

## נייר עמדה על הפחתת הנזק מטבק הצהרