk synes å være neglisjerbar, og langt lavere enn ved de nivåene som er anbefalt i luftkvalitetskriteriet for bly i Norge.

For sink kan vi per i dag ikke gjøre noen separat risikokarakterisering knyttet til eksponering via e-sigarettbruk.

8.11.1. *Nikkel*

Nikkelforbindelser er klassifisert som gruppe 1 karsinogener (kreftfremkallende for mennesker og dyr) av IARC, og den kreftfremkallende effekten av nikkel i luftveier blir vurdert som den kritiske effekten (Folkehelseinstituttet, 2013). Basert på risikoberegninger foretatt i arbeidsmiljø har WHO estimert en livstids kreftrisiko på 3,8 per 10 000 eksponerte ved 1 µg/m^3 nikkel som luftkonsentrasjon. Dette estimatet forutsetter en lineær dose-responskurve. En konsentrasjon på 2,5 ng/m^3 nikkel-forbindelser vil da gi en livstids kreftrisiko på 1:1 000 000. Folkehelseinstituttet og Miljødirektoratet har fastsatt luftkvalitetskriterium for nikkel på 10 ng/m^3 som årsmiddel. Det tilsvarer en livstidsrisiko for kreft på 1:250 000.

Det er antydet at man ved å trekke 15 drag fra en e-sigarett får i seg mellom 0,011 og 0,029 ng nikkel. Gjør man dette 10 eller 20 ganger i løpet av en dag får man altså i seg henholdsvis 0,11 -0,29 og 0,22-0,58 ng nikkel. Puster man inn 15 m^3 luft per døgn tilsvarer det en gjennomsnittlig nikkelkonsentrasjon på henholdsvis 0,007-0,02 og 0,015-0,04 ng/m^3 per dag. Selv om dette er tall det er knyttet stor usikkerhet til, indikerer de at en kreftrisiko knyttet til nikkeleksponering fra e-sigarettbruk er svært lav, og i størrelsesorden 250 ganger lavere enn den eksponeringen som regnes som en neglisjerbar risiko.

8.11.2. *Kadmium*

Viktige helseeffekter av kadmium omfatter nyre- og skjelettskader (osteoporose), og nyere studier indikerer også skader på nervesystemet. Dessuten er kadmium og kadmiumforbindelser kreftfremkallende, klassifisert som humane karsinogener gruppe 1, det vil si at det er tilstrekkelig bevis for dets kreftfremkallende egenskap i mennesker og dyr (Folkehelseinstituttet, 2013).

Helsebaserte vurderinger av langtidseksponering for kadmium tar utgangspunkt i tidlige forandringer av nyrefunksjon. I enkelte områder av Europa som er kontaminert med tidligere kadmiumutslipp, mener man at befolkningen der ikke kan ha ytterligere økt belastning uten at nyrefunksjonen påvirkes. For å hindre slik økning av kadmium i landbruksjord og dermed sannsynlig økt inntak via mat i fremtidige generasjoner, har WHO etablert en retningslinje på 5 ng/m^3 kadmium i luft (Folkehelseinstituttet, 2013). European Food Safety Authority (EFSA) har etablert en verdi for tolerabelt ukentlig inntak (TWI) av kadmium på 2,5 µg/kg kroppsvekt (Folkehelseinstituttet., 2013). Dette er i nærheten av det gjennomsnittlige inntaket av kadmium hos voksne i Europa. Vegetarianere, barn, røykere og folk som bor i forurensede områder kan overstige dette inntaket (i størrelsesorden 2 ganger). I rapporten til EFSA konkluderes det med at nåværende eksponering for kadmium bør reduseres i befolkningen. Dette tilsier at også nivåene i luften bør reduseres, og luftkvalitetskriteriet for kadmium er derfor satt til 2,5 ng/m^3 som årsmiddel i Norge.

Hvis man anslår at man ved å ta 15 drag av en e-sigarett, får i seg opptil 0,022 ng kadmium og gjør dette 10 eller 20 ganger i løpet av en dag, får man altså i seg henholdsvis 0,22 og 0,44 ng kadmium. Puster man inn 15 m^3 luft per døgn, tilsvarer det en gjennomsnittlig kadmiumkonsentrasjon på mellom 0,015 og 0,03 ng/m^3 per dag. Selv om dette er tall det er knyttet stor usikkerhet til, indikerer de at uønsket helserisiko, inkludert kreftrisiko, knyttet til kadmiumeksponering fra e-sigarettbruk er svært lav, og i størrelsesorden 100 ganger lavere enn luftkvalitetskriteriet for kadmium i Norge

8.11.3. *Bly*

WHOs rapport fra år 2000 diskuterer relasjonen mellom konsentrasjonen av bly i blod og helseeffekter. Et kritisk nivå for bly i blod på 100 µg/l er foreslått. Det er beregnet at nivåer i luften på 1 µg bly/m^3 bidrar til 50 µg/l i blodet. I tillegg kommer eksponeringen via mat og drikke. WHO har ikke foreslått noen retningslinjeverdi, men anbefaler 0,5 µg/m^3 som årsmiddel. I Europa-parlamentets og Rådets direktiv 2008/50/EC om luftkvaliteten og renere luft i Europa oppgis en grenseverdi for bly på 0,5 µg/m^3 som årsmiddel (Folkehelseinstituttet, 2013).

Konsentrasjonen av bly i luft er betydelig redusert i de siste tiårene og er nå svært lav, men det har også kommet studier som indikerer effekter av bly ved lavere konsentrasjoner enn tidligere antatt. Foster og spedbarn synes å være særlig følsomme for effekter av bly på nervesystemet. Blodkonsentrasjon mellom 50 og 100 µg/l bly har vist å gi effekter hos barn, noe som skulle tilsvare luftkonsentrasjoner mellom 1 og 2 µg bly/m^3. Dette brukes som det nedre nivået som gir skadelig effekt (LOAEL), og denne verdien må deles på en usikkerhetsfaktor på 10 (3 for bruk av LOAEL i stedet for NOAEL og 3,16 for inter-individuelle forskjeller i farmakodynamikk). Ut fra dette er et luftkvalitetskriterium på 0,1 µg/m^3 bly fastsatt som årsmiddel.

Bruker man igjen anslaget at man ved en brukerepisode tar 15 drag av e-sigaretten, får man i seg mellom 0,003 og 0,057 ng bly. Gjør man dette mellom 10 og 20 ganger i løpet av en dag, får man altså i seg henholdsvis 0,03-0,57 og 0,06-1,14 ng bly. Puster man inn 15 m^3 luft per døgn, tilsvarer det en gjennomsnittlig blykonsentrasjon på henholdsvis 0,002-0,04 og 0,004 og 0,08 ng/m^3 per dag. Selv om dette er tall det er knyttet stor usikkerhet til, synes de å ligge langt (i størrelsesorden 1000 ganger) under det som er fastsatt som årsmiddel i forbindelse med luftforurensning. Dette indikerer at uønsket helserisiko knyttet til det beregnede inntaket ved blyeksponering fra e-sigarettbruk er neglisjerbar.

8.11.4. *Sink*

Det har ikke vært mulig å finne noen internasjonale retningslinjer for sink eller sinkforbindelser i luft, bortsett fra i arbeidsmiljø. Per i dag kan vi ikke gjøre noen separat risikokarakterisering av sinkeksponering knyttet til e-sigarettbruk.

8.11.5. *Andre metaller*

Det er også målt krom i aerosolen fra e-sigaretter. Seksverdig krom er kjent som kreftfremkallende. Det er ikke sannsynlig at krom fra e-sigaretter foreligger i seksverdig form.

Kreftrisikoen ved de nivåer og de former som krom forekommer i i aerosolen tilsier at det ikke foreligger noen kreftrisiko.

8.12. Risikokarakterisering av VOC

Vi har allerede omtalt formaldehyd, acetaldehyd og akrolein. Det kan imidlertid ikke utelukkes at eksponering for andre VOC-forbindelser i aerosoler fra e-sigaretter kan gi helseeffekter, inkludert å påvirke forekomst/alvorlighetsgrad av astmasykdom. Det kan være at den samlete effekten av de ulike VOC-forbindelsen gir en totaleffekt og risiko utover det som observeres for enkeltforbindelsene. Mer kunnskap er nødvendig før dette kan fastslås. Vi har per i dag ikke mulighet til å kvantifisere en slik risiko.

8.13. Risikokarakterisering av aromastoffer

Det benyttes et stort antall smaksstoffer i e-sigaretter, men kunnskapen om hvilke og mengdene som foreligger, er svært ufullstendig. Mange av disse stoffene representer formodentlig ingen helsefare, både pga. lite toksisk potensial og liten eksponering. Imidlertid kan det ikke fullstendig utelukkes at det blant de aromastoffer som benyttes finnes stoffer som vil virke irriterende på slimhinnene i luftveiene eller ha andre skadelig effekter. Her mangler det kunnskap.

8.14. Risikokarakterisering basert på studier av e-sigaretter

Karakterisering av helserisiko ved bruk av e-sigaretter, som er foretatt i denne rapporten, er nesten utelukkende basert på kunnskap om enkeltkomponenter som foreligger i ampullevæske og aerosoler fra e-sigaretter. I tillegg til de «ønskede» stoffene som propylenglykol, glyserol, nikotin og aromastoffer innbefatter dette studier av de «uønskede» stoffene som tobakkspesifikke nitrosaminer, formaldehyd, acetaldehyd, PAH-forbindelser og ulike metaller (nikkel, kadmium) som er kjent for å bidra til de kreftfremkallende effektene av tobakksrøyking.

Konsentrasjonene som man utsettes for av disse stoffene ved bruk av e-sigaretter er svært lave, og for de fleste stoffene er konsentrasjoner betydelig under det som gir neglisjerbar risiko. Dette indikerer at inhalasjon av aerosoler fra e-sigaretter formodentlig gir svært liten risiko for kreftutvikling. Selv om en slik tilnærming kan si mye om helserisiko, er spørsmålet likevel om en slik vurdering, basert på innholdet av enkeltkomponenter, er representativt for den totale eksponeringen for mange ulike komponenter en samlet utsettes for ved bruk av e-sigaretter.

De studier som til nå er gjort med inhalasjon av aerosoler fra e-sigaretter tilsier at e-sigaretter kan gi akutte irritasjonseffekter og luftveisinflammasjon. Foreløpig foreligger det sparsomt med eller ingen data om effekter på hjerte- og karsystemet, kreftutvikling, reproduktiv helse, lungefunksjonsutvikling og kognitive funksjoner. Derfor legges kun data på enkeltkomponenter til grunn for helserisikokarakteriseringen. Det betyr noe økt usikkerhet med hensyn til hvilke vurderinger som gjøres.

Etter Folkehelseinstituttets vurdering, er det nødvendig å fremskaffe kunnskap om hvorvidt den samlede eksponeringen for de ulike komponenter i aerosol fra e-sigaretter gir uønskede helseutfall og annen helserisiko enn det som foreligger ved en vurdering av enkeltkomponenter.

8.15. Risikokarakterisering av e-sigaretter for ikke-brukere

Sammendrag
Aerosol fra e-sigaretter til omgivelsene frigis i hovedsak under utpusting, og innholdet vil variere med brukerens teknikk/"røykemønster" og andre forhold som temperatur.

Nikotinnivåene i omgivelsene ved passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter vil imidlertid gi omtrent like høye nikotinnivåer i blodet som hos en passiv røyker av vanlige sigaretter. Dette innebærer at en kan forvente tilsvarende skadelige nikotinrelaterte effekter ved passiv eksponering for e-sigaretter som for vanlige sigaretter. Det betyr at passiv eksponering for aerosol fra e-sigaretter vil kunne virke på hjerte- og karsystemet, ha sentralstimulerende effekter og bidra til avhengighet. En eventuell kreftrisiko ved annenhåndseksponering (passiv eksponering) for e-sigaretter må anses som neglisjerbar.

Nikotin i aerosol fra e-sigaretter kan også avsettes på overflater og påvises i lang tid etterpå, og man kan senere eksponeres via inhalasjon, inntak eller hudeksponering (kalt tredjehåndeksponering i forbindelse med vanlig røyking).

Slik nikotin avsatt på overflater innendørs kan reagere med salpetersyrling i omgivelsesluften og danne kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA). Slike kreftfremkallende stoffer som (teoretisk) kan dannes i innemiljøer med utgangspunkt i nikotin er uønskede, men en kreftrisiko ved tredjehåndseksponering er formodentlig også svært liten.

Barn kan være utsatt for forgiftningsfare om de kommer over nikotinampuller; smakstilsettinger kan øke lysten på å smake, mens nikotininnholdet kan medføre forgiftningsrisiko.

Et aktuelt spørsmål er om eksponering for aerosoler fra e-sigaretter kan representere et helseproblem ved «passiv røyking» slik som tilfellet er for vanlige sigaretter. Det er imidlertid foretatt relativt få studier av hvilke nivåer av forurensningskomponenter som kan forekomme i omgivelsene der det brukes e-sigaretter. Det vanskeliggjør en vurdering av helserisiko ved eksponering for ikke-brukere.

Bruk av e-sigaretter genererer en aerosol av innholdet i e-sigarettvæsken. Denne frigjøres til omgivelsene i hovedsak under utpusting, og innholdet vil variere med brukerens teknikk/"røykemønster" og andre forhold som temperatur.

Studier av annenhåndsrøyk fra vanlige sigaretter har vist at moderate nikotinkonsentrasjoner i luften fører til at hjernen eksponeres for nikotin. I en studie fra 2011 ble det vist at annenhåndsrøyking kan øke følsomheten for nikotinavhengighet.

Eksponering for passiv røyking har en direkte målbar effekt på hjernen, og denne effekten er lik den som skjer i hjernen hos personer som røyker vanlige sigaretter. Denne eksponeringen for annenhåndsrøyk fremkaller sug/higen etter røyk blant røykere (Brody et al., 2011). Tidligere forskning har også vist at eksponering for annenhåndsrøyk øker sannsynligheten for at barn vil begynne å røyke i tenårene og gjør det vanskeligere voksne røykere å slutte. Slike assosiasjoner indikerer at annenhåndsrøyk virker i hjernen, slik at røykevaner fremmes. Resultatene viser at selv begrenset eksponering for annenhåndsrøyk gir høye nok nivåer nikotin i hjernen til at dens funksjon påvirkes. Kronisk eller høyere eksponeringsnivåer kan resultere i enda høyere nikotinnivåer i hjernen, noes om kan forklare hvorfor eksponering for annenhåndsrøyk øker følsomheten for nikotin-avhengighet. Flere undersøkelser har vist at også bruk av e-sigaretter fører til eksponering for nikotin av personer i nærheten (Schripp et al., 2012; Ballbe et al., 2014; Czogala et al., 2014). Konsentrasjonene av kotinin hos en person utsatt for passiv eksponering for aerosoler fra e-sigaretter er omtrent tilsvarende som hos en person som er utsatt for passiv røyking fra vanlige sigaretter (Flouris et al., 2013; Ballbe et al., 2014). Det betyr at passiv inhalasjon av aerosol fra e-sigaretter vil kunne virke på hjerte- og karsystemet, kunne ha sentralstimulerende effekter og bidra til nikotinavhengighet.

Flere studier har målt konsentrasjonen av partikler og andre stoffer i inneluft ved bruk av e-sigaretter. Antallet partikler/cm^3 var 10 ganger eller mer høyere når det ble brukt e-sigaretter, sammenlignet med inneluft der e-sigaretter ikke ble brukt. Ved sammenligning av e-sigaretter med og uten nikotin var nivåene av partikler lavere fra e-sigaretter med nikotin enn fra dem uten. Målingene viste også en vesentlig økt masse av partikler i luften i samme størrelse som forbrenningspartikler. Samtidig synes antall partikler som blir dannet ved bruk av e-sigaretter å ligge en størrelsesorden lavere enn det som registreres ved passiv røyking av vanlige sigaretter, selv om nikotinkonsentrasjonene ser ut til å være relativt like.

Konsentrasjonene av kreftfremkallende tobakksspesifikke nitrosaminer og andre potensielt kreftfremkallende stoffer i aerosol fra e-sigaretter er svært lave. Dette betyr at en eventuell kreftrisiko ved eksponering av ikke-brukere (annenhåndseksponering) for e-sigaretter må anses som neglisjerbar. Mindre er kjent om eventuell tredjehånds-eksponering for kreftfremkallende stoffer ved e-sigarettbruk. Det er vist at ved røyking kan nikotin avsettes på overflater og påvises i uker og måneder. Dette er kjent som tredjehåndsrøyking i forbindelse med tobakksrøyking, og man kan senere eksponeres via inhalasjon eller via hudeksponering. Sannsynligvis vil nikotin fra e-sigarettbruk avsettes på samme måte. Nikotin avsatt på overflater innendørs kan reagere med salpetersyrling i omgivelsesluften og danne tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) (Sleiman et al., 2010). Det er vanskelig å anslå totalmengden av kreftfremkallende stoffer man vil kunne innånde i form av tredjehåndeksponering etter bruk av e-sigaretter og derved om dette utgjør en helsefare. Selv om en grad av eksponering ikke kan utelukkes i innemiljøer der e-sigaretter brukes, er det ikke grunnlag for å tallfeste en eventuell kreftrisiko knyttet til denne eksponeringen. De kreftfremkallende stoffene som kan dannes i innemiljøer med utgangspunkt i nikotin er selvsagt uønskede, men sannsynligvis er eventuell helserisiko ved eksponering for tredjehåndeksponering for e-sigarettkomponenter svært liten.

Barn kan være utsatt for forgiftningsfare om de kommer over nikotinampuller; smakstilsettinger kan øke lysten på å smake, mens nikotininnholdet kan medføre forgiftningsrisiko.

9. Forskningsbehov

En gjennomgang av tilgjengelig vitenskapelig litteratur viser tydelig at kunnskapen om både akutte effekter og langtidseffekter av e-sigarettbruk på individ- og befolkningsnivå er mangelfull. Den eksisterende kunnskapen svekkes også på grunn av den betydelige variasjonen i typer av e-sigaretter, e-sigarettvæsker og brukervaner. F.eks. har de få studiene som har sett på toksiske stoffer i e-sigarettvæske og aerosol, og effekter på brukere, involvert et svært begrenset antall typer e-sigaretter og e-sigarettvæsker. Detaljerte analyser av bruksmønstre er fraværende.

Det er stort behov for å undersøke mulige helseeffekter ved den totaleksponeringen som en utsettes for ved e-sigarettbruk. I videre studier av mulige helseskader ved bruk av e-sigaretter er det viktig å bekrefte/avkrefte de vurderinger som er basert på risikokarakterisering for enkelt komponenter som inngår i aerosoler fra disse sigarettene. Dyreeksperimentelle studier bør foretas, og potensielle effekter av e-sigarettbruk bør videre følges i kliniske studier og befolkningsstudier. Spesielt viktig er det å se på effekter av langsiktig bruk av e-sigaretter, og hvilke effekter som slik bruk vil få med hensyn til kreftutvikling, hjerte- og karsystemet, lungefunksjonsutvikling, reproduktiv helse og på nervesystemet (inkludert avhengighet). Etter vår mening bør en ut ifra et forebyggende perspektiv basere risikovurderingen først og fremst på dyreeksperimentelle og kliniske studier, og ikke avvente langvarige befolkningsstudier.

I forlengelse av dyreeksperimentelle studier, bør flere kliniske studier foretas, og da med e-sigaretter som er representative for dem som er i bruk. De få publiserte kliniske studiene som er gjort til nå har brukt e-sigaretttyper som sannsynligvis ikke gir nikotindoser som er sammenlignbare med det man får fra vanlige sigaretter. Det finnes heller ingen eksisterende studier som ser på hva inhalasjon av aerosoler fra e-sigarett et stort antall ganger per dag over en periode på flere år har å si for helsen.

Ulike typer e-sigaretter og ulikt bruk bør studeres. Selv om forskjellige e-sigaretter kan ha felles virkningsmekanismer, er det store variasjoner i typer. Ulikt bruk vil dessuten modifisere produktet på en slik måte at det gir forskjeller i frigjøring/aerosoldannelse av nikotin (og andre komponenter) med derpå følgende forskjeller i potensiell helserisiko. Mer forskning bør rettes mot å forbedre forståelsen av grunnleggende design og bruk av e-sigaretter. I tillegg bør det utvikles standardiserte testprotokoller, slik at man kan gjøre produktsammenligninger. Det er videre viktig å belyse om økt bruk av e-sigaretter kan komme til å virke på forbruksmønsteret av vanlige sigaretter. I den forbindelse er det viktig å være klar over det helsefremmende aspektet knyttet til det eksisterende forbudet mot røyking i offentlige lokaler og utesteder. Reduksjon av synlig røyking i vårt samfunn vil kunne medvirke til å redusere nyrekruttering av røykere. Utstrakt bruk av e-sigaretter der røyking i dag ikke er tillatt, vil kunne snu dagens trend på dette området.

10. Referanser

Adkison S.E., O'Connor R.J., Bansal-Travers M., Hyland A., Borland R., Yong H.H. Electronic nicotine delivery systems: International tobacco control four-country survey. American Journal of Preventive Medicine. 2013;44(3):207–215.

Anderson, R.C. et al., Toxicological Studies On Synthetic Glycerin, J. of the Am. Pharm. Ass. 39, 583-585, 1950 (30).

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ (1982). Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies. Toxicology 23: 293-307.

Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ (1986). Effects of variable versus fixed exposure levels on the toxicity of acetaldehyde in rats. J Appl. Toxicol. 6: 331-336.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). ADDENDUM for PROPYLENE GLYCOL Supplement to the 1997 Toxicological Profile for Propylene Glycol. December 2008

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Propylene Glycol.September 1997. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp189.pdf.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) Toxicological profile for acrolein. Public Health Service. August 2007. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124-c3.pdf

Aydos, K., Guven, M. C., Can, B., & Ergun, A. (2001). Nicotine toxicity to the ultrastructure of the testis in rats. *BJU International, 88*(6), 622-626.

Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH, Talbot P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. Reprod Toxicol. 2012 Dec;34(4):529-37. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.08.001. Epub 2012 Aug 20.

Balbo, S., Upadhyaya, P., Villalta, P. W., Qian, X., & Kassie, F. (2013). DNA adducts in aldehyde dehydrogenase-positive lung stem cells of A/J mice treated with the tobacco specific lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). *Chemical Research in Toxicology, 26*(4), 511-513. doi: 10.1021/tx400054s.

Ballbe et al. (2014) Cigarettes vs. e-cigarettes: Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. Environ Res., 25;135C:76-80. doi: 10.1016/j.envres.2014.09.005. [Epub ahead of print]

Barnes, D. E., & Bero, L. A. (1998). Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA, 279*(19), 1566-1570.

Bein K, Leikauf GD. Acrolein - a pulmonary hazard. Mol Nutr Food Res. 2011 Sep;55(9):1342-60. doi: 10.1002/mnfr.201100279. Review.

Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Jacob, P., 3rd. (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of Experimental Pharmacology*(192), 29-60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2

Bertholon JF, Becquemin MH, Annesi-Maesano I, Dautzenberg B. Electronic Cigarettes: A Short Review. Respiration 2013. DOI: 10.1159/000353253.

Biswal S, Maxwell T, Rangasamy T, Kehrer JP.Modulation of benzo[a]pyrene-induced p53 DNA activity by acrolein. Carcinogenesis. 2003 Aug;24(8):1401-6. Epub 2003 Apr 24.

Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Khan A, Kozman D, Costello MR, Vellios EE, Archie MM, Bascom R, Mukhin AG. Effect of secondhand smoke on occupancy of nicotinic acetylcholine receptors in brain. Arch Gen Psychiatry. 2011 Sep;68(9):953-60. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.51. Epub 2011 May 2.

Burstyn I. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. BMC Public Health 2014, 14:18 doi:10.1186/1471-2458-14-18

California Environmental Protection Agency. 1993. Acetaldehyde as a Toxic Air Contaminant. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Sacramento, CA. Available from www.oehha.ca.gov/air/toxic_contaminants/pdf1/Acetaldehyde.pdf.

Cancer Registry of Norway. (2014). Cancer in Norway 2012 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. http://www.kreftregisteret.no/no/Generelt/Publikasjoner/Cancer-in-Norway/Cancer-in-Norway-2012/

Cantrell FL Adverse effects of e-cigarette exposures. J Community Health. 2014 Jun;39(3):614-6. doi: 10.1007/s10900-013-9807-5.

Carlens, C., Hergens, M. P., Grunewald, J., Ekbom, A., Eklund, A., Hoglund, C. O., & Askling, J. (2010). Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 181*(11), 1217-1222. doi: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200909-1338OC

Casanova, M., Morgan, K.T., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Popp, J.A. & Heck, H.d'A. (1991). Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. Fundam. appl. Toxicol., 17,409-428

Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, de Blay F. 2006. Inhaled formaldehyde exposure: effects on bronchial response to mite allergens in sensitized asthma patients. Allergy 61, 1344-1350.

CDC. http://www.cdc.gov/niosh/idlh/107028.html

Cervellati F, Muresan XM, Sticozzi C, Gambari R, Montagner G, Forman HJ, Torricelli C, Maioli E, Valacchi G. Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. Toxicol In Vitro. 2014 Aug;28(5):999-1005. doi: 10.1016/j.tiv.2014.04.012. Epub 2014 May 5.

Chapman SLC and Wu LT. E-cigarette prevalence and correlates of use among adolescents versus adults: A review and comparison. Journal of Psychiatric Research, 54C (2014), pp. 43–54.

Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. Tob Control 2014;23:ii11-ii17 doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051482

Clark, C. R., et al., Toxicological Assessment of Heat Transfer Fluids Proposed for Use in Solar Energy Applications, Toxicol. Appl. Pharmacol., 51, 529-535, 1979 (87).

Costa DL og Amdur MO. Air pollution. I: Klaasen CD. Casarett and Doull´s Toxicology. The Basic Science of Poisons. Fifth edition. McGraw-Hill, New York 1996, s. 857-880.

Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A, 2014. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. Nicotine Tob. Res. 16 (6), 655–662.

Dassonville C, Demattei C, Laurent AM, Le Moullec Y, Seta N, Momas I. Assessment and predictor determination of indoor aldehyde levels in Paris newborn babies' homes. Indoor Air 2009;19:314–23.

Davis, R., Rizwani, W., Banerjee, S., Kovacs, M., Haura, E., Coppola, D., & Chellappan, S. (2009). Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *PloS One, 4*(10), e7524. doi: 10.1371/journal.pone.0007524

Digard, H., Proctor, C., Kulasekaran, A., Malmqvist, U., & Richter, A. (2013 b). Determination of nicotine absorption from multiple tobacco products and nicotine gum. *Nicotine & Tobacco Research, 15*(1), 255-261. doi: http://dx.doi.org/10.1093/ntr/nts123

Durmowicz EL.The impact of electronic cigarettes on the paediatric population. Tob Control 2014;23:ii41-ii46 doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051468

Dutra LM and Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among US adolescents: A cross-sectional study. JAMA Pediatrics (2014, March 06) http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.5488 (Published online)

EPA (Environmental Protection Agency) Reregistration eligibility for Propylene Glycol and Dipropylene Glycol. List C, Case 3126. 2006.

EPA. Acetaldehyde. http://www.epa.gov/iris/subst/0290.htm

EPA. Acetaldehyde. Revised 2000. http://www.epa.gov/airtoxics/hlthef/acetalde.html

EPA. Integrated Risk Information System. Propylene Glycol. http://www.epa.gov/iris/subst/0543.htm

Farsalinos KE, Romagna G, Allifranchini E, Ripamonti E, Bocchietto E, Todeschi S, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. Int J Environ Res Public Health. 2013 Oct 16;10(10):5146-62. doi: 10.3390/ijerph10105146

Farsalinos KE and Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. Ther Adv Drug Saf. 2014 Apr; 5(2): 67–86.

Feng Z, Hu W, Hu Y, Tang MS. Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Oct 17;103(42):15404-9. Epub 2006 Oct 9.

Feron VJ, Til HP, de Vrijer F, Woutersen RA, Cassee FR, van Bladeren PJ. Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. Mutat Res. 1991 Mar-Apr;259(3-4):363-85. Review.

Flouris A., Poulianiti K., Chorti M., Jamurtas A., Kouretas D., Owolabi E., et al. . (2012) Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on complete blood count. Food Chem Toxicol 50: 3600–3603

Flouris A., Chorti M., Poulianiti K., Jamurtas A., Kostikas K., Tzatzarakis M., et al. . (2013) Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. Inhal Toxicol 25: 91–101

Folkehelsinstituttet. Anbefalte faglige normer for inneklima. Revisjon av kunnskapsgrunnlag og normer. Rapport 2015:1. http://www.fhi.no/dokumenter/468437f8f0.pdf

Folkehelseinstituttet. Helserisiko ved bruk av snus. 2014. http://www.fhi.no/dokumenter/35f7c1d9e4.pdf

Folkehelseinstituttet. Luftkvalitetskriterier. Virkninger av luftforurensning på helse. Rapport 2013:9. http://www.fhi.no/dokumenter/5f190bc3fa.pdf

Fowles JR, Banton MI and Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. April 2013, Vol. 43, No. 4 , Pages 363-390 (doi:10.3109/10408444.2013.792328).

Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. Environ. Pollut., 184 (2014), pp. 523–529.

Garcia GJ, Schroeter JD, Segal RA, Stanek J, Foureman GL, Kimbell JS. 2009. Dosimetry of nasal uptake of watersoluble and reactive gases: a first study of interhuman variability. Inhal. Toxicol. 21(7):607-18.

Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ (1999) Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposures in homes. Allergy 54:330–337.

Goniewicz ML, Havel CM, Peng MW, Jacob P. 3rd, Dempsey D, Yu L, Zielinska-Danch W, Koszowski B, Czogala J, Sobczak A & Benowitz NL. (2009). Elimination kinetics of the

tobacco-specific biomarker and lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 18*(12), 3421-3425. doi: 10.1158/1055-9965.epi-09-0874.

Goniewicz ML, et al. (2013) Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tobacco Control 23(2):133-9.

Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. Addiction, 109 (3) (2014), pp. 500–507

Grana R, Benowitz N and Glantz SA. E-Cigarettes. A Scientific Review. Circulation. 2014;129:1972-1986.

Czogala J., Goniewicz M., Fidelus B., Zielinska-Danch W., Travers M., Sobczak A. (2013) Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. Nicotine Tob Res. 2014 Jun;16(6):655-62. doi: 10.1093/ntr/ntt203. Epub 2013 Dec 11.

Gowadia N and Dunn-Rankin D. A transport model for nicotine in the tracheobronchial and pulmonary region of the lung. Inhalation Toxicology, 2010; 22(1): 42–48

Hafstrom, O., Milerad, J., & Sundell, H. W. (2002 a). Prenatal nicotine exposure blunts the cardiorespiratory response to hypoxia in lambs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166*(12 Pt 1), 1544-1549. doi: 10.1164/rccm.200204-289OC

Hafstrom, O., Milerad, J., & Sundell, H. W. (2002 b). Altered breathing pattern after prenatal nicotine exposure in the young lamb. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 166*(1), 92-97. doi: 10.1164/rccm.2107082

Hao, J., Simard, A. R., Turner, G. H., Wu, J., Whiteaker, P., Lukas, R. J., & Shi, F. D. (2011). Attenuation of CNS inflammatory responses by nicotine involves alpha7 and non-alpha7 nicotinic receptors. *Experimental Neurology, 227*(1), 110-119. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.09.020

Harada, A., Jogie-Brahim, S., & Oh, Y. (2013). Tobacco specific carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone suppresses a newly identified anti-tumor IGFBP-3/IGFBP-3R system in lung cancer cells. *Lung Cancer, 80*(3), 270-277. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.02.016

Health New Zealand. Safety Report on the Ruyan® e-cigarette Cartridge and Inhaled Aerosol. Murray Laugesen. Health New Zealand Ltd. Christchurch, New Zealand.www.healthnz.co.nz. 30 October 2008.

Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. Carcinogenesis. 1988;9(6):875–84.

Hecht, S. S. (1999). DNA adduct formation from tobacco-specific N-nitrosamines. *Mutation Research, 424*(1-2), 127-142.

Hecht, S. S., Carmella, S. G., Murphy, S. E., Riley, W. T., Le, C., Luo, X., Mooney, M., & Hatsukami, D. K. (2007). Similar exposure to a tobacco-specific carcinogen in smokeless tobacco users and cigarette smokers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 16*(8), 1567-1572. doi: 10.1158/1055-9965.epi-07-0227

Heck, H.d'A., Casanova, M., Steinhagen, W.H., Everitt, J.I., Morgan, K.T. & Popp, J.A. (1989) Formaldehyde toxicity: DNA-protein cross-linking studies in rats and nonhuman primates. ln: Feron, V.J. & Bosland, M.C., eds, *Nasal Carcinogenesis in Rodents: Relevance to Human Risk*, Wageningen, Pudoc, pp. 159-164

Hedstrom, A. K., Hillert, J., Olsson, T., & Alfredsson, L. (2013). Nicotine might have a protective effect in the etiology of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, 19*(8), 1009-1013. doi: http://dx.doi.org/10.1177/1352458512471879

Hellovist, L., Bostrom, A., Lingstrom, P., Hugoson, A., Rolandsson, M., & Birkhed, D. (2012). Effect of nicotine-free and nicotine- Containing snus on plaque pH in vivo. *Swedish Dental Journal, 36*(4), 187-194.

Hine C. Comparative toxicity of synthetic and natural glycerin, Arch Ind Hyg Occup Med 7:282-291, 1953 (47).

Hua M, Alfi M, Talbot P. Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. J. Med. Internet Res., 15 (4) (2013), p. e59

Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. Arch. Toxicol., 88 (7) (2014), pp. 1295–1308

IARC. (1985). IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Vol. 37. Tobacco Habits Other than Smoking; Betel-Quid and Areca-Nut Chewing; and Some Related Nitrosamines. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol1-42/mono37.pdf

IARC (1995). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 63. Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol63/index.php

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71 (1999). Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide.

IARC (2006). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 88. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/mono88-6D.pdf.

IARC. (2007). IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 89. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines/Retrieved from http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol89/mono89.pdf

IARC. (2012). *IARC (International Agency for Research on Cancer) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Vol. 100E. *Smokeless Tobacco* Retrieved from http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-8.pdf

Inayama Y., et al. Effects of Glycerol on 4-Nitroquinoline 1-oxide induced Pulmonary Tumorigenesis in ddY Mice, Jpn J Cancer Res, 77:103-105, 1986 (114)

Ingebrethsen BJ, Cole SK, Alderman SL. Electronic cigarette aerosol particle size distribution measurements. Inhal Toxicol 2012;24:976–84

Jaakkola, J.J., Parise, H., Kislitsin, V., Lebedeva, N.I. and Spengler, J.D. (2004) Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home, Am. J. Public Health, 94, 560–562.

Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols (letter to the editor). N Engl J Med 2015;372:392-4.

Jung WW, Kim EM, Lee EH, Yun HJ, Ju HR, Jeong MJ, Hwang KW, Sul D, Kang HS. 2007. Formaldehyde exposure induces airway inflammation by increasing eosinophil infiltrations through the regulation of reactive oxygen species production. Environ. Toxicol. Pharmacol. 24(2):174-82.

Kandel, E. R., & Kandel, D. B. (2014). Shattuck Lecture. A molecular basis for nicotine as a gateway drug. *New England Journal of Medicine, 371*(10), 932-943. doi: 10.1056/NEJMsa1405092

Kita T, Fujimura M, Myou S, Ishiura Y, Abo M, Katayama N, Nishitsuji M, Yoshimi Y, Nomura S, Oribe Y, Nakao S. 2003. Potentiation of allergic bronchoconstriction by repeated exposure to formaldehyde in guinea-pigs in vivo. Clin. Exp. Allergy 33(12):1747-53.

Kosmider L, Sobczak A, Fik, M, et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: Effects of nicotine solvent and battery output voltage. Nicotine Tob Res 2014;16(10):1319-26.

Kim H., Shin H. (2013) Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A 1291: 48–55 [PubMed]

Levin, E. D., Lawrence, S., Petro, A., Horton, K., Seidler, F. J., & Slotkin, T. A. (2006). Increased nicotine self-administration following prenatal exposure in female rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 85*(3), 669-674. doi: 10.1016/j.pbb.2006.11.006

Levine, A., Huang, Y., Drisaldi, B., Griffin, E. A., Jr., Pollak, D. D., Xu, S., Yin, D., Schaffran, C., Kandel, D. B., & Kandel, E. R. (2011). Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Science Translational Medicine, 3*(107), 107ra109. doi: 10.1126/scitranslmed.3003062

Li, P., Zhang, J., Sun, S. H., Xie, J. P., & Zong, Y. L. (2013). A novel model mouth system for evaluation of In Vitro release of nicotine from moist snuff. *Chemistry Central Journal, 7*(1), 176. doi: http://dx.doi.org/10.1186/1752-153X-7-176

Lin, E.C.C., Glycerol utilization and its regulation in mammals, Ann. Rev. Biochem. 46: 765-95, 1977 (52)

Lin, R. K., Hsieh, Y. S., Lin, P., Hsu, H. S., Chen, C. Y., Tang, Y. A., Lee, C. F., & Wang, Y. C. (2010). The tobacco-specific carcinogen NNK induces DNA methyltransferase 1 accumulation and tumor suppressor gene hypermethylation in mice and lung cancer patients. *Journal of Clinical Investigation, 120*(2), 521-532. doi: 10.1172/jci40706

Liteplo RG and Meek ME. "Inhaled formaldehyde: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis". J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2003. 6(1): p. 85-114.

