

Oppsummering av og redegjørelse for det pågående sykdomsutbruddet i USA knyttet til bruk av elektroniske sigaretter.

Tord Finne Vedøy, Gunnar Sæbø, Marianne Lund, avdeling for rusmidler og tobakk, Folkehelseinstituttet

Rune Becher, seksjon for luftforurensning og støy, Folkehelseinstituttet

Per E. Schwarze, fagdirektør forskning og helseanalyser, Folkehelseinstituttet

Elisabeth Øya, avdeling for legemiddeltilgang, Legemiddelverket

Bakgrunn

I lys av det pågående sykdomsutbruddet i USA knyttet til bruk av elektroniske sigaretter (e-sigaretter) ønsker Helse- og omsorgsdepartementet en oppsummering av situasjonen og en redegjørelse for enkelte relaterte spørsmål. Helse- og omsorgsdepartementet har derfor bedt Folkehelseinstituttet om å levere et notat om e-sigaretter. Oppdraget består av å belyse, så langt det er mulig innenfor oppgitt frist (15. november 2019), følgende spørsmål/redegjørelser:

1. Beskrive hovedtrekk i utbredelsen av elektroniske sigaretter over tid og i ulike aldersgrupper i Norge, Europa og i USA.
2. Beskrive hovedtrekk i utbredelsen av elektroniske sigaretter etter tobakksbruksstatus og årsaker til bruk i Norge, Europa og i USA.
3. Identifisere og diskutere mulige sammenhenger mellom ulike reguleringer (av smakstilsetninger og nikotinkonsentrasjon) og bruk/brukerprofiler, med utgangspunkt i publiserte studier og andre relevante informasjonskilder.
4. Hva vet vi om årsaken til dødsfallene og sykdomstilfellene i USA koblet til elektroniske sigaretter?
 - i. Er disse bare knyttet til THC?
 - ii. Hva vet vi tilsvarende om siste utvikling i Europa?

Ettersom bestillingen består av flere spørsmål som best besvares av ulike fagdisipliner, er temaet belyst av flere fagfolk ved FHI. I tillegg har fagpersoner ved Legemiddelverket og Helsedirektoratet gjennomgått og kommet med innspill til notatet før arbeidet ble avsluttet, i tråd med Helse- og omsorgsdepartementets bestilling. Oslo universitetssykehus (med Kreftregisteret) ønsket også å gi innspill til notatet, og fikk anledning til dette. Alle de tre fagmiljøene gav verdifulle kommentarer som det er tatt hensyn til i utformingen av ferdig notat. Notatet har også gjennomgått intern kvalitetssikring i FHI.

Innhold

| | |
|---|----|
| Bakgrunn | 1 |
| Innhold | 2 |
| Sammendrag | 3 |
| Om elektroniske sigaretter/fordampere..... | 6 |
| Hovedtrekk ved utbredelsen av bruk av fordampere over tid og i ulike aldersgrupper i Norge, Europa og i USA. | 8 |
| Bruk av fordampere i Norge | 8 |
| Bruk av fordampere i Europa og USA..... | 8 |
| Hovedtrekk i utbredelsen av elektroniske sigaretter etter tobakksbruksstatus og årsaker til bruk i Norge, Europa og i USA. | 10 |
| Bruk av fordampere i Norge i ulike grupper av tobakksbrukere | 10 |
| Sammenhenger mellom tobakkspolitiske reguleringer og bruk/brukerprofil..... | 11 |
| Helseskadelige effekter ved bruk av e-sigaretter | 14 |
| Helsefarevurdering av enkeltstoffer i e-sigaretter | 15 |
| Helsefare knyttet til bruk av e-sigaretter som produkt | 19 |
| Studier i mennesker | 19 |
| Dyrestudier | 20 |
| Sykdomsutbruddet i USA knyttet til bruk av e-sigaretter..... | 21 |
| Hva vet vi | 22 |
| Hva er det vi ikke vet | 23 |
| Reguleringsmessige aspekter..... | 25 |
| Litteraturliste..... | 26 |
| Vedleggstabeller | 33 |

Sammendrag

Fordampere (e-sigaretter) er et teknisk produkt som varmer opp væske som kan brukes til å inhalere aerosoler (damp) med en rekke ulike substanser, lovlige så vel som ulovlige. Dette kan være med eller uten nikotin, med ulike smakstilsetninger, med eller uten cannabisolje, samt en rekke andre stoffer som propylenglykol og glyserol. I USA, som har hatt et utbrudd av akutt lungesykdom ved bruk av fordampere, har det også vært en økning i bruk av fordampere blant unge, en utvikling vi ikke har sett i Europa. Utviklingen i bruk i USA blir i stor grad knyttet til den spesialdesignede fordampere JUUL med høyt nikotinnivå (opptil 59 mg/ml nikotin). EUs tobakksproduktdirektiv tillater ikke mer enn 20 mg/ml nikotin.

I Norge oppgir 1 % at de damper daglig, 2,4 % av og til. De fleste damper væske med nikotin. Daglig bruk av fordampere i Norge er mest vanlig blant voksne, og dette er et trekk som gjelder i Europa generelt. I EU var det i 2017 om lag 2 % som brukte fordampere regelmessig, med stor variasjon mellom de ulike medlemslandene. Høyest andel dampere finner vi i England, med 6,3 %.

I England er det rapportert om en økning i eksperimentell bruk blant unge, mens regelmessig bruk har holdt seg stabil. I den voksne befolkningen har det vært en økning i regelmessig damping fra 3,7 % til 6,3 %. Regelmessig bruk i USA har vært stabil i den voksne befolkningen, men økt blant de unge. En komparativ studie av ungdom i USA, Canada og England viste at damping av nikotinvæske var mer utbredt i USA og Canada enn i England, og at også damping av cannabisolje var mer utbredt i USA enn i Canada og England.

I Norge og England forekommer damping nesten utelukkende blant personer som røyker eller har røykt sigaretter, og i svært liten grad blant personer uten noen erfaring med tobakksprodukter. I USA er bildet noe annerledes, med en høyere andel unge dampere uten forutgående tobakkserfaring.

Internasjonale studier viser at årsaker eller motiver for å dampe i hovedsak er knyttet til røykeslutt, reduksjon av røyking eller å unngå tilbakefall til røyking blant dem som har sluttet. Internasjonale studier viser at motivasjon for damping blant unge er mer variert, og ikke begrenset til røykelutt.

Debatten om regulering av fordampere går i hovedsak ut på hvordan man skal balansere mellom å begrense og redusere tilgang og bruk blant unge brukere og brukere uten erfaring med tobakk, samtidig som tilgangen ikke blir begrenset for dem som ønsker å slutte med sigaretter ved å bruke fordampere, med eller uten nikotin. Internasjonalt er det stor variasjon i hvordan fordampere blir klassifisert, med påfølgende variasjon i hvordan de reguleres. Områder for regulering er aldersgrense, salg, markedsføring, forpakning, produktregulering, rapportering og notifikasjonsplikt, avgifter og regler for damping i offentlig rom.

Bruk av fordampere er høyere i land med mindre restriktiv regulering, som England og USA, sammenlignet med land med den mest restriktive reguleringen, som Australia. Her er det imidlertid flere forhold som spiller inn, som f.eks. hvordan helsemyndigheter forholder seg til skadereduksjon og hvilke råd som blir gitt angående bruk av fordampere, samt avgifter og reklame. Salgsregulering og håndheving av disse kan ha betydning for å redusere ungdoms eksperimentering med damping, og en aldersgrense på 21 år er vurdert innført på føderalt nivå i USA nå. En ser også at en streng regulering har sammenheng med økt bruk av onlinekjøp. EU, i tobakksdirektivet (TPD), har regulert damping strengere enn USA. I tillegg har flere stater i USA legalisert medisinsk og ikke-medisinsk cannabis.

Smakstilsetning i dampevæske er en av mange faktorer som øker interessen for damping blant unge, men også blant voksne dampere som er tidligere røykere. Det er knyttet usikkerhet til hvilke konsekvenser et forbud mot smakstilsetning i dampevæsken vil ha for røykere/nylige sluttere når det gjelder bruk av hhv. fordampere og sigaretter. Det samme gjelder for nikotinkonsentrasjon i dampevæske. Lavere nikotinkonsentrasjon kan føre til at dampere utvikler ulike strategier for å kompensere, som mer intens bruk av fordampere.

Helsekonsekvenser generelt ved bruk av e-sigaretter skyldes eksponering for helseskadelige komponenter ved innånding av aerosol fra væsken. Celle- og dyreforsøk har vist at enkeltstoffer i e-væske og aerosol har en rekke helseskadelige effekter, særlig knyttet til luftveiene. Studier av dampere viser helseskadelige effekter på luftveiene og lungene, som bl.a. irritasjonseffekter på slimhinnene, astma, KOLS samt påvirkning av immunforsvaret med mulig redusert infeksjonsforsvar. Mange av de helseskadelige effektene kan sannsynligvis tilskrives nikotin, PG/VG og smaksstoffer.

Sommeren 2019 ble det rapportert flere hundre tilfeller av akutt alvorlig luftveissykdom tilknyttet bruk av fordampere i USA. Tilfellene representerer en liten prosentandel av dem som bruker fordampere, men alvorlighetsgraden av sykdommen er høy. Alle pasienter har rapportert en historie om bruk av dampeprodukter. De fleste tilfellene har vært knyttet til bruk av THC (tetrahydrocannabinol¹)-holdige produkter. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA utviklet nylig en metode for å analysere toksiske stoffer i lungeskyllevæske fra lungesyke e-sigaretterbrukere. Resultatene viste at fortykningsmiddelet vitamin E-acetat kunne påvises i lungeskyllevæsken fra alle 29 undersøkte pasienter. I tillegg ble THC eller omdannelsesprodukter av THC påvist i de aller fleste pasientenes lungeskyllevæske. Resultatene er i overensstemmelse med resultatene fra FDA der de har påvist vitamin E-acetat i produkter brukt av lungesyke pasienter. Det er viktig å merke seg at selv om vitamin E-acetat ble påvist i alle prøvene, er ytterligere studier nødvendig for å fastslå at dette stoffet er (den eneste) årsaken til de rapporterte sykdomstilfellene. Det er fullt mulig at mer enn en forbindelse eller

¹ Det viktigste psykoaktive virkestoffet fra cannabisplanten.

ingrediens kan være en årsak til lungeskadene. Dette reflekteres i de beskrivelsene av potensielle helseskadelige effekter som mange av ingrediensene i dampevæske og aerosol kan ha.

CDC's anbefalinger er per dags dato at fordampere og liknende produkter ikke skal brukes av ungdom eller gravide kvinner og at voksne som ikke bruker tobakksprodukter ikke bør begynne med fordampere. Videre anbefaler de at det inntil forholdet mellom vitamin E-acetat og lungesykdom er bedre avklart, er det viktig at vitamin E-acetat ikke blir tilsatt fordampereprodukter. Vitamin e-acetat er imidlertid ikke tillatt brukt som tilsetningsstoff i e-væske under TPD.

Det er mange ulike bruksområder og brukerprofiler knyttet til damping. Siden damping av THC og mistanke om tilsetning av fortykningsmiddelet vitamin E-acetat er sannsynlige sentrale årsaksforklaringer for det akutte utbruddet av lungesykdom i USA, vil regulering og overvåking av cannabismarkedet være sentralt, samt endringer i brukskultur for cannabis.

Om elektroniske sigaretter/fordampere

«Elektroniske sigaretter» er en uensartet gruppe tekniske produkter som varmer opp en væske til aerosol som kan innåndes. Patentdokumenter viser at de grunnleggende tekniske spesifikasjonene til en slik fordampere (en væskefylt beholder eller tank, en veke, et varmeelement, et munnstykke og et batteri) har vært så å si uendret siden 1930-tallet, og hadde i utgangspunktet ikke noe med tobakk eller nikotin å gjøre. Fra og med 1960-tallet var sigarettindustrien interessert i å utvikle beslektede produkter, uten at dette ble noe suksess [1].

Dagens «e-sigaretter» slekter på et apparat videreutviklet og patentert i Kina i 2003. Flere nye generasjoner av produkter har senere kommet på markedet og de færreste likner på sigaretter. Førstegenerasjonsprodukter, e-sigaretter som i form ofte var imitasjoner av sigaretter, har fått selskap av større og mer avanserte produkter. E-sigarettvæsken er som oftest en blanding av propylenglykol, glyserol, foretrukne smakstilsetninger og kan være med eller uten nikotin. I tillegg vil det kunne påvises små mengder tobakksesifikke nitrosaminer (TSNA), forskjellige aldehyder (formaldehyd, acetaldehyd), polysykliske hydrokarboner (PAH), tobakksalkaloider, flyktige organiske forbindelser og ulike metaller. Mange brukere blander væsken selv, og nøyaktig innhold og eventuelle skadelige effekter er derfor vanskelig å monitorere. Fordampere kan også brukes til å inhalere aerosoler fra en rekke ulike substanser, lovlige så vel som ulovlige. «E-sigaretter» er derfor en misvisende beskrivelse av en teknologisk plattform som omfatter ulike fordampere og væsker. I dette notatet vil vi både bruke begrepene fordampere/damping i tillegg til e-sigaretter og aerosol. I litteraturen finner vi også begreper som ENDS (electronic nicotine delivery system) og NVP (nicotine vaping products).

Den foreløpig siste utviklingen er et apparat ved navn JUUL. Markedsandelen til dette produktet i USA, blant alle elektroniske damp-produkter, gikk fra rett over 0 % i 2015 til 80 % mot slutten av 2018 [2,3] og tas ofte til inntekt for økningen i bruk av fordampere blant ungdom. JUUL skiller seg ut med sitt innovative design, markedsføring i sosiale medier og en væske med relativ høy nikotinkonsentrasjon [2,4]. Debatten som nå foregår i USA om hvordan redusere damping blant unge, samt restriksjoner i smakstilsetning, må ses i lys av JUULs popularitet. JUUL vil mest sannsynlig bli gitt tilgang til det norske markedet som følge av innføringen av EUs Tobacco Productive Directive (TPD) i Norge, men da i en versjon med en nikotinkonsentrasjon som er under halvparten av hva som selges i USA fordi den maksimale lovlige nikotinkonsentrasjonen i damp-produkter i henhold til TPD er 20 mg/ml [5]. I USA skal den sterkeste versjonen produsert av JUUL inneholde 59 mg/ml nikotin.

Helsekonsekvenser fra damping skyldes i hovedsak innånding av aerosoler fra væsken, som i utgangspunktet kan være nesten hva som helst. For eksempel økte damping av både nikotin og marijuana/cannabisolje siste 30 dager blant ungdommer fra 2017 til 2018, ifølge Monitoring the future-undersøkelsen fra National Institute on Drug Abuse (USA)[6]. I tillegg er det stor variasjon ikke bare i hva e-væsken inneholder, men også mengden av f.eks. nikotin

sammenliknet med hva produsentene oppgir. En nylig studie undersøkte nikotininnholdet i e-væske med forskjellige populære smaker i USA og fant klare avvik fra oppgitte mengder [7]. Selv der prøvene var merket med 0 mg/ml ble nikotin påvist i over 90 % av prøvene og opp til en mengde på 23,9 mg/ml.

Hvilke stoffer en bruker av e-sigaretter puster inn og tar opp vil avhenge av blant annet innholdet i e-væsken, hvor mye som går over i aerosol og hvor lett stoffene tas opp i kroppen. Størrelsen på væskepartiklene i aerosolen bestemmer hvor de deponeres i luftveissystemet, fra nesen til dypt nede i lungene. Dette er av betydning, da dette kan påvirke opptaket av nikotin og aromastoffer som er «ønsket», men er også bestemmende for mulige helseskadelige effekter av mange av stoffene. Dette skyldes at effektene kan være helt avhengig om deponeringen skjer i nesen, munnhulen, i luftveiene (bronkiene) eller helt nede i lungeblærene (alveolene).

Fra et helseperspektiv er det viktig å ha kunnskap om hvilke stoffer som finnes og i hvilke mengder de forekommer i e-sigarettvæsken, hvor mye som går over til aerosolen ved forhøyede temperaturer og hvilke mengder som derved kan innåndes. Det synes å være liten sammenheng mellom mengden av et stoff i e-væsken og mengden i aerosolen. I aerosolene kan det også foreligge omdannelsesprodukter av utgangsstoffene. Kunnskap om disse og hvilke mengder de forekommer i er viktig for å gjøre en helserisikovurdering av e-sigaretbruk.

Det foreligger flere analyser av innholdet av tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA) i både e-væsken/ampullevæsken og aerosolen som brukerne inhalerer. 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 tobakksprodukter. Nitrosaminer kan imidlertid dannes når væsken i e-sigaretten ampulle varmes opp, men det krever sannsynligvis høyere temperatur enn det man oppnår i e-sigaretten ved vanlig bruk.

For andre stoffer i e-sigarettvæsken, og aerosol med forskjellige aldehyder (formaldehyd, acetaldehyd), polysykliske hydrokarboner (PAH), tobakksalkaloider, flyktige organiske forbindelser og ulike metaller, er konsentrasjonene av disse stoffene som oftest lavere i e-sigarettvæske og aerosol enn i tobakksrøyk, slik at totaleksponeringen for mange av disse stoffene sannsynligvis vil være redusert ved bruk av e-sigaretter sammenlignet med røyking. Dette vil imidlertid avhenge av innhold i væske/aerosol og bruksmønster.

Dette notatet kan ikke dekke alle sider ved bruk av e-sigaretter/fordampere. Sentrale utelatte forhold er: Produkttekniske aspekter som påvirker opptak av ulike stoffer samt produktets samvariasjon med tobakksrøyking og snusbruk, damping av aerosol med ulike (illegale) stoffer, markedsforhold (pris, svarte marked, smugling, import) og sosiodemografiske kjennetegn ved brukerne, utover alder. Vi har heller ikke hatt mulighet til å gjøre et systematisk søk på mulige helseskadelige effekter av eksponering for innholdsstoffer i e-sigarettaerosol enkeltvis eller samlet i eksperimentelle studier og befolkningsstudier.

Hovedtrekk ved utbredelsen av bruk av fordampere over tid og i ulike aldersgrupper i Norge, Europa og i USA.

Bruk av fordampere i Norge

Omfanget av bruk av fordampere i den norske befolkningen har blitt kartlagt med FHIs/SSBs landsdekkende røykevaneundersøkelse (heretter kalt RU) fra og med 2015, samt i en omfattende undersøkelse av forsyningskilder til tobakk (heretter kalt FU) utført av IPSOS på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Undersøkelsen fra IPSOS er imidlertid basert på et web-panel og vil ikke kunne sies å være representativ for befolkningen. Kunnskap om bruk av fordampere i Europa og USA stammer fra siste oppdaterte tall fra institusjoner som monitorerer bruk, som Public Health England (PHE) og Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i USA, samt søk i PubMed. Av de landene som det er naturlig å sammenlikne seg med er det kun i Norge at nikotinholdig væske ikke er lov å selge per dags dato. Samtidig er Norge et av svært få land der bruk av snus er utbredt, særlig blant unge voksne. Dette medfører at erfaringer fra andre land ikke uten videre kan antas å gjelde Norge. På denne bakgrunn bør videre monitorering av bruk av fordampere i Norge være en prioritert oppgave når Norge innfører tobakksproduktdirektivet.

RU og FU viser at det var ca. 1 % som dampet daglig og rett under 2,5 % som dampet av og til i perioden 2015 til 2018 samlet (Vedleggstabell 1). Undersøker vi bruk av fordampere over tid og alder viser begge undersøkelsene stort sett det samme: Daglig bruk av fordampere var mest utbredt blant voksne i alderen 25 til 64 år. Samtidig var damping av og til mest utbredt i aldersgruppen 16 til 24 år (Vedleggstabell 1). Vi fant ingen forskjell i andelen som brukte fordampere daglig eller av og til fra 2015 til 2018 (Vedleggstabell 2).

I RU/FU spørres det kun om hvilken nikotinkonsentrasjon det vanligvis er i væsken som brukerne brukte, ikke eventuell bruk av andre (illegale) substanser. I RU (fra og med 2017) svarte for eksempel 63 % at væsken inneholdt nikotin (i varierende konsentrasjon), 13 % at væsken var uten nikotin og 24 % svarte «Vet ikke». I FU var de tilsvarende andelenene 74 %, 12 % og 14 %. Det betyr at bruk av fordampere i noen grad brukes til damping av væske med smak, men ikke nikotin. Vi har ingen informasjon om hva de som svarte «vet ikke» dampet.

Bruk av fordampere i Europa og USA

Grunnet den store variasjonen i produkter og bruksmønstre er det vanskelig å angi sammenliknbare tall for bruk i europeiske land eller ulike stater i Nord-Amerika. I tillegg rapporteres bruk på ulike måter. I noen studier viser man regelmessig bruk (daglig og av og til), mens andre studier viser bruk noen gang eller i løpet av siste 30 dager.

I Europa

Laverty et al. gir en oversikt over bruk av fordampere (inkludert bruk av lignende elektroniske innretninger som e-shisha og e-pipe) i medlemslandene i EU basert på Eurobarometer Survey

[8]. Regulær bruk, altså daglig eller ukentlig bruk, var på 1,5 % i 2014, og 1,8 % i 2017. Det var stor variasjon i bruk i de ulike medlemslandene. Høyest andel brukere av fordampere ble observert i Storbritannia med 4,7 %, lavest i Bulgaria og Italia med 0,2 %. Kontrollert for røykestatus og alder ble det kun observert økning i regulær bruk av fordampere fra 2014 til 2017 i Østerrike, Belgia og Hellas.

Studier fra enkelte EU-land viser imidlertid en noe høyere andel som bruker fordampere (daglig/av-og-til) enn det tallene fra Eurobarometer Survey viser, f.eks. 2 % i Sverige i aldersgruppen 20-79 år [9], og 2 % i alderen 15-69 år i Finland [10]. Daglig bruk av fordampere i aldersgruppen 15 år og oppover i Danmark i 2018 var 3,1 %, opp fra 1,9 % i perioden 2014-2017, mens all bruk (daglig, ukentlig eller sjeldnere) var 5,1 % [11].

Hovedtendensen for bruk av fordampere i ulike aldersgrupper er en noe høyere andel av eksperimentell bruk i de yngste aldersgruppene, mens regulær bruk er noe høyere i eldre aldersgrupper. Basert på flere datakilder publiserte Public Health England en rapport om bruk av fordampere i England [12]. Blant unge ble det observert en økning i eksperimentell bruk (kun prøvd) i aldersgruppen 11-18 år, mens regulær bruk (minst ukentlig bruk) har holdt seg stabilt, og var på 1,7 % i 2018 (1,6 % i 2019, oppdaterte tall fra Action on Smoking and Health). I den voksne befolkningen (16+) i Storbritannia har regelmessig damping økt fra 3,7 % i 2014 til 6,3 % i 2018 [13].

I USA

Andelen unge voksne (18-24 år) i USA som svarte at de dampet hver dag eller iblant økte fra 5,1 % til 7,6 % i tidsrommet 2014 til 2018, mens andelen dampere i eldre aldersgrupper har holdt seg stabil (National Health Interview Survey)[14]. Disse tallene viser imidlertid ikke variasjonen mellom stater og ulike demografiske grupper. De nyeste dataene fra National Youth Tobacco Survey for 2019 viste at 27,5 % hadde brukt fordampere siste 30 dager blant «high school»-elever, mens tilsvarende tall for elever i «middle school» var 10,5 % (brukt siste 30 dager)[15]. JUUL var det mest vanlige produktet blant unge regelmessige dampere i USA [15,16].

En nylig publisert studie fra ITC Youth Tobacco and Vaping survey undersøkte alle former for bruk av fordampere blant unge i alderen 16-19 år i Canada, England og USA [17]. Damping av nikotinvæske (siste 30 dager) var mer utbredt i Canada (8,3 %) og USA (9,9 %) enn i England (4,1 %). Alle former for cannabisbruk var høyere i Canada og USA enn i England. Blant siste 30-dager cannabisbrukere rapporterte ungdom i USA også større grad av damping av cannabisolje (30,1 %), sammenlignet med cannabisbrukere i Canada (18,6 %) og England (14,3 %). Den høye bruken av cannabis samt bruk av mer potente cannabisprodukter blant amerikansk ungdom blir knyttet til at flere stater har legalisert medisinsk og ikke-medisinsk cannabis [17]. FHI har foreløpig begrenset data om bruk av fordampere blant ungdom under 16 år og ikke data på

damping av andre substanser enn nikotin. Bruksmønstre for cannabis i Norge er ikke omtalt i dette notatet, men er grundig omtalt i en nylig publikasjon [18].

Hovedtrekk i utbredelsen av elektroniske sigaretter etter tobakksbruksstatus og årsaker til bruk i Norge, Europa og i USA.

Bruk av fordampere i Norge i ulike grupper av tobakksbrukere

I tillegg til bruk daglig eller av og til spurte man fra og med 2017 også om respondentene i RU hadde brukt fordampere tidligere (Vedleggstabell 3a og 3b). Om vi ser bruk av fordampere opp mot røykestatus finner vi at daglig bruk av fordampere var *relativt sett* mest utbredt blant personer som røykte daglig (2,9 % i RU og 2,5 % i FU) og blant dem som hadde redusert fra daglig til av-og-til-røyking (3,1 % i RU og 4,5 % i FU). Det er imidlertid i gruppen av tidligere dagligrøykere som nå har sluttet helt å røyke at vi finner det *største antallet personer* som bruker fordampere. Samtidig var det også en relativ høy andel tidligere dampere blant daglig og av og til-røykerne. Damping blant personer som aldri hadde røykt var nær ikke-eksisterende.

I Europa

Både i Norge og i land det er naturlig å sammenlikne oss med (for eksempel Storbritannia, Finland og Sverige), forekommer damping nesten utelukkende blant personer som har brukt eller prøvd sigaretter noen gang og er nærmest ikke-eksisterende blant personer som aldri har brukt tobakksprodukter, dette gjelder også ungdom i alderen 11-18 i Storbritannia [10,12,19]. I England, hvor myndighetene aktivt har anbefalt bruk av fordampere til røykeslutt blant røykere, brukte 15 % av regelmessige røykere i 2018 fordampere regelmessig, mens 16 % hadde brukt fordampere tidligere [13].

I USA

Tall fra Monitoring the Future-undersøkelsen i 2016 viste at blant 16-åringer som aldri hadde røykt hadde 14 % brukt fordampere med nikotin siste gangen de dampet. Tilsvarende andel var 18 % blant de som røykte av og til og 61 % blant de som røykte jevnlig [20]. Til forskjell ser damping ut til å være mer utbredt blant aldri-røykende *unge voksne*. Ifølge CDC hadde 40 % av de regelmessige damperne i alderen 18-24 år aldri røykt tidligere. Blant dampere over 45 år var tilsvarende andel 1,3 % [21].

Årsaker til bruk av fordampere blant voksne er i all hovedsak knyttet til røykeslutt, reduksjon av røyking eller for å unngå tilbakefall til røyking blant dem som har sluttet [22-25]. Motivasjon for bruk blant unge er mer variert, og ikke begrenset til røykeslutt. Nysgjerrighet blir løftet fram som en årsak til å prøve, mens årsaker til å fortsette å bruke varierte [26]. I tillegg til nysgjerrighet rapporterte nåværende og tidligere unge tobakksbrukere andre motiver som mindre skade, røykeslutt, mulighet for å dampe der røyking ikke var tillatt, at venner/familie brukte, lavere kostnader og smakstilsetninger [26]. Nysgjerrighet er ikke bare knyttet til smak, men også andre beskrivelser, som navn og lukt, og varierer med tobakksbruksstatus [27].

Sammenhenger mellom tobakkspolitiske reguleringer og bruk/brukerprofil

Diskusjonen om regulering av fordampere/e-sigaretter går i hovedsak ut på hvordan man skal balansere begrensning og reduksjon av bruk blant unge brukere og brukere uten forutgående erfaring med tobakk, samtidig som man opprettholder tilgangen for dem som ønsker å slutte med sigaretter [28]. Internasjonalt er det store variasjoner i hvordan fordampere blir klassifisert, noe som også bidrar til stor variasjon i hvordan de reguleres. Global Tobacco Control, som ledes fra John Hopkins University, gir en oversikt (basert på rapport fra WHO) over hvilke land som klassifiserer (nikotin-)fordampere («e-cigarettes») som hhv. tobakksprodukt, medisinsk produkt, konsumprodukt eller som giftstoff/farlig stoff [29]. Global Tobacco Control gir også en oversikt over de ulike områdene for regulering, som aldersgrense, salg, markedsføring, forpakning, produktregulering, rapport og notifikasjonsplikt, bruk i offentlig rom og avgifter.

Vi har i dette notatet ikke hatt kapasitet til å ta for oss studier av hver og en av disse ulike mulige reguleringene i detalj. Et eksempel er diskusjonen som nå foregår i USA om 21 årsgrense for kjøp av tobakksprodukter (mange stater har allerede innført dette). Den videre framstillingen i denne bolken (som adresserer punkt 4 i oppdraget) er basert på selekterte søk i Web of Science og Google Scholar med søkestrenger som kombinerer ulike termer for 'fordampere' (e-cigarette, electronic cigarette, vapors, ENDS, JUUL) med 'reguleringer' (regulation, regulatory, regulative, policy), smak (flavour, flavor, flavoured, flavored), nikotinkonsentrasjon (nicotine concentration), og 'bruk' (use, prevalence) i tittel.

Blant de treffene vi fikk var ingen internasjonale studier som ser eksplisitt på den kausale betydningen av regulering av smakstilsetninger og nikotinkonsentrasjon for bruksmønstre og brukerprofiler for fordampere. Enkelte av studiene kan imidlertid belyse mulige sammenhenger mellom omfang og type reguleringer av fordampere på den ene side og bruk og brukerprofiler på den andre. I det følgende skal disse studiene presenteres og drøftes kort.

Sammenhenger mellom omfang av reguleringer og bruk

En komparativ undersøkelse av land som deltar i International Tobacco Control Surveys (ITC-prosjektet) viser, med noen unntak, at bruk av fordampere (her fordampere med nikotin) varierer med nivå og styrke på regulering av fordampere [30]. Land ble klassifisert etter om de hadde den mest restriktive reguleringen (forbud mot salg/markedsføring, som for eksempel Australia, Brasil, Uruguay), restriktiv regulering (ikke godkjent salg/markedsføring, med svak håndheving, som Canada, Malaysia, Mexico, New Zealand), mindre restriktiv politikk (lovlig salg, men med regulering, som England, Nederland, Sør-Korea, USA, og ingen regulering (Bangladesh, Kina, Zambia). Bruksraten var høyere i høyinntektsland som England og USA (mindre restriktiv regulering), samt New Zealand og Canada (restriktiv regulering), sammenlignet med Australia (mest restriktiv regulering). I tillegg til betydningen av tilgjengelighet diskuterer forfatterne

andre forklaringer, som betydningen av hvordan helsemyndigheter forholder seg til skadereduksjon, og i hvor stor grad røykere oppfordres eller frarådes å bruke fordampere med nikotin. Her blir England og Nederland trukket fram som eksempler, begge høyinntektsland kategorisert som mindre restriktive når det gjelder regulering, men med ulik kommunikasjon rundt bruk av fordampere med nikotin, og med ulik bruksrate for fordampere [30].

En studie som sammenliknet bruk av fordampere siste 30 dager blant tenåringer i Sør-Korea (omfattende regulering) med USA (mindre regulering) viste at bruk av fordampere i Sør-Korea var stabilt lav mellom 2011 (4,7 %) og 2015 (4,0 %), mens den økte kraftig i USA – fra 0,9 % til 11,2 % [31]. Samtidig som andelen sigarettøykere sank i begge land, økte andelen dobbeltbrukere i USA, men ikke i Sør-Korea. Forskerne trekker fram betydningen av avgifter og reklameforbud i Korea som forklaring på den stabilt lave prevalensen der, mens omfanget av reklame derimot økte i USA i undersøkelsesperioden, hvor fordampere heller ikke var avgiftsbelagt.

En amerikansk studie som tok for seg forskjeller i bruk av fordampere etter om statene hadde vedtatt et forbud mot innendørs damping eller ikke, fant at andelen regulære brukere av fordampere var høyest i de statene som ikke hadde et slikt forbud [32]. Kontroll for alder viste imidlertid ingen slik sammenheng blant de yngste (18-24 år). En studie av unge i Sør-California fant imidlertid sammenhenger mellom grad av lokal regulering og bruk [33]. Grad av regulering ble målt med en skala for håndheving av bestemmelser knyttet til lokale salgsbevillinger, utviklet av den frivillige organisasjonen The American Lung Association i California. I områder med svakt håndhevede reguleringer for tilgang blant unge, var utprøvningsgraden for e-sigaretter høyere enn i områder med strengere håndhevelse. Amerikanske skolestudier har vist at andelen elever som bruker fordampere er lavere ved skoler som har vedtatt intervensjoner mot e-sigaretter enn skoler som ikke har det [34,35]. Disse studiene indikerer at et større omfang av regulering av fordampere (og strengere håndhevelse) henger sammen med mindre bruk av slike produkter.

Ved et amerikansk universitet ble innføringen av et tobakksfritt universitet studert i en før-etter studie med tre undersøkelsestidspunkter: før innføring, 1 måned etter innføring og 12 måneder etter innføring [36]. Selv om forbudet også inkluderte fordampere, økte prevalensen av bruk av fordampere siste 30 dager, fra 4,4 % før innføring til 26,6 % 1 måned etter innføring og sank deretter til 17,3 % 12 måneder etter innføringen. Dette kan indikere at et totalforbud mot all tobakk ikke nødvendigvis er et effektivt virkemiddel dersom målet er å stagge bruken av fordampere. Forskerne fant også en signifikant assosiasjon mellom ukentlig alkoholbruk og bruk av fordampere på hvert undersøkelsestidspunkt. Deres antydde forklaring er at bruk av fordampere er assosiert med sosiale situasjoner og positive følelser og forventninger snarere enn unngåelse av negative følelser.

Sammenhenger mellom reguleringer av forsyning og brukernes valg av forsyningskilder

Hva som er konsekvensen av et mangfold av forsyningskilder for fordampere og dampevæske (m/u nikotin eller smakstilsetninger) er uklart; det kan både stimulere til flere dampere, og derav potensielt færre sigarettøykere. Men det kan også øke damping hos brukere uten erfaring med tobakk, særlig unge brukere uten forutgående røykeerfaring. En studie fra ITC-Survey 2016 viste ulike kjøpsmønstre for fordampingsprodukter i Australia, Canada, USA og England, alle land med noe ulik regulering av fordampere og nikotinvæske [37]. De ulike forsyningskildene var online, vapeshop, eller "annet sted" (definert som tobakksforhandler, kiosk, bensinstasjon, dagligvare, mobile utsalgsteder, bar/kafe, utlandet og lignende). I Australia, som har et strengt regelverk for salg av nikotinvæske til damping, var online kjøp den mest vanlig forsyningskilden. På tidspunktet for studien hadde også Canada et lignende regelverk, men som i liten grad ble håndhevet. Dette kan være forklaringen på at Kanadierne hadde vape-shop som den mest vanlige forsyningskilden. I USA og England var det en jevnere fordeling mellom de tre forsyningskildene, og i disse landene er det heller intet forbud mot salg av nikotinholdige dampe-produkter.

Sammenhenger mellom smakstilsette produkter og bruk

Forskningslitteraturen om betydningen av smakstilsetninger i fordampere (og snus) for rekruttering av unge er drøftet i et tidligere notat fra FHI til HOD [38]. Denne kunnskapsgjennomgangen baserte seg på litteratur publisert fram til 31. 8. 2017. Konklusjonen her var at

[U]tvalg av smaker er en av flere faktorer som øker interessen for snus- og e-sigarettbruk, og at en begrensning i mulighetene for å smaksette produkter kan bidra til et lavere omfang av bruk blant unge. For e-sigaretter tyder resultatene på at fruktsmak er spesielt ofte likt

Flere studier publisert de siste to årene bekrefter at denne konklusjonen fortsatt er gyldig [39-42]. I tillegg kan selve produktnavnet (som for eksempel «cupcake man» og «caramel cappuccino») ha en spesiell appell til unge brukere [43].

En systematisk gjennomgang av artikler om brukernes preferanser for dampeprodukter oppsummerer at dampere foretrekker smakstilsetning, men at dette varierer med alder og røykestatus [44]. Forfatterne av denne studien kunne ikke konkludere hvorvidt smakstilsetning hadde en betydning for vellykket røykeslutt. Både denne studien og en annen studie [45] fant at voksne dampere har omtrent like stor preferanse for smakstilsatt damp (eks. fruktsmak) som for tobakkssmak på dampevæsken. Blant dampere som er tidligere røykere («switchers») endret preferansen for dampevæske seg over tid, fra først å foretrekke dampevæske med tobakkssmak for deretter å gå over til smakstilsatt dampevæske [46]. Vi vet foreløpig lite om forholdene i Norge når det gjelder slike preferanser og transisjoner i bruk. Det blir en viktig oppgave å

monitorere og utforske dette nøyere framover i lys av Norges implementering av EUs tobakksdirektiv, som også vil innebære nye regler for salg og bruk av fordampere.

En annen studie, basert på et såkalt 'diskrete valg'-eksperiment, konkluderer med at en innføring av et forbud mot smakstilsetninger i dampevæske alene mest sannsynlig vil øke røykeres preferanse for sigaretter, et forbud mot mentol i sigaretter alene vil redusere røykeres preferanse for sigaretter, mens et forbud mot smakstilsetning/mentol i begge produktene vil redusere både røyking og damping, men at bruken av sigaretter da mest sannsynlig vil bli høyere enn dagens prevalens [47].

Sammenhenger mellom nikotinkonsentrasjon og bruk

I Europa er e-sigaretter strengere regulert enn USA grunnet tobakksdirektivet (TPD). TPD art. 20 nr. 3 bokstav b har en øvre grense på nikotinninnhold i væsken på 20 mg/ml. I USA er det tillatt med høyere nikotinninnhold (blant annet JUUL-pods med opptil 56 mg/ml).

I USA økte den gjennomsnittlige nikotinkonsentrasjonen i dampeprodukter fra 2013 til 2018 [48]. Bruk av fordampere/dampevæske med høyere nikotinkonsentrasjon har vært assosiert med hyppigere bruk av regulære sigaretter [45,50]. Lavere nikotinkonsentrasjon kan imidlertid føre til at damperne tar mer intense drag og derigjennom reduserer noe av den potensielt skadedempende effekten nikotinbegrensningen er ment å ha [51]. Igjen er dette område hvor vi har lite kunnskap om situasjonen i Norge, og der vi behøver mer forskning.

Ovenfor har vi presentert noen forskningsfunn om forholdet mellom ulike reguleringer og bruk av fordampere, hvor alle studiene er relatert til bruk av fordampere med eller uten nikotin, med eller uten smakstilsetning. Som nevnt tidligere, med referanse til Fataar et al. [17], er det imidlertid mange ulike brukergrupper og brukerprofiler knyttet til damping. Siden damping av THC og bruk av fortykningsmiddelet vitamin E-acetat sannsynligvis er en sentral årsaksforklaring for utbruddet, vil regulering og overvåkning av cannabismarkedet og cannabisbruk også være relevant i denne sammenheng. Når det gjelder tetrahydrocannabinol (THC) og cannabinoid (CBD) basert på ekstrakter fra cannabisplanten, så anses dette som narkotika, uavhengig av mengde i e-væsken. E-væske med slikt innhold er derfor forbudt blant annet å bruke og å omsette i Norge etter gjeldende regelverk, jf. narkotikaforskriften §§3 og 5.

Overvåkning av potensielle endringer i inntaksform av cannabis, fra røyking til damping, vil være viktig. Det arbeidet som gjøres i EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction) er sentralt her, i tillegg til å sørge for gode nasjonale data.

Helseskadelige effekter ved bruk av e-sigaretter

Innledningsvis beskrives generelt det helseskadelig potensiale til innholdsstoffer i e-sigarettvæske og aerosol samt helseskadelige effekter av e-sigaretter som produkt. Dette kan bidra til å belyse og forklare den siste tids sykdomsutbrudd knyttet til e-sigarettbruk/

fordampere i USA. Beskrivelsen av de helseskadelige effektene av e-sigarettbruk er ikke en fullstendig gjennomgang av litteraturen. (Et søk på e-sigaretter og helseeffekter gir 1088 treff på PubMed per 13.11.2019). Avslutningsvis beskrives omfanget av lungesykdom og dødsfall som knyttes til bruk av fordampere i USA den siste tiden og mulige årsaker til de rapporterte sykdomstilfellene drøftes kort.

Helsefarevurdering av enkeltstoffer i e-sigaretter

I både celle- og dyreforsøk og i noen grad studier med mennesker er enkeltstoffer fra e-væske og aerosol vist å ha en rekke skadelige effekter. Celle- og dyreforsøk gir viktig kunnskap om bakenforliggende virkningsmekanismer for disse effektene og er viktige for å underbygge og forklare de funn man gjør i befolkningsstudier. Dermed vil slike studier også være av betydning for å kunne identifisere mulige skadeutløsende stoffer og virkningsmekanismer som kan forklare de alvorlige sykdomstilfellene man har sett i USA. I det følgende omtales viktige enkeltkomponenter som forekommer i «vanlige» e-sigaretter. Mange forskjellige stoffer kan imidlertid tilsettes av brukerne slik at dette ikke vil være en fullstendig beskrivelse av alle mulige enkeltkomponenter eller stoffgrupper.

Nikotin

Det avhengighetsskapende stoffet nikotin virker primært ved å stimulere nikotinkolinerge reseptorer og sekundært ved økt frigivelse av forskjellige signalmolekyler i og utenfor sentralnervesystemet. De nikotinkolinerge reseptorene aktiverer flere cellulære signalveier involvert i viktige fysiologiske funksjoner som f.eks. regulering av cellevekst, celledød og celledød. Nikotins aktivering av disse reseptorene kan imidlertid også formidle mange av nikotinetts uønskede effekter [52].

Eksempler på helseskadelige effekter av nikotin beskrevet i celle- og dyrestudier er aktivering av signalsystemer i cellene som er relevante mht. om nikotin kan fremme kreftutvikling (promotoreffekt) når slik utvikling først er igangsatt av kjente kreftfremkallende stoffer, redusert effekt av forskjellige kreftbehandlingsformer, svangerskapseffekter, hjerte-kar effekter, lungeutvikling og effekter på kognitive funksjoner og mental helse [52]. Mange av disse effektene vil være relevante også for brukere av e-sigaretter på grunn av inntak av samme mengder nikotin [53].

Nikotins effekter på immunsystemet kan imidlertid være av betydning. Nikotin har både stimulerende og dempende immunologiske effekter og hva utfallet blir vil sannsynligvis påvirkes av en rekke forhold som f.eks. mengde og varighet av eksponering, eksponeringsvei, organsystemer involvert i immunresponsen og graden av involvering av autoimmune og inflammatoriske mekanismer. Kjønn, alder og sykdomsmanifestasjoner kan også påvirke effekten av nikotin [52]. En nylig studie fant høye nivåer av proteaser, dvs. enzymer som spalter proteiner i lungene hos e-sigarettbrukere. Nivåene var lik dem som ble observert hos røykere.

For høye proteasenivåer frigitt av immunceller i lungene forårsaker emfysem (endringer i lungestruktur). Studien fant også slike effekter av nikotin på dyrkede immunceller fra lungene og at høyere nivåer av nikotin induserte høyere proteasenivåer [54].

Generelt sett er det viktig å ha kunnskap om nikotinets bidrag til mulige helseskadelige effekter av e-sigarettbruk og bakenforliggende virkningsmekanismer.

Tobakksspesifikke nitrosaminer (TSNA)

De tobakksspesifikke nitrosaminene NNN (N-nitrosornikotin), NNK (4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon) og NNK-nedbrytningsproduktet NNAL 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butan-1-ol) er blant de viktigste og mest potente kreftfremkallende stoffene i tobakk [52]. Konsentrasjonene i e-sigarettaerosol er lave og medfører sannsynligvis liten kreftrisiko dersom e-sigarettenes brukes uten å varme opp elementet utover det som er tilfelle ved vanlig anbefalt bruk. Det er imidlertid en mulighet for at TSNA kan dannes i kroppen fra inntatt nikotin. Dette kan føre til en tilleggseksposering for TSNA.

En viktig mekanisme for de kreftfremkallende egenskapene til NNK og NNN er deres evne til å danne DNA-bindingsprodukter (DNA addukter) [55,56]. Dette kan føre til mutasjoner i DNA. Skjer dette i gener som regulerer celledeling, cellemodning og celledød kan cellene miste normale styringsmekanismer og kreftceller oppstå. En nylig dyre- og celledstudie [57] viste at damp fra e-sigaretter ga DNA addukter og reduserte reparasjonsaktiviteten knyttet til DNA skader hos mus. Studien viste at nikotin og det tobakksspesifikke nitrosaminet NNK (også et omdannelsesprodukt av nikotin) gitt hver for seg, ga samme type DNA-addukter og endret reparasjonsaktivitet i humane lunge- og urinblæreceller. Studien indikerer at nikotin omdannes til NNK in vivo (i en levende organisme, her dyr) og i humane celler in vitro (i dyrkede celler) og gir DNA-skade [57].

Propylenglykol og vegetabilsk glyserol

Ved oppvarming av e-sigaretter danner propylenglykol (PG) og vegetabilsk glyserol (VG) en aerosol av små væskepartikler som også kan inneholde andre stoffer, for eksempel smaksstoffer og nikotin. Eksposering for PG har tradisjonelt vært forbundet med lav risiko for alvorlig helseskade. Ved høye konsentrasjoner kan PG-damp virke irriterende på øyne og øvre luftveier, særlig hos følsomme personer. Det er noen holdepunkter for at inhalasjon av PG i lave konsentrasjoner kan forsterke/og eller inducere ulike allergiske symptomer [58].

PG aktiverer irritasjonsreseptorer i luftveiene. Slike reseptorer er involvert i astma og hyperreaktivitet. Det er også vist økte proteinkonsentrasjoner av slimproteinene mucin i lungene hos kroniske e-sigaretterbrukere. PG/VG, men ikke nikotin, økte uttrykket av genet for mucin etter e-sigaretteksponering i primære luftveiseepitelceller. PG og VG reduserte membranfluiditeten (lipidmolekylenes bevegelse i cellemembranen) i luftveiseepitel. Reduksjon i membranfluiditeten

kan påvirke transport av store molekyler i membranblærer inn (inkludert fagocytose dvs. opptak av f.eks. virus og bakterier) og ut av cellene samt interaksjoner mellom proteiner i cellemembranen [59].

Studier i humane celler viste at PG og VG reduserte antall levende celler og at økt antall smaksstoffer i e-væsken ga høyere toksisitet [60]. Langtidseksponering hos mus for e-sigarettaerosol med eller uten nikotin viste at aerosolen forstyrret likevekten av fettstoffer (lipidhomeostasen) i lungene og reduserte lungemakrofagenes evne til å bekjempe infeksjoner (økt sykkelighet og dødelighet i mus utsatt for influensavirus) samt reduserte produksjonen av surfaktant, et stoff som er viktig for at lungeblærene ikke skal kollapse. De e-sigarettsmedierte effektene var uavhengig av nikotinet, men relatert til PG og VG. Det ble også funnet opphopning av fettstoffer (lipider) i lungemakrofagene [61].

Både PG og VG kan dehydrere luftveiene. Dette kan forstyrre «slimheisen» og føre til luftveisobstruksjon og betennelse. PG og VG kan forårsake hyperosmotisk stress, noe som kan forårsake økt utskillelse av betennelsesfremmende mediatorer i lungene. Dette kan frembringe lekkasjer i små blodkar og innsnevring av luftveiene ved at spesifikke reseptorer på glatte muskelceller i luftveiene aktiveres. Sammen kan disse effektene forstyrre lungeblærenes overflatespenning og føre til at disse faller sammen. Dette forstyrrer lungegassutvekslingen [59,62].

Aldehyder

Ved bruk av e-sigaretter vil det ved oksidering av glyserol og propylenglykol dannes aldehyder som formaldehyd, acetaldehyd og akrolein [63]. Dette skjer ved de temperaturer som oppnås ved oppvarming i e-sigaretten [64,65]. Formaldehyd og acetaldehyd er kjent for å være kreftfremkallende men med en terskelverdi, dvs. eksponeringsmengder under denne verdien medfører ikke kreftrisiko. Mengdene av disse stoffene i aerosoler fra ulike typer e-sigaretter varierer, men har tidligere vært rapportert å være lavere enn i røyken fra konvensjonelle sigaretter [58,59]. Mengden man eksponeres for ved bruk av e-sigaretter vil imidlertid avhenge av innhold i aerosolen og bruksmønster slik at deres betydning for kreftrisiko er usikker. Det er i tillegg vist at formaldehyd i gassfase kan reagere med PG og VG og danne såkalte formaldehyd hemiacetaler. Disse finnes i aerosol-partikkel-fasen og kan derfor nå dypere ned i lungene, noe som kan ha betydning for skadelige effekter. Dette kan medføre at formaldehyd-eksponering ved bruk av e-sigaretter kan være høyere enn man tidligere har antatt ut fra målinger av formaldehyd i gassfasen uten at vi vet de helsemessige konsekvensene av dette [65].