Logue JM, McKone TE, Sherman MH, Singer BC. Hazard assessment of chemical air contaminants measured in residences. Indoor Air. 2011 Apr;21(2):92-109. doi: 10.1111/j.1600-0668.2010.00683.x.

Marini S, Buonanno G, Stabile L, Ficco G. Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide. Toxicol. Appl. Pharmacol., 278 (1) (2014), pp. 9–15

McAuley, T.R., Hopke, P.K., Zhao, J., Babaian, S., 2012. Comparison of the effects of ecigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. Inhal. Toxicol. 24 (12),850–857.

McGwin Jr. G, Lienert J, Kennedy Jr. JI. 2010. Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. Environ. Health Perspect. 118, 313-317.

McNeill, A., Bedi, R., Islam, S., Alkhatib, M. N., & West, R. (2006). Levels of toxins in oral tobacco products in the UK. *Tobacco Control, 15*(1), 64-67. doi: 10.1136/tc.2005.013011

Mendell MJ. 2007. Indoor residential chemical emissions as risk factors for respiratory and allergic effects in children: a review. Indoor Air 17, 259-277.

Mennecier, G., Torres, L. N., Cogliati, B., Sanches, D. S., Mori, C. M., Latorre, A. O., Chaible, L. M., Mackowiak, II, Nagamine, M. K., Da Silva, T. C., Fukumasu, H., & Dagli, M. L. (2014). Chronic exposure of lung alveolar epithelial type II cells to tobacco-specific carcinogen NNK results in malignant transformation: a new in vitro lung carcinogenesis model. *Molecular Carcinogenesis, 53*(5), 392-402. doi: 10.1002/mc.21987

Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, Starr TB, Gibson JE & Morgan KT. (1996) Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. Cancer Res., 56, 1012–1022.

Morris, J.B. (1997) Uptake of inspired acetaldehyde and aldehyde dehydrogenase levels in the upper respiratory tracts of the mouse, rat, hamster and guinea pig. Fundam Appl Toxicol 35(1):91-100.

Nagahara N., Modification by Glycerol of the Initial process of Pulmonary Tumorigenesis Induced by 4-Nitroquinoline 1-Oxide in Mice, Yokohama Med Bull, 38(5-6): 141-150 (112), 1987.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. (2005). Virkninger av snusbruk -Rapport Nr 6 – 2005 file:///C:/Users/eloe/Downloads/Rapport_0506_snus%20(2).pdf

New Zealand Health Technology Assessment; Broadstock, M. (2007). Systematic review of the health effects of modified smokeless tobacco products. Report 2007; 10(1). . http://www.otago.ac.nz/christchurch/otago014030.pdf

Nielsen, G.D., et al., "Do indoor chemicals promote development of airway allergy?" Indoor Air, 2007. 17(3): p. 226-255.

Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. Arch Toxicol. 2013 Jan;87(1):73-98. doi: 10.1007/s00204-012-0975-3. Epub 2012 Nov 21. Review.

Nizri, E., Irony-Tur-Sinai, M., Lory, O., Orr-Urtreger, A., Lavi, E., & Brenner, T. (2009). Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *Journal of Immunology, 183*(10), 6681-6688. doi: 10.4049/jimmunol.0902212

OECD, SIDS. 1,2--DIHYDROXYPROPANE. UNEP Publications 2001. http://www.inchem.org/documents/sids/sids/57-55-6.pdf

OECD, SIDS. Glycerol. UNEP Publications, 2002. http://www.inchem.org/documents/sids/sids/56815.pdf

OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment No. 166. SIDS. ENV/JM/MONO(2012)4/PART2. 2012.

Office Francais de Prevention du Tabagisme, 2013.

Ohta K., Uchiyama S, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Determination of carbonyl compounds generated from the electronic cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine. Bunseki Kagaku 2011, 60, 791–797.

Overton JH, Kimbell JS, Miller FJ. 2001. Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: the human respiratory tract. Toxicol. Sci. 64(1):122-34.

Peleg O, Bar-Oz B, et al. (1998). "Coma in a premature infant associated with the transdermal absorption of propylene glycol." Acta Paediatrica 87 (11): 1195-6.

Pellegrino R., Tinghino B., Mangiaracina G., Marani A., Vitali M., Protano C., et al. . (2012) Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). Ann Ig 24: 279–288

Persoz C, Leleu C, Achard S, Fasseu M, Menotti J, Meneceur P, Momas I, Derouin F, Seta N. 2011. Sequential air-liquid exposure of human respiratory cells to chemical and biological pollutants. Toxicol. Lett. 207(1):53-9.

Prieto L, Sánchez-Toril F, Gutiérrez V, Marín MJ. Airway responsiveness to inhaled acetaldehyde in subjects with allergic rhinitis: relationship to methacholine responsiveness. Respiration. 2002;69(2):129-35

Qiao Y, Li B, Yang G, Yao H, Yang J, Liu D, Yan Y, Sigsgaard T, Yang X. 2009. Irritant and adjuvant effects of gaseous formaldehyde on the ovalbumin-induced hyperresponsiveness and inflammation in a rat model. Inhal. Toxicol. 21(14):1200-7.

Renne R., 2-week and 13-week inhalation studies of aerosolized glycerol in rats, Inhal. Toxicol. 4:95-111, 1992 (7).

Richter, E., Engl, J., Friesenegger, S., & Tricker, A. R. (2009). Biotransformation of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in lung tissue from mouse, rat, hamster, and man. *Chemical Research in Toxicology, 22*(6), 1008-1017. doi: 10.1021/tx800461d.

Robertson OH, Loosli CG, Puck TT. 1947. Test for chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration. J Pharmacol Exper Therap 91:52-76.

Roda C, Kousignian I, Guihenneuc-Jouyaux C, Dassonville C, Nicolis I, Just J, Momas I. 2011. Formaldehyde exposure and lower respiratory infections in infants: findings from the PARIS Cohort study. Environ. Health Perspect. 119(11):1653-8.

Romagna G, Allifranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. Inhal Toxicol. 2013 May;25(6):354-61. doi: 10.3109/08958378.2013.793439.

Rosas-Ballina, M., & Tracey, K. J. (2009). Cholinergic control of inflammation. *Journal of Internal Medicine, 265*(6), 663-679. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02098.x

Ruprecht AA, De MC, Pozzi P, et al. Comparison between particulate matter and ultrafine particle emission by electronic and normal cigarettes in real-life conditions. Tumori, 100 (1) (2014), pp. e24–e27.

Rumchev, K.B., Spickett, J.T., Bulsara, M.K., Phillips, M.R. and Stick, S.M. (2002) Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children, Eur. Respir. J., 20, 403–408.

SCENIHR. (2008). Scientific opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco Products. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_013.pdf

Saffari A, Daher N, Ruprecht A, De Marco C, Pozzi P, Boffi R, Hamad SH, Shafer MM, Schauer JJ, Westerdahle D and Sioutas C. Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: comparison of emission rates and secondhand exposure. Environ. Sci.: Processes Impacts, 2014,16, 2259-2267.

Schacter FN, Witek TJ Jr, Tosun T, Leaderer BP and Beck GJ. (1986). A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. Arch. Environ. Health. 41(4): 229-239.

Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? Indoor Air, 23 (1) (2013), pp. 25–31

Schober W., Szendrei K., Matzen W., Osiander-Fuchs H., Heitmann D., Schettgen T., et al. (2014) Use of electronic cigarettes (e-cigarettes)impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. Int. J. Hyg. Environ. Health 217 (6), 628–637.

Sekhon, H. S., Jia, Y., Raab, R., Kuryatov, A., Pankow, J. F., Whitsett, J. A., Lindstrom, J., & Spindel, E. R. (1999). Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *Journal of Clinical Investigation, 103*(5), 637-647. doi: 10.1172/jci5232

Sekhon, H. S., Keller, J. A., Benowitz, N. L., & Spindel, E. R. (2001). Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn rhesus monkeys. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 164*(6), 989-994. doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2011097

Sekhon, H. S., Keller, J. A., Proskocil, B. J., Martin, E. L., & Spindel, E. R. (2002). Maternal nicotine exposure upregulates collagen gene expression in fetal monkey lung. Association with alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 26*(1), 31-41. doi: 10.1165/ajrcmb.26.1.4170

Shi, F. D., Piao, W. H., Kuo, Y. P., Campagnolo, D. I., Vollmer, T. L., & Lukas, R. J. (2009). Nicotinic attenuation of central nervous system inflammation and autoimmunity. *Journal of Immunology, 182*(3), 1730-1739.

SIRUS rapport 1/2015. Karl Erik Lund og Tord Finne Vedøy (red.). Hvilken betydning har elektroniske sigaretter?–for røykeslutt, som inngangsport til røyking blant unge, for renormalisering av tobakksrøyking i samfunnet og som muliginntaksmetode for narkotika.

Sleiman M, Gundel LA, Pankow JF, Jacob P, III, Singer BC, Destaillats H. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. Proc Natl Acad Sci USA. 2010b;107:6576–6581. [PMC free article] [PubMed]

Stanfill, S. B., Connolly, G. N., Zhang, L., Jia, L. T., Henningfield, J. E., Richter, P., Lawler, T. S., Ayo-Yusuf, O. A., Ashley, D. L., & Watson, C. H. (2011). Global surveillance of oral tobacco

products: total nicotine, unionised nicotine and tobacco-specific N-nitrosamines. *Tobacco Control, 20*(3), e2. doi: 10.1136/tc.2010.037465

Statens folkhälsoinstitut. (2005). Hälsorisker med svenskt snus -Rapport A nr 2005:15. http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/12261/a200515snusrapport0512yy.pdf

Stepanov I, Jensen J, Hatsukami D, Hecht SS. Tobacco-specific nitrosamines in new tobacco products. Nicotine & Tobacco Research Volume 8, Number 2 (April 2006) 309–313

Stepanov, I., Jensen, J., Hatsukami, D., & Hecht, S. S. (2008 a). New and traditional smokeless tobacco: comparison of toxicant and carcinogen levels. Nicotine & Tobacco Research, 10(12), 1773-1782. doi: 10.1080/14622200802443544

Stepanov, I., Carmella, S. G., Han, S., Pinto, A., Strasser, A. A., Lerman, C., & Hecht, S. S. (2009). Evidence for endogenous formation of N'-nitrosonornicotine in some long-term nicotine patch users. *Nicotine & Tobacco Research, 11*(1), 99-105. doi: 10.1093/ntr/ntn004

Suber RL, Deskin R, Nikiforov I, et al. 1989. Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. Food Chem Toxicol 27(9):573-584.

Sundstrom, D., Waldenborg, M., Magnuson, A., & Emilsson, K. (2013). Chronic nicotine effects on left ventricular function in healthy middle-aged people: an echocardiographic study. *Clinical Physiology and Functional Imaging, 33*(4), 317-324. doi: http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12031

Tourtellotte, M.D. et al., Cerebral dehydration action of glycerol, Clinical Pharmacology and Therapeutics 13(2): 159-171, 1970 (68)

Tracey, K. J. (2009). Reflex control of immunity. *Nature Reviews: Immunology, 9*(6), 418-428. doi: 10.1038/nri2566

Uchiyama, S.; Ohta, K.; Inaba, Y.; Kunugita, N. Determination of carbonyl compounds generate from the e-cigarette using couples silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography. Anal. Sci. 2013, 29, 1219–1222.

U.S. Department of Health and Human Services. (2014). The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf

U.S. EPA (U.S. Environmental Protection Agency), Integrated risk information system. http://www.epa.gov/iris/. 2005.

Zhang, S., Wang, M., Villalta, P. W., Lindgren, B. R., Upadhyaya, P., Lao, Y., & Hecht, S. S. (2009). Analysis of pyridyloxobutyl and pyridylhydroxybutyl DNA adducts in extrahepatic tissues of F344 rats treated chronically with 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone and enantiomers of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. *Chemical Research in Toxicology, 22*(5), 926-936. doi: 10.1021/tx900015d

Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. Nicotine Tob. Res., 15 (2) (2013), pp. 501–508

Zhao, L., Balbo, S., Wang, M., Upadhyaya, P., Khariwala, S. S., Villalta, P. W., & Hecht, S. S. (2013). Quantitation of pyridyloxobutyl-DNA adducts in tissues of rats treated chronically with (R)- or (S)-N'-nitrosonornicotine (NNN) in a carcinogenicity study. *Chemical Research in Toxicology, 26*(10), 1526-1535. doi: 10.1021/tx400235x.

van Gemert LJ. Compilations of odour threshold values in air, water and other media. Zeist, Boelens Aroma Chemical Information Service, 2003.

Vardavas C., Anagnostopoulos N., Kougias M., Evangelopoulou V., Connolly G., Behrakis P. (2012) Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. Chest 141: 1400–1406

Varilyak I., Kozachuk S., On mutagenic reaction of various spirits under experiment, Tsitol. Genet, 19:436-442, 1985.

Venable, J.R. et al. J. of Occup. Med. 22(2):87-91, 1980.

Wegener H., Über die Fortpflanzungsfähigkeit der Ratte nach Einwirkung von Diäthylenglykol, Arch exper Path u Pharmakol, 220:414-417, 1953

Weil, C. S., Scala, R. A., Study of Intra- and Interlaboratory Variability in the Results of Rabbit Eye and Skin Irritation Tests, Toxicol. Appl. Pharmacol., 19, 276-360, 1971 (101).

WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. 2010. ISBN 978 92 890 0213 4.

Wieslander G., Norbäck D., Lindgren T. (2001) Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. Occup Environ Med 58: 649–655.

Williams, M., Villarreal, A., Bozhilov, K., Lin, S., Talbot, P., 2013. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. PLoS One 8 (3), e57987.

Witek TJ Jr, Schachter EN, Tosun T, Beck GJ and Leaderer BP. (1987) An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics; lung function, symptoms and airway reactivity. Arch Environ Health. 42(4); 230-7.

Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. PLoS One. 2013;8:e57987.

Wolkoff P and Nielsen GD. 2010. Non-cancer effects of formaldehyde and relevance for setting an indoor air guideline. Environmental International 36, 788-799.

Wolkoff P, Clausen PA, Larsen ST, Hammer M, Nielsen GD (2012) Airway effects of repeated exposures to ozone-initiated limonene oxidation products as model of indoor air mixtures. Toxicol Lett 209:166–172.

Wolkoff P, Clausen PA, Larsen ST, Hammer M, Nielsen GD (2012) Airway effects of repeated exposures to ozone-initiated limonene oxidation prod.

Zhu S-H, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, Lee M. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. Tob Control 2014;23:iii3–iii9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051670.

Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. (2014) Electronic Cigarette Liquid Increases Inflammation and Virus Infection in Primary Human Airway Epithelial Cells. PLoS ONE 9(9): e108342. doi:10.1371/journal.pone.0108342.

Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer A and Feron VJ (1986). Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. Toxicology 41(2): 213-231.

Vedlegg

Tabell 1a. Nikotin i refillvæske, ampuller, aerosoler og i annenhånds utslipp fra e-sigaretter

Litteratur	Matrix	Enhet	Nikotinnivå	Avvik fra merking*
Goniewicz et al	Refillvæske	mg	0±0.0 til 25±1.1	–75 til 28 %
	Ampulle	mg	0±0.0 til 19±0.5	–89 til 25 %
Etter et al	Refillvæske	mg/ml	N.D. til 29.0	–15 til 21 % †
Kirschner et al	Refillvæske	mg/ml	14.8±0.2 til 87.2±2.7	–50 til 40 % †
Cameron et al	Refillvæske	mg/ml	8.5±0.16 til 22.2±0.62	–66 til 42 % †
Pellegrino et al	Ampulle	% W/W	<0.001 til 0.25	N.A.
McAuley et al				
Cheah et al	Ampulle	mg/ampulle	0.00 til 15.3	–89 til 105 % †
Trehy et al	Refillvæske	mg/ml	0 til 25.6	–100 til 100 % †
	Ampulle	mg/ampulle	0 til 21.8	–100 til 100 % †
Cobb et al	Ampulle	mg/ampulle	3.23±0.5 til 4.07±0.54	–80 til –77 % †
Westenberger	Ampulle	mg/ampulle	0.00 til 6.76	N.A.
Westenberger	Refillvæske	µg/ml	N.D. til 25.6	N.A.

Tabell 1b. Nikotin i aerosoler og annenhånds utslipp fra e-sigaretter

Litteratur	Matrix	Enhet	Nikotinnivå	Avvik fra merking*
Goniewicz *et al*	Aerosol	mg/150 drag	0.3±0.2 til 8.7±1.0	N.A.
Pellegrino *et al*	Aerosol	mg/m^3	<0.01 til 6.21	N.A.
McAuley *et al*	Inneluft	ng/l	538 til 8770	N.A.
Trehy *et al*	Aerosol	µg/100 ml drag	0 til 43.2	N.A.
Cobb et al	Aerosol	µg/35 ml drag	0.3 for drag 11 til 50 to 1.0 for drag 1 til 10	N.A.
Westenberger	Aerosol	µg/100 ml drag	0.35 til 43.2	N.A.

Tabell 2. Aldehyder i refillvæske og aerosol fra e-sigaretter

Litteratur	Matrix	Enheter	Formaldehyd	Acetaldehyd	Akrolein	*o*-Metyl-benzaldehyd	Aceton
Goniewicz *et al.*	Aerosol	µg/150 drag	3.2±0.8 til 56.1±1.4	2.0±0.1 til 13.6±2.1	N.D. til 41.9±3.4	1.3±0.8 til 7.1±0.4	N.T.
Lim and Shin.	Refill-væske	mg/l	0.02 til 10.09	0.10 til 15.63	N.D.	N.T.	N.T.
Ohta *et al.*	Aerosol	mg/m^3	**260**	<LOQ	<LOQ	N.T.	N.T.
Uchiyama *et al.*	Aerosol	mg/m^3	8.3	11	9.3	N.T.	2.9
Laugesen.	Aerosol	ppm/38 ml drag	0.25	0.34	N.D. til 0.33	N.T.	0.16

<LOQ, below the limit of quantitation but above the limit of detection; N.D., not detected; N.T., not tested by the study.

Tabell 3. Tobakksspesifikke nitrosaminer i aerosoler, refillvæsker og ampuller for e-sigaretter

Litteratur	Matrix	Enheter	NNN	NNK	NAT	NAB
Goniewicz *et al*	Aerosol	µg/150 drag	N.D. til 4.3±2.4	N.D. til 28.3±13.2	N.T.	N.T.
Kim and Shin	Refill-væske	µg/l	0.34 til 60.08	0.22 to 9.84	0.09 til 62.19	0.11 til 11.11
Westenberger *et al*	Ampulle	mg/ampulle	N.D. til <LOQ	N.D. til <LOQ	N.D. til <LOQ	N.D. til <LOQ
Laugesen	Ampulle	ng/ampulle	BDL til 3.87	0.26 til 1.46	BDL til 2.16	N.Q. til 0.69

<LOQ, below the limit of quantitation but above the limit of detection; BDL, below detection limit; N.D., not detected; N.Q., not quantifiable; N.T., not tested by the study. NNN, N-nitrosonornicotine; NNK, 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone; NAT, N-nitrosoanatabine; NAB, N-nitrosoanabasine.

Tabell 4. Metaller i aerosoler, og ampuller for e-sigaretter

Litteratur	Enheter	Kadmium	Nikkel	Bly	Krom	Arsenikk
Goniewicz *et al*	µg/150 drags	N.D. til 0.22±0.16	0.11±0.05 til 0.29±0.08	0.03±0.03 til 0.57±0.28	N.T.	N.T.
Williams *et al*	µg/10 drag	N.T.	0.005	0.017	0.007	N.T.
Laugesen	µg/ampulle (cartridge)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D., not detected; N.T., not tested by the study.

Tabell 5. Tobakksalkaloider i aerosoler, refillvæsker og ampuller for e-sigaretter

Litteratur	Matrix	Enheter	Kotinin	Myosmine	Anatabin	Anabasin	β-Nicotyrin	Nornikotin
Etter *et al*	Refill-væske	% av nikotin	0.04 til 0.21	0.05 til 0.42	0.13 til 1.56	0.04 til 0.45	0.06	0.02 til 0.10
Trehy *et al*	Ampulle	mg/ampulle	N.D.	<LOQ til 0.08	N.D. til 0.82	N.D. til <LOQ	N.D. til <LOQ	N.T.
	Aerosol	mg/30×100 mL drag	N.D.	N.D.	N.D. til <LOQ	N.D.	N.D.	N.T.
Westenberger9	Ampulle	mg/ampulle	N.D. til <LOQ	N.D. til <LOQ	N.A.	N.D. til <LOQ	N.D. til <LOQ	N.A.
	Aerosol	µg/100 ml drag	N.D. til 0.4	N.T.	N.T.	N.T.	N.D. til D.	N.T.
Westenberger10	Refill-væske	µg/ml	N.D. til 178	36 til 71	18 til 57	N.D.	1 til 6	N.T.

<LOQ, below the limit of quantitation but above the limit of detection; D., detected; N.A., not available; N.D., not detected; N.T., not tested by the study.

Tabell 6. Polysykliske aromatiske hydrokarboner PAH) og cresol reported i aerosol fra en e-sigarettampulle

Litteratur		PAHs				
	Cresol	Antrasen	Fenantren	1-Metylfenantren	Pyren	Annet
Laugesen22	0.16 ppm/38 mL drag	7 ng/ampulle	48 ng/ampulle	5 ng/ampulle	36 ng/ampulle	N.D.

Table 7. Flyktige organiske forbindelser i aerosoler fra e-sigaretter

Literature	Enheter	Toluen	p,m-Xylen	Propylen glykol	Glyserin	3-Metylbutyl-3-metylbutanoat
Schripp *et al*	µg/drag	N.A.	N.A.	1673 to 5525	5 til 15	0.1 til 1.1
Goniewicz	µg/150 drag	N.D. til 6.3±1.5	N.D. til 0.2±0.1	N.T.	N.T.	N.T.
Pellegrino *et al*	mg/m^3	N.T.	N.T.	1660	610	N.T.
Laugesen	ppm/38 ml drag	N.T.	0.18	32	N.T.	N.T.

N.A., not available; N.D., not detected; N.T., not tested by the study.

www.fhi.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
April 2015
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no