Disse stoffene har imidlertid også andre effekter. Korttids eksponering for formaldehyd kan forårsake irritasjon av øyne, nese og svelg sammen med konsentrasjonsavhengig ubehagsfølelse, tåreflod, nysing, hosting, kvalme, pustevansker og luktubehag. Noen studier antyder at formaldehyd spiller en rolle for luftveissensibilisering eller lungeeffekter hos barn. Dette er

imidlertid ikke entydig avklart fordi samtidig eksponering for andre forurensninger i disse studiene gjør det vanskelig å fastslå formaldehyds bidrag til effektene. Hos rotter er det funnet at acetaldehyd induserer forsterkende avhengighetsrelaterede effekter av nikotin. En slik forsterkende effekt av nikotin og acetaldehyd sammen kan være av betydning for nikotinhengighet ved bruk av e-sigaretter [66]. I mennesker og i dyreforsøk er akrolein vist å kunne irritere øvre luftveier, øyne og hud. Akrolein reagerer lett med biologiske makromolekyler og kan føre til betennelsesreaksjoner, påvirke slimhinnen og forårsake skader i lungeveggen [58].

Smakstilsetninger

Smakstoffer som er tilgjengelige er oftest ikke testet for toksisitet. Mange av stoffene brukes i næringsmiddelindustrien og er regulert av aromaforskriften [67]. Tillatte stoffer er der vurdert som ufarlige i forbindelse med matinntak, men få av disse stoffene er testet for effekter ved inhalasjon. Disse stoffenes effekter på lunger ved de nivåer som oppnås ved e-sigarettdruk/damping er ikke dokumentert. Det er ingen regulering av konsentrasjoner av smakstilsetningsstoffer i e-sigaretter/fordampere. Smakstilsetningsstoffers konsentrasjoner i lungene ved e-sigarettdruk er ukjent.

En in vitro-studie vurderte rundt 150 e-væsker og fant en positiv sammenheng mellom antall smaker i en e-væske og væskens in vitro toksisitet [59]. Det fant også ut at konsentrasjonene av vanillin og cinnamaldehyd i forskjellige e-væsker hadde en sammenheng med generell toksisitet. Cinnamaldehyd i e-væsker forårsaket celledskader og endret funksjon hos epitelcellene samt betennelse in vivo. Tilstedeværelsen av diacetyl i e-væsker er kjent for å kunne gi lunge toksisitet og sammentrekning av bronchiolene.

Kort tid etter blanding kan aldehydforbindelser gjennomgå kjemiske reaksjoner med PG/VG som danner acetalforbindelser, som videre kan aktivere irritasjonsreseptorer [59]. Fetterman og medforfattere [68] viser at kortvarig eksponering for smakstilsetningsstoffer i tobakksprodukter induserer akutte endringer i funksjonen til cellene på innsiden av blodkarene (endotelcellene), noe som kan ha betydning for skadelige kardiovaskulære effekter.

Andre komponentgrupper

Bruk av e-sigaretter kan medføre varierende grad av eksponering for kreftfremkallende polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), flyktige organiske forbindelser som kan gi irritasjonseffekter ved høye konsentrasjoner samt forskjellige metaller (kadmium, sink, bly og nikkel). Disse metallene kan, avhengig av hvilket metall det er snakk om, ha helseskadelige effekter som inkluderer kreft, effekter på lunge, hjerte-kar, nyrer og nervesystem [58].

Tidligere analyser har gitt varierende resultater mht. konsentrasjoner av disse stoffene i e-sigarettaerosol. Det synes å være variasjon både mht. hvilke stoffer man ser på og mellom

forskjellige studier [69]. Totalinntaket vil imidlertid avhenge av både mengden i aerosol og av bruksmønster. Disse stoffenes bidrag til de rapporterte sykdomstilfellene i USA er uavklart.

Helsefare knyttet til bruk av e-sigaretter som produkt

I januar 2018 ga National Academies of Science, Engineering and Medicine ut en rapport som gjennomgikk over 800 forskjellige studier, hvor de oppsummerte at bruk av e-sigaretter forårsaker helserisiko [70]. Den konkluderte med at e-sigaretter både inneholder og avgir flere potensielt giftige stoffer, og innånding av helseskadelige kjemikalier kan forårsake irreversibel lungeskade og lungesykdom.

Studier i mennesker

Befolkningsstudier

Brukere av e-sigaretter har rapportert om symptomer fra nese, munnhule, svelg og luftveier. En undersøkelse av rundt 45 000 ungdommer i Hong Kong fant at bruk av e-sigaretter foregående måned var forbundet med økt sjanse for å rapportere kronisk hoste eller slimdannelse [59], mens en studie blant elever på videregående skole i California rapporterte at både tidligere og nåværende bruk av e-sigaretter var forbundet med en nesten dobling av risikoen for kronisk bronkittsymptomer (kronisk hoste, slim, eller bronkitt) [59].

Symptomer på økt astma/astmaforverring (usikkert om det bare foreligger tverrsnittstudier/selvrappert data) hos unge og KOLS (kronisk obstruktiv lungesykdom) hos voksne har blitt påvist hos brukere av e-sigaretter i forskjellige studiepopulasjoner [59]. Flere grupper har også undersøkt lungekapasiteten til røykere som går over til bruk av e-sigaretter. Selv om noen studier har funnet at e-sigaretbrukere opplever forbedringer i sin lungehelse, har ikke resultatene vært konsistente selv når brukerne var i stand til å redusere sigarettforbruket [59].

Betennelse og skade i luftveiene

Man har sett at (friske) e-sigaretbrukere har irritasjon av slimhinnene i luftveiene, og det er også rapportert tilfeller av mer alvorlig skade i bronkiene. Økte nivåer av slimproteinene mucin er påvist både i bronkialt epitel og i luftveissekresjoner hos e-sigaretbrukere, men mange av disse var tidligere røykere. Økte nivåer av mucin opptrer samtidig (viser omvendt korrelasjon) med nedgang i lungefunksjonen hos KOLS-pasienter og er en markør for kronisk bronkitt [59]. Flere studier har rapportert redusert utskillelse av nitrogenoksid etter eksponering for e-sigarettaerosol. En slik reduksjon kan opptre under forhold med høyt oksidativt stress. Videre har proteinanalyser fra e-sigaretbrukernes sputum (slim fra de nedre luftveiene) vist tegn til betennelse [59].

Betennelse og skade i lungeblærene

Flere rapporter fra USA har i det siste knyttet e-sigaretbruk til alvorlige betennelsesykdommer som påvirker de små luftveiene og alveolene: lipoid lungebetennelse, eosinofil lungebetennelse,

diffus alveolar blødning, respiratorisk bronkiolitt assosiert med interstitiell lungesykdom og hypersensitivitets-betennelse i lungene. Det sistnevnte er forårsaket av en betennelsesreaksjon mot kjente inhalasjonsantigener som ofte utvikler seg til livstruende lungefibrose [59].

En studie utsatte friske frivillige som ikke tidligere hadde røyket eller brukt e-sigaretter, for en enkelt dampepisode. Analyse av blodprøver viste økning i endoteliale mikropartikler (markør for endotel dysfunksjon), som er avstøtt fra endotel, noe som kan antyde at alveolære kapillærer ble aktivert eller skadet etter denne relativt milde eksponeringen. Utover dette er det relativt lite gjort for å evaluere effekten av e-sigarettaerosol på alveolært nivå hos mennesker. Om resultatene skyldes individuell mottakelighet, effekter av smaksstoffene eller andre stoffer i e-sigarettene, eller en kombinasjon av disse faktorene, er ukjent [59].

Skade på blodkar

Engangsinnånding av nikotinfri e-sigarettaerosol er vist å gi en akutt, men forbigående endring på endotelfunksjon hos unge friske ikke-røykere. Det ble observert redusert blodgjennomstrømning som varte i omtrent en time. Det er uklart hva som forårsaker skade på blodkar [71].

Immunologiske effekter

En studie av friske ikke-røykere utsatt for e-sigarettaerosol fant redusert hostefølsomhet [59]. Hvis cilienes (flimmerhårenes) funksjon også påvirkes negativt hos mennesker, som antydnet av dyre- og celleundersøkelser, kan kombinasjonen av redusert hoste og nedsatt slimhinneklareringsdisponere for økt risiko for lungebetennelse. Eksponering for e-sigaretter kan også i stor grad undertrykke viktige egenskaper ved det medfødte immunforsvaret. Celleprøver fra ikke-røykere, røykere og brukere av e-sigaretter viste omfattende immunsuppresjon på gennivå hos brukere av e-sigaretter. I en studie der man foretok bronkiol-alveolær skylning (BAL) (metode for å hente opp prøvemateriale fra bronkiene og alveolene) av friske ikke-røykere utsatt for e-sigarettaerosol, ble uttrykket av gener involvert i betennelse, endret i e-sigaretbrukernes alveolære makrofager to timer etter bare 20 drag/puffer [59]. Foreliggende data antyder at betennescellers evne til fagocytose, dvs. opptak av bakterier og virus (av betydning for infeksjonsforsvaret) kan være svekket hos e-sigaretbrukere [59].

Samlet sett viser disse studiene i mennesker hvordan bruk av e-sigaretter kan påvirke luftveier, lunger og immunforsvar og kanskje gjør dem mer utsatte for andre/senere påvirkninger som kan være mer direkte knyttet til de pågående rapporterte sykdomsutfallene i USA.

Dyrestudier

Rundt 60 studier av effekter av e-sigaretter er blitt utført, med eksponeringsvarighet fra en enkelt dose opp til 3-6 måneder. Akutte eksponeringer har forårsaket endringer på proteinnivå, inkludert oppregulering av muciner (hovedbestanddel i slim) og cytokiner (signalstoffer i immunsystemet), samt celleforandringer inkludert nedsatt autofagi (nedbrytning av materiale i

cellene). Dette vil sannsynligvis kunne bidra til økt infeksjonsmottakelighet (se også neste avsnitt). Kronisk eksponering for e-sigarett inducerer luftveisbetennelse, nøytrofil (>75 % av hvite blodceller, som bla. kan skyldes forhold som bakteriell infeksjon, inflammasjon), remodelering av luftveier og emfysem. Det er vist at 5-16 ukers e-sigaretteksponering induserte celledød (apoptose) i alveolene og strukturelle endringer som antyder emfysem (endret lungestruktur), men resultatene har ikke vært konsistente [59].

To ukers eksponering for e-sigaret aerosol hos mus reduserte overlevelsen og ga økt patogenbelastning etter inokulering med enten *Streptococcus pneumoniae* eller influensa A, to viktige infeksjøs agens som er årsak til lungebetennelse hos mennesker [59]. Videre kan aerosoleksponeringen føre til økt kolonisering i de øvre luftveiene med patogener. Mekanismene bak disse forandringene kan være knyttet til økt uttrykk av en bestemt reseptor som også er uttrykt i luftveiseepitel hos mennesker. Denne reseptoren gjør det mulig for *Streptococcus pneumoniae* å feste seg til cellene. E-sigaret bruk økte både uttrykk av reseptoren og festing av *S pneumoniae* til luftveisepitelet in vitro. Kronisk e-sigaret bruk økte også virulensen av *Staphylococcus aureus* og førte til økt biofilmdannelse. Disse dataene antyder at damping kan føre til økt infeksjonsmottakelighet. Dette ser ut til å korrelere med populasjonsdataene hos unge voksne mennesker, der dampere har økt frekvens av kronisk bronkittsymptomer [59].

Cellestudier

Flere studier har sett på effektene av e-sigarettdamp på celler fra luftveiene [59]. Blant effektene finner man en reduksjon i bevegelsene til flimmerhår i luftveisslimhinnen, og endret uttrykk av gener involvert i stressresponser. Aerosoldannelse av e-sigaret væske fører til dannelse av reaktive aldehyder inkludert akrolein og påvirkning av bestemte ionekanaler (cystisk fibrose transmembrane conductance regulator (CFTR)) i epitelcellene. Dette kan gi en dehydrering av luftveisepitelet. Sammen med redusert flimmerhår-funksjon kan dette medvirke til redusert fjerning av slim og bakterier og øke sjansen for å utvikle lungesykdom [59,72]. In vitro-studiene indikerer også at damping både kan aktivere immunceller og svekke noen av deres nøkkelfunksjoner [59].

Sykdomsutbruddet i USA knyttet til bruk av e-sigaretter

E-sigaretter har blitt solgt i USA i omtrent et tiår. Den amerikanske Food and Drug Administration (FDA) har så langt ikke gjennomført kvalitetskontroll, toksisitetstesting eller klinisk vurdering knyttet til brukersikkerhet for e-sigaretprodukter. De nøyaktige ingrediensene i e-sigaretter er ikke kjent, fordi FDA ikke har hatt en systematisk gjennomgang av innholdsstoffer [73,74]. Ingen vet hva som er i de ulike batchene av e-væske eller om det er trygt for brukerne når de inhaleres og deretter deponeres i vev i luftveiene og lungene i høye doser eller gjentatte doser over lengre perioder. Det er først de siste fem årene at det har blitt gjennomført mer omfattende forskning på hvilke helseskadelige effekter bruk av e-sigaretter kan gi.

Sommeren 2019 ble det rapportert flere hundre tilfeller av akutt luftveissykdom tilknyttet e-sigarettbruk i USA. Sykdomsbildet hos 53 affiserte e-sigarettbrukere ble nylig beskrevet (Christiani, 2019). De fleste pasientene hadde gastrointestinale symptomer (kvalme, oppkast, diare og magesmerter), alle hadde svekket almenntilstand der det vanligste symptomet var feber, mens nesten alle hadde symptomer fra luftveiene (kortpustethet, brystmerter og hoste). De fleste pasienter hadde lave oksygennivåer i blodet (arteriell hypoksemi), forhøyet antall nøytrofile celler (betennesceller) i blodet og forhøyede nivåer av transaminaser (en gruppe enzymer som kan lekke ut fra levercellene under pågående inflammasjon og er markører for celledskade) [53,59,76]. Fjorten pasienter gjennomgikk bronkoskopi der man fant forhøyet median nøytrofilprosent og tilsvarende reduksjon i makrofagprosent. Syv bronkioalveolære skylleprøver ble gjennomført og det ble påvist makrofager med lipidansamlinger. Femten pasienter ble diagnostisert med akutt lungesvikt. De fleste pasienter viste unormal røntgenfoto av brystet. Alle 48 pasienter som ble skannet med computertomografi, ble funnet å ha unormalt lungevev, og med typisk preget av matte, opake (røntgentette) områder i lungene [59,76]. Disse funnene er blitt overvåket av CDC, og lignende funn er rapportert i 25 stater [77]. Tilfellene representerer en liten prosentandel av de som bruker e-sigaretter, men alvorlighetsgraden av sykdommen er høy og ser ut som viral eller bakteriell lungebetennelse selv om det ikke er tilfellet.

Hva vet vi

CDC rapporterte 13. november 2019 om 2172 tilfeller av e-sigarett- eller dampingsassosiert lungeskade (e-cigarette or vaping product use associated lung injury; EVALI) fra 49 stater (alle unntatt Alaska), District of Columbia og to amerikanske territorier [53]. Hvorvidt EVALI er forårsaket av propylenglykol (PG)/vegetabilsk glyserin (VG) og nikotin fra e-sigaretter, eller skyldes tetrahydrocannabinols (THC) og/ eller assosierte løsningsmidler, smakstilsetningsstoffer eller stoffer som vitamin E er fortsatt delvis uavklart [78]. Det første tilfellet av e-sigaretter som induserte lipoid lungebetennelse ble dokumentert allerede i 2012. Lignende tilfeller er påvist i Japan, Storbritannia og Canada [79-81], noe som antyder at dette kan være et mer utbredt fenomen, selv om frekvensene fra land til land fortsatt er uavklart.

42 dødsfall er bekreftet i 24 stater. Flere dødsfall er under etterforskning. Basert på tall fra CDC 13. november 2019 var median alder på avdøde pasienter 52 år og varierte fra 17 til 75 år. Basert på tall fra CDC den 15. oktober 2019 var 70 % menn blant 1378 pasienter. Median alder for pasienter var da 24 år og alderen varierte fra 13 til 75 år. 79 % av pasientene var under 35 år [53].

Pasientene fordelte seg slik etter aldersgruppe:

- 14 % av pasientene var under 18 år
- 40 % av pasientene var 18 til 24 år gamle
- 25 % av pasientene var 25 til 34 år gamle

- 21 % av pasientene var 35 år eller eldre.

Blant 867 pasienter der man hadde informasjon om stoffer som ble brukt i e-sigaretter eller dampingsprodukter i løpet av 3 måneder før symptomdebut rapporterte ca. 86 % å ha brukt THC-holdige produkter; 34 % rapporterte eksklusiv bruk av THC-holdige produkter. Omtrent 64 % rapporterte å bruke nikotinholdige produkter; 11 % rapporterte eksklusiv bruk av nikotinholdige produkter [53].

Alle EVALI-pasienter har rapportert en historie om bruk av e-sigarett- eller dampingsprodukter. De fleste har vært knyttet til THC (tetrahydrocannabinol)-holdige produkter. Det kan tyde på at produkter som inneholder THC spiller en viktig rolle i utbruddet. Blant de rapporterte dødsfallene hadde alle dampet enten med THC eller nikotin eller en kombinasjon av de to de siste 3 månedene. De som er innlagt er stort sett unge og friske. I mange tilfeller rapporterte pasienter om en gradvis start av symptomer inkludert pustevansker, kortpustethet og/eller brystmerter før sykehusinnleggelse. Noen tilfeller rapporterte mild til moderat sykdom i mage-tarmkanalen, inkludert oppkast og diaré, eller andre symptomer som feber eller tretthet [53,59,76].

CDC utviklet nylig en metode for å analysere toksiske stoffer i lungeskyllevæsken fra lungesyke individer. I en nylig publisert rapport fra CDC (8. november 2019) ble det presentert resultater fra analyser av lungeskyllevæsken til 29 individer fra 10 forskjellige stater i USA som var blitt syke etter bruk av e-sigaretter [53, 82, 83]. Resultatene viste at vitamin E-acetat kunne påvises i lungeskyllevæsken fra alle de 29 pasientene. Tyve pasienter rapporterte å ha brukt THC-produkter. THC eller omdannelsesprodukter av THC ble påvist i 23 av 28 pasienters lungeskyllevæske inkludert i tre pasienter som sa de ikke hadde brukt THC-produkter. Dette kan tyde på at også noen individer som ikke brukte THC-produkter kunne eksponeres for vitamin E-acetat og bli syke. Omdannelsesprodukter fra nikotin ble påvist i lungeskyllevæsken fra 16 av 26 pasienter. Andre potensielt lungeskadelige stoffer ble ikke påvist i lungeskyllevæsken i disse prøvene [82]. Dette er dermed første gang man har påvist et potensielt toksisk stoff (vitamin E-acetat) i biologiske prøver fra lungene hos lungesyke e-sigarettbrukere. Resultatene er i overenstemmelse med analysene fra FDA der de har påvist vitamin E-acetat i produkter brukt av EVALI-pasienter.

Hva er det vi ikke vet

Mange forskjellige stoffer, produkter og produsenter er fortsatt under utredning. Den eller de spesifikke kjemiske eksponeringene som forårsaker lungeskader forbundet med bruk av e-sigarett- eller dampingsprodukter er fortsatt ikke fullstendig avklart. Lungeskadene har ikke vært knyttet til et bestemt merke eller smak på e-sigarettene. Det er ikke klart om det er hyppig bruk eller om helsetilstanden til personer med høyere risiko kan øke faren for lungeproblemer. Det er fortsatt lite kunnskap om de kroniske effektene i lunger ved e-sigarettbruk [53].

En vurdering av helsefare knyttet til enkeltkomponenter og e-sigaretter som helhet antyder at det kan være mange mulige årsaker til de rapporterte sykdomstilfellene. Samtidig forekommer mange av de innholdsstoffene som er beskrevet i små mengder slik at man ikke skulle forvente så alvorlige effekter. Det er imidlertid kjent at finfordelte partikulære forurensninger kan ha effekter som er vanskelig forutsigbare, fordi små partikler kan ha relativt større overflate som øker stoffenes reaktivitet og opptak.

I en artikkel i *New England Journal of Medicine* [84, 85] beskrives skaden som samsvarende med innånding av et reaktivt giftig kjemisk stoff. Det må være giftig for lungeceller, men stabilt nok til å vedvare i e-sigaretten (væsken og aerosolen). En mulig mekanisme kan være såkalte reaktive elektrofile stoffer som for eksempel smaksstoffer som vanligvis brukes i e-sigarettvæske, men kanskje i høyere konsentrasjoner enn de vanligvis forekommer. Elektrofile stoffer kan reagere med nukleofile proteinstrukturer (f.eks. sidekjeder på aminosyrer) og er involvert i blant annet oksidativt stress som kan gi vevsskade. Elektrofile stoffer kan også direkte aktivere viktige irritasjonsreseptorer (TRPA1) i lungene [86] og forårsake en type betennelsesrespons (nevrogen betennelse) tilsvarende den man ser ved eksponering for kjemiske stoffer i lungene [87]. Det er også foreslått at PG og VG kan reagere med smaksstoffer og danner oljedråper i lungene, men om dette er en medvirkende årsak til de rapporterte sykdomstilfellene er så langt kun en hypotese.

Selv om det ut fra analyser av lungeskyllevæsken til 29 pasienter kan se ut til at vitamin E-acetat er assosiert med e-sigaretindustert lungesykdom er det fullt mulig at mer enn en forbindelse eller ingrediens kan være en årsak til lungeskadene. I dette notatet reflekteres dette i de beskrivelsene av potensielle helseskadelige effekter som mange av ingrediensene i e-sigarettvæske og aerosol kan ha. Disse effektene inkluderer økte betennelsesrespons som kan tenkes å bidra inn i en totaleffekt. Det er viktig å merke seg at CDC skriver at selv om vitamin E-acetat ble påvist i alle prøvene, trengs ytterligere studier for å fastslå at dette stoffet er årsaken til de rapporterte sykdomstilfellene [53]. Slike studier må inkludere sammenligning med bronko-alveolære (BAL)-væskeprøver fra friske frivillige og dyreforsøk ved bruk av kontrollerte eksponeringer for å finne mulige bakenforliggende virkningsmekanismer. Inntil forholdet mellom vitamin E-acetat og lungesykdom er bedre karakterisert, mener CDC at det er viktig at vitamin E-acetat ikke blir tilsatt e-sigaret-produkter [53]. (I følge TPD er ikke vitamin E-acetat tillatt brukt (89).

Samlet sett vil bruk av e-sigaretter generelt innebære risiko for helseskadelige effekter. Når det gjelder den rapporterte økningen i tilfeller av alvorlig lungesykdom og dødsfall knyttet til bruk av e-sigaretter i USA har flere av innholdsstoffene i e-sigaret-væsken blitt foreslått å være involvert som årsaksfaktor(er). Oppdaterte resultater indikerer at vitamin E-acetat kan være en utløsende faktor for de alvorlige sykdomstilfellene, men det kan foreløpig ikke utelukkes at også andre stoffer, alene eller i kombinasjon kan spille en rolle i de rapporterte sykdomstilfellene.

CDC [53] anbefalinger er per dags dato blant annet at e-sigaretter og liknende produkter ikke skal brukes av ungdom eller gravide kvinner og at voksne som ikke bruker tobakksprodukter bør ikke begynne med e-sigaretter.

Reguleringsmessige aspekter

Det har lenge ikke vært påvist noen lignende tilfeller av lungesykdom i Europa. Derimot ble det i 2018 rapportert om et tilfelle i UK [79]. Dersom årsaken til sykdomsbildet kan tilskrives nikotinmengde eller innhold av THC er sannsynligheten for sykdomstilfeller i Norge mindre blant dem som bruker ulovlig produkter. Når registreringsordningen for e-sigaretter trer i kraft i Norge vil kun e-sigaretter med mengde inntil 20 mg/ml nikotin være tillatt. E-væske med THC/CBD (fra ekstrakter) er ulovlig å bruke eller omsette i Norge. I tillegg er det flere EU/EØS-land som anser CBD som ulovlig tilsetningsstoff, og i strid med tobakksdirektivet (TPD).

Som følge av forekomsten av ukjent lungesykdom og dødsfall har noen stater i USA opprettet forbud mot salg av smakstilsatte e-sigaretter [88]. Som beskrevet over er det mistanke om at vitamin E-oljer i e-sigarettene kan være en årsak til de alvorlige sykdomstilfellene i USA. Vitamin E-acetat har særlig vært knyttet til THC-holdige produkter som fortykningsmiddel, men kan sannsynligvis også forekomme i andre e-sigarettvæsker [53]. Vitamin E-acetat er et vanlig næringsstoff som normalt drikkes eller smøres på huden, men som kan være skadelig for lungene ved innånding. Tobakksdirektivet tillater imidlertid ikke vitaminer i e-sigarettvæske [89].

Litteraturliste

- [1] Dutra LM, Grana R, Glantz SA (2017). Philip Morris research on precursors to the modern e-cigarette since 1990. *Tobacco Control* 26(e2):e97-e105.
- [2] Huang J, Duan Z, Kwok J, et al. (2019). Vaping versus JUULing: how the extraordinary growth and marketing of JUUL transformed the US retail e-cigarette market. *Tobacco Control* 28(2):146-51.
- [3] Tan AS, Soneji S, Moran M & Choi K (2019). JUUL Labs' sponsorship and the scientific integrity of vaping research. *The Lancet* 394(10196): 366-368.
- [4] Talih S, Salman R, El-Hage R et al. (2019). Characteristics and toxicant emissions of JUUL electronic cigarettes. *Tobacco Control* 28(6): 678-680.
- [5] European Tobacco Products Directive (EUTPD) (2014/40/EU).
- [6] Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE & Patric ME (2019). Monitoring the Future national survey results on drug use 1975-2018: Overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research, University of Michigan.
- [7] Raymond BH, Collette-Merrill K, Harrison RG, et al (2018). The Nicotine Content of a Sample of E-cigarette Liquid Manufactured in the United States. *Journal of Addiction Medicine* Mar/Apr;12(2):127-131.
- [8] Lavery AA, Filippidis FT, Vardavas CI (2018). Patterns, trends and determinants of e-cigarette use in 28 European Union Member States 2014–2017. *Preventive Medicine* 116:13-18.
- [9] Hedman L, Backman H, Stridsman C, et al. (2018). Late Breaking Abstract - E-cigarette use among Swedish teenagers. *European Respiratory Journal* 52(suppl 62):OA5220.
- [10] Ruokolainen O, Ollila H, Karjalainen K. (2017). Determinants of electronic cigarette use among Finnish adults: Results from a population-based survey. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs* 34(6), 471-480.
- [11] Kræftens Bekæmpelse (2019). E-rygning i tal. <https://www.cancer.dk/forebyg/undga-roeg-og-rygning/e-cigaretter/tal-om-e-cigaretter/>
- [12] McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D (2019). Vaping in England: evidence update summary February 2019. A report commissioned by Public Health England. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/821179/Vaping_in_England_an_evidence_update_February_2019.pdf
- [13] Office for National Statistics (2019). E-cigarette use in Great Britain. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/drugusealcoholandsmoking/datasets/ecigaretteuseingreatbritain>
- [14] Dai H, Leventhal AM (2019). Prevalence of e-Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2018. *JAMA*. Published online September 16, 2019. doi:10.1001/jama.2019.15331.
- [15] Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, et al. (2019). E-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019. *JAMA*. Published online November 5, 2019. doi:10.1001/jama.2019.18387.

- [16] Fadus MC, Smith TT, Squeglia LM (2019). The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects. *Drug and Alcohol Dependence* 201(1), 85-93.
- [17] Fataar F, Hammond D (2019). The Prevalence of Vaping and Smoking as Modes of Delivery for Nicotine and Cannabis among Youth in Canada, England and the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16(21).
- [18] Bretteville-Jensen AL og Bramness JG (2019). *Cannabisboka*. Oslo: Universitetsforlaget.
- [19] Zetterqvist M, Ramstedt M. 2019. Tobaksvanor i Sverige 2003-2018. Pp. 47 in *CAN Rapport 183*. Stockholm: Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning.
- [20] Tam J & Warner KE (2018). Students' Cigarette Smoking and the Perceived Nicotine Content of Their E-cigarettes. *American Journal of Preventive Medicine* 55(3):376-383.
- [21] Centers for Disease Control and Prevention (2016). QuickStats: Cigarette Smoking Status Among Current Adult E-cigarette Users, by Age Group. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 65:1177.
- [22] Rutten LJF, Blake KD, Agunwamba AA, et al. (2015) Use of E-Cigarettes Among Current Smokers: Associations Among Reasons for Use, Quit Intentions, and Current Tobacco Use. *Nicotine & Tobacco Research* 17(10), 1228-1234.
- [23] Filippidis F, Lavery AA, Vardavas CI (2016). Experimentation with e-cigarettes as a smoking cessation aid: a cross-sectional study in 28 European Union member states. *BMJ Open* 6(10), Article number e012084.
- [24] Hummel K, Nagelhout GE, Willemsen MC, et al. (2015). Trends and socioeconomic differences in policy triggers for thinking about quitting smoking: Findings from the International Tobacco Control (ITC) Europe Surveys. *Drug and Alcohol Dependence* 155, 154-162.
- [25] Patel D, Davis KC, Cox S, et al. (2016). Reasons for current E-cigarette use among US adults. *Preventive Medicine* 93, 14-20.
- [26] Kinouani S, Leflot C, Vanderkam P, et al. (2019). Motivations for using electronic cigarettes in young adults: A systematic review. *Journal of Substance Abuse*. Published online: 22 Oct 2019. doi.org/10.1080/08897077.2019.1671937
- [27] Shiffman S, Sembower MA, Pillitteri JL, et al. (2015). The impact of flavor descriptors on nonsmoking teens' and adult smokers' interest in electronic cigarettes. *Nicotine and Tobacco Research* 17(10), 1255-1262.
- [28] Bold KW, Krishnan-Sarin S (2019). E-Cigarettes: Tobacco Policy and Regulation. *Current Addiction Reports* 6(2), 75–85.
- [29] Global Tobacco Control (2019). Country laws regulating e-cigarettes. https://globaltobaccocontrol.org/e-cigarette_policyscan
- [30] Gravely S, Driezen P, Ouimet J, et al. (2019). Prevalence of awareness, ever-use and current use of nicotine vaping products (NVPs) among adult current smokers and ex-smokers in 14 countries with differing regulations on sales and marketing of NVPs: cross-sectional findings from the ITC Project. *Addiction* 114(6), 1060-1073.

- [31] Cho HJ, Dutra LM, Glantz SA (2018). Differences in Adolescent E-cigarette and Cigarette Prevalence in Two Policy Environments: South Korea and the United States. *Nicotine & Tobacco Research* 20(8), 949-953.
- [32] Lee B, Lin HC, Seo DC (2019). Inclusion of electronic nicotine delivery systems in indoor smoke-free air policies and associated vaping behaviour. *Addictive Behaviors* 98, Article Number: UNSP 106061.
- [33] Hong H, McConnell R, Liu F, et al. (2019). The impact of local regulation on reasons for electronic cigarette use among Southern California young adults. *Addictive Behaviors* 91, 253-258. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.11.020.
- [34] Milicic S, DeCicca P, Pierard E, et al. (2018) An evaluation of school-based e-cigarette control policies' impact on the use of vaping products. *Tobacco Induced Diseases* 16, Article Number: 35.
- [35] Nicksic NE, Harrell MB, Perez A, et al. (2018). School Policy, Administrator Perceptions, and Student E-cigarette Use. *Health Behavior and Policy Review* 5(4), 72-82.
- [36] Llanes K, Cabriaes JA, Hernandez N, et al. (2019). Electronic cigarette use after the adoption of a tobacco-free campus policy. *Addictive Behaviors* 90, 324-328.
- [37] Braak DC, Cummings KM, Nahhas GJ, et al. (2019). Where Do Vapers Buy Their Vaping Supplies? Findings from the International Tobacco Control (ITC) 4 Country Smoking and Vaping Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16(3), Article Number: 338
- [38] Lund I, Scheffels J (2018). Gjennomgang av forskningslitteratur om tobakksproduktregulering. Notat til HOD. Folkehelseinstituttet.
- [39] Buckell J, Sindelar JL (2019). The impact of flavors, health risks, secondhand smoke and prices on young adults' cigarette and e-cigarette choices: a discrete choice experiment. *Addiction* 114(8), 1427-1435.
- [40] Chen-Sankey JC, Kong G, Choi K (2019). Perceived ease of flavored e-cigarette use and e-cigarette use progression among youth never tobacco users. *PLoS ONE* 14(2), Article Number: e0212353.
- [41] Soneji SS, Knutzen KE, Villanti AC (2019) Use of Flavored E-Cigarettes Among Adolescents, Young Adults, and Older Adults: Findings From the Population Assessment for Tobacco and Health Study. *Public Health Reports* 134(3), 282-292.
- [42] Meernik C, Baker HM, Kowitt SD, et al. (2019). Impact of non-menthol flavours in e-cigarettes on perceptions and use: an updated systematic review. *BMJ Open* 9:e031598. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031598.
- [43] McKelvey K, Baiocchi M, Ramamurthi D, et al. (2019). Youth say ads for flavored e-liquids are for them. *Addictive Behaviors* 91, 164-170. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.08.029.
- [44] Zare S, Nemati M, Zheng Y (2018). A systematic review of consumer preference for e-cigarette attributes: Flavor, nicotine strength, and type. *PLoS ONE* 13(3): e0194145.
- [45] Schneller LM, Bansal-Travers M, Goniewicz ML, et al. (2019). Use of Flavored E-Cigarettes and the Type of E-Cigarette Devices Used among Adults and Youth in the US-Results from Wave 3 of the

Population Assessment of Tobacco and Health Study (2015-2016). *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16(16), Article Number 2991.

[46] Russell C, McKeganey N, Dickson T, et al. (2018) Changing patterns of first e-cigarette flavor used and current flavors used by 20,836 adult frequent e-cigarette users in the USA. *Harm Reduction Journal* 15, Article Number: 33.

[47] Buckell J, Marti J, Sindelar JL. (2019). Should flavours be banned in cigarettes and e-cigarettes? Evidence on adult smokers and recent quitters from a discrete choice experiment. *Tobacco Control* 28(2), 168-175.

[48] Romberg, AR, Lo EJM, Cuccia AF, et al. (2019). Patterns of nicotine concentrations in electronic cigarettes sold in the United States, 2013-2018. *Drug and Alcohol Dependence* 203, 1-7.

[49] Morean ME, Kong G, Cavallo DA, et al. (2016). Nicotine concentration of e-cigarettes used by adolescents. *Drug and Alcohol Dependence* 167, 224-227.

[50] Goldenson NI, Leventhal AM, Stone MD, et al. (2017). Associations of Electronic Cigarette Nicotine Concentration With Subsequent Cigarette Smoking and Vaping Levels in Adolescents. *JAMA Pediatrics* 171(12), 1192-1199.

[51] Kosmider L, Kimber CF, Kurek J, et al (2018). Compensatory Puffing With Lower Nicotine Concentration E-liquids Increases Carbonyl Exposure in E-cigarette Aerosols. *Nicotine & Tobacco Research* 20(8), 998-1003.

[52] Folkehelseinstituttet. *Helserisiko ved snusbruk*. Rapport 2019 versjon 2.

[53] Centers for Disease Control and Prevention (2019a). Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lungdisease.html

[54] Ghosh A, Coakley RD, Ghio AJ, et al (2019). Chronic E-Cigarette Use Increases Neutrophil Elastase and Matrix Metalloprotease Levels in the Lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Aug 7. doi: 10.1164/rccm.201903-0615OC.

[55] Yalcin E & de la Monte S (2016). Tobacco nitrosamines as culprits in disease: mechanisms reviewed. *Journal of physiology and biochemistry* 72(1), 107–120. doi:10.1007/s13105-016-0465-9.

[56] Federal Register (2017).

[57] Lee HW, Park SH, Weng MW, et al (2018). E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(7). doi: 10.1073/pnas.1718185115. Epub 2018 Jan 29.

[58] Folkehelseinstituttet (2015). *Helserisiko ved bruk av e-sigaretter*. Rapport 2015.

[59] Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, et al (2019). What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* I5275. doi:10.1136/bmj.I5275. ISSN 0959-8138. PMID 31570493.

- [60] Sassano MF, Davis ES, Keating JE, et al (2018). Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. *PLoS Biology* 16(3), e2003904. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003904>
- [61] Madison MC, Landers CT, Gu BH, et al (2019). Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *Journal of Clinical Investigation*. Oct 1;129(10):4290-4304. doi: 10.1172/JCI128531.
- [62] Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, et al (2019). Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *American Journal of Physiology Lung-Cellular and Molecular Physiology* 316(5). doi: 10.1152/ajplung.00492.2018.
- [63] Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, et al (2013). Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine, followed by high-performance liquid chromatography. *Analytical Sciences* 29(12):1219-22.
- [64] Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, et al (2014). Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Archives of Toxicology* 88(7):1295-308. doi: 10.1007/s00204-014-1294-7.
- [65] Salamanca JC, Meehan-Atrash J, Vreeke S, et al. (2018). E-cigarettes can emit formaldehyde at high levels under conditions that have been reported to be non-averse to users. *Scientific Reports* 8 Article Number: 7559.
- [66] Folkehelseinstituttet (2008). *Mulig helsemessig betydning av tilsetningsstoffer i tobakk*. Rapport 2008.
- [67] Forskrift om aroma og næringsmiddelingsredienser med aromagivende egenskaper til anvendelse i og på næringsmidler (aromaforskriften). <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-06-06-669>
- [68] Fetterman JL, Weisbrod RM, Feng B, et al. (2018). Flavorings in Tobacco Products Induce Endothelial Cell Dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 38(7):1607-1615. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311156.
- [69] WHO. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. Document prepared for the World Health Organization. December 2015. https://www.who.int/tobacco/industry/product_regulation/BackgroundPapersENDS3_4November.pdf
- [70] The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine (2018). NAM Report - <https://www.nap.edu/resource/24952/012318ecigaretteConclusionsbyEvidence.pdf>
- [71] Caporale A, Langham MC, Guo W, et al (2019). Acute Effects of Electronic Cigarette Aerosol Inhalation on Vascular Function Detected at Quantitative MRI. *Radiology* 293(1):97-106. doi: 10.1148/radiol.2019190562.
- [72] Lin VY, Fain MD, Jackson PL, et al (2019). Vaporized E-Cigarette Liquids Induce Ion Transport Dysfunction in Airway Epithelia. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 61:162-173. doi:10.1165/rcmb.2017-0432OC.

[73] FDA (2019). <https://www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/fdas-deeming-regulations-e-cigarettes-cigars-and-all-other-tobacco-products>

[74] American Lung Association (2019). <https://www.lung.org/about-us/media/press-releases/expedite-fda-review.html>

[75] Christiani DC (2019). Vaping-Induced Lung Injury. Editorial. *New England Journal of Medicine* September 6, 2019. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1912032>

[76] Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al (2019). Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. doi:10.1056/NEJMoa1911614.

[77] Centers for Disease Control and Prevention (2019b). Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette–Product Use — Interim Guidance. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6836e2.htm?s_cid=mm6836e2_e&deliveryName=U CDC_921-DM8850

[78] Hammond D (2019). Outbreak of pulmonary diseases linked to vaping. *BMJ* 366:l5445. doi:10.1136/bmj.l5445.

[79] Itoh M, Aoshiba K, Herai Y, et al (2017). Lung injury associated with electronic cigarettes inhalation diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Respirology Case Reports* 6:e00282. doi:10.1002/rcr2.282.

[80] Viswam D, Trotter S, Burge PS, et al (2018). Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Reports* bcr-2018-224350. doi:10.1136/bcr-2018-224350.

[81] CBC (2019). Quebec resident confirmed as first Canadian case of vaping-related illness. 27 September 2019.

[82] Blount BC, Karwowski MP, Morel-Espinosa M, et al. (2019). Evaluation of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - 10 States, August-October 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 68(45):1040-1041. doi: 10.15585/mmwr.mm6845e2.

[83] Navon L, Jones CM, Ghinai I, et al. (2019). Risk Factors for E-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) Among Adults Who Use E-Cigarette, or Vaping, Products - Illinois, July-October 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 68(45):1034-1039. doi: 10.15585/mmwr.mm6845e1.

[84] Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. (2019). Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *New England Journal of Medicine* 381(15):1486-1487. doi: 10.1056/NEJMc1911995.

[85] Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, et al (2019). Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *New England Journal of Medicine* 381(18):1780-1781. doi: 10.1056/NEJMc1913069.

[86] Clapp PW and Jaspers I. (2017). Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. *Current Allergy Asthma Reports* Oct 5; 17(11): 79.

[87] Reilly CA. Neurogenic Inflammation: TRP Ion Channels in the Lung. Volume 8, 2010, Pages 129-149 *Comprehensive Toxicology*, (Second Edition).

[88] Tobaccofreekids (2019). <https://www.tobaccofreekids.org/assets/factsheets/0398.pdf>

[89] Tobakksdirektivet. TPD art. 20 nr.3 bokstav c, jf. art 7.nr 6.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/tobacco/docs/dir_201440_en.pdf

Vedleggstabeller

Vedleggstabell 1: Prosentandel (95 % konfidensintervall) som bruker fordampere i ulik grad etter alder, årene 2015-2018 samlet. Kilde: FHI/SSB og IPSOS

| Alder | FHI/SSB | | | | IPSOS | | | |
|---------|-----------------|-----------------|--------------------|-------|-----------------|-----------------|--------------------|-------|
| | Daglig | Av og til | Tidligere/aldri* | N | Daglig | Av og til | Tidligere/aldri | N |
| 16 - 25 | 0,4 (0,2 - 0,6) | 3,1 (2,6 - 3,6) | 96,6 (95,9 - 97,1) | 3955 | 1,1 (0,9 - 1,4) | 4,4 (3,9 - 4,9) | 94,5 (93,9 - 95,1) | 6058 |
| 26 - 35 | 1,0 (0,7 - 1,3) | 2,3 (1,8 - 2,8) | 96,8 (96,2 - 97,3) | 3643 | 1,5 (1,3 - 1,8) | 2,1 (1,9 - 2,4) | 96,3 (95,9 - 96,7) | 10355 |
| 36 - 45 | 1,0 (0,7 - 1,3) | 2,1 (1,7 - 2,6) | 96,9 (96,3 - 97,4) | 4070 | 1,4 (1,2 - 1,6) | 2,1 (1,8 - 2,3) | 96,5 (96,2 - 96,8) | 12039 |
| 46 - 55 | 1,1 (0,8 - 1,4) | 2,9 (2,5 - 3,5) | 96,0 (95,4 - 96,5) | 4401 | 1,3 (1,1 - 1,6) | 2,2 (1,9 - 2,5) | 96,5 (96,1 - 96,9) | 8681 |
| 56 - 65 | 0,8 (0,6 - 1,2) | 2,4 (1,9 - 2,9) | 96,8 (96,2 - 97,3) | 3690 | 1,0 (0,8 - 1,3) | 2,2 (1,8 - 2,5) | 96,8 (96,4 - 97,2) | 7156 |
| 66 - 75 | 0,6 (0,4 - 1,0) | 1,4 (1,0 - 1,9) | 98,0 (97,4 - 98,5) | 2685 | 0,5 (0,3 - 0,7) | 1,4 (1,1 - 1,7) | 98,2 (97,8 - 98,5) | 5987 |
| Alle | 0,8 (0,7 - 0,9) | 2,4 (2,2 - 2,6) | 96,8 (96,5 - 97,0) | 22444 | 1,2 (1,1 - 1,3) | 2,3 (2,2 - 2,4) | 96,5 (96,3 - 96,6) | 50276 |

Vedleggstabell 2: Prosentandel (95 % konfidensintervall) som bruker fordampere i ulik grad etter år, personer i alderen 16-74 år. Kilde: FHI/SSB og IPSOS

| År | FHI/SSB | | | | IPSOS | | | |
|------|-----------------|-----------------|--------------------|-------|-----------------|-----------------|--------------------|-------|
| | Daglig | Av og til | Tidligere/aldri | N | Daglig | Av og til | Tidligere/aldri | N |
| 2015 | 0,9 (0,7 - 1,2) | 2,5 (2,2 - 3,0) | 96,6 (96,1 - 97,0) | 5886 | 1,0 (0,9 - 1,2) | 2,5 (2,2 - 2,8) | 96,5 (96,1 - 96,8) | 11897 |
| 2016 | 0,7 (0,5 - 1,0) | 2,6 (2,2 - 3,0) | 96,7 (96,2 - 97,2) | 5436 | 1,1 (0,9 - 1,3) | 2,0 (1,7 - 2,2) | 96,9 (96,6 - 97,2) | 12980 |
| 2017 | 0,8 (0,6 - 1,0) | 2,3 (1,9 - 2,7) | 96,9 (96,5 - 97,4) | 5667 | 1,4 (1,2 - 1,6) | 2,7 (2,5 - 3,0) | 95,9 (95,5 - 96,2) | 12104 |
| 2018 | 0,9 (0,7 - 1,2) | 2,3 (2,0 - 2,8) | 96,8 (96,3 - 97,2) | 5455 | 1,3 (1,1 - 1,5) | 2,1 (1,9 - 2,4) | 96,6 (96,2 - 96,9) | 13295 |
| Alle | 0,8 (0,7 - 0,9) | 2,4 (2,2 - 2,6) | 96,8 (96,5 - 97,0) | 22444 | 1,2 (1,1 - 1,3) | 2,3 (2,2 - 2,4) | 96,5 (96,3 - 96,6) | 50276 |

Vedleggstabell 3a: Prosentandel (95 % konfidensintervall) som bruker fordampere i ulik grad blant ulike røykestatusgrupper, personer i alderen 16-74 år, 4. kvartal 2017-2018 samlet. Kilde: SSB/FHI

| Røykestatus | Bruker fordampere daglig | Bruker fordampere av og til | Brukte fordampere tidligere | Har aldri bruk fordampere | N |
|---|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|------|
| Røyker daglig | 2,9 (1,6 - 5,4) | 12 (8,9 - 15,9) | 22,2 (18,1 - 26,9) | 62,9 (57,6 - 67,8) | 342 |
| Røyker av og til, aldri daglig | 0,0 | 5,4 (2,4 - 11,5) | 12,5 (7,5 - 20,0) | 82,1 (73,9 - 88,2) | 112 |
| Røyker av og til, tidligere daglig | 3,1 (1,0 - 9,3) | 7,3 (3,5 - 14,6) | 12,5 (7,2 - 20,8) | 77,1 (67,6 - 84,4) | 96 |
| Røyker ikke nå, men tidligere daglig | 2,1 (1,3 - 3,5) | 1,5 (0,9 - 2,8) | 3,8 (2,6 - 5,5) | 92,5 (90,4 - 94,3) | 711 |
| Røyker ikke nå, men tidligere av og til | 0,3 (0,0 - 2,0) | 0,9 (0,3 - 2,7) | 4,1 (2,4 - 6,7) | 94,8 (91,9 - 96,7) | 345 |
| Aldri røykt | 0,2 (0,1 - 0,5) | 0,2 (0,1 - 0,5) | 0,9 (0,5 - 1,4) | 98,8 (98,1 - 99,2) | 1726 |
| Alle | 1,0 (0,7 - 1,4) | 2,1 (1,7 - 2,7) | 4,7 (4,1 - 5,5) | 92,2 (91,2 - 93,0) | 3332 |

Vedleggstabell 3b: Prosentandel (95 % konfidensintervall) som bruker fordampere i ulik grad blant ulike røykestatusgrupper, personer i alderen 16-74 år, 2015-2018 samlet. Kilde: IPSOS

| Røykestatus | Bruker fordampere daglig | Bruker fordampere av og til | Brukte fordampere tidligere | Har aldri bruk fordampere | N |
|---|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------|
| Røyker daglig | 2,5 (2,1 - 3,0) | 12,9 (12 - 13,9) | 21,1 (20,0 - 22,4) | 63,5 (62,1 - 64,9) | 4488 |
| Røyker av og til, aldri daglig | 1,1 (0,7 - 1,7) | 7,8 (6,7 - 9,1) | 6,0 (5,0 - 7,1) | 85,1 (83,4 - 86,6) | 1863 |
| Røyker av og til, tidligere daglig | 4,5 (3,7 - 5,4) | 7,1 (6,2 - 8,2) | 11,1 (9,9 - 12,4) | 77,3 (75,6 - 78,9) | 2493 |
| Røyker ikke nå, men tidligere daglig | 2,8 (2,5 - 3,1) | 1,1 (1,0 - 1,3) | 5,7 (5,3 - 6,2) | 90,3 (89,8 - 90,8) | 11551 |
| Røyker ikke nå, men tidligere av og til | 0,4 (0,3 - 0,5) | 1,0 (0,8 - 1,2) | 3,4 (3,0 - 3,8) | 95,2 (94,7 - 95,7) | 7817 |
| Aldri røykt | 0,0 (0,0 - 0,1) | 0,2 (0,2 - 0,3) | 0,5 (0,4 - 0,6) | 99,2 (99,1 - 99,4) | 22064 |
| Alle | 1,2 (1,1 - 1,3) | 2,3 (2,2 - 2,4) | 4,7 (4,5 - 4,9) | 91,8 (91,5 - 92,0) | 50276 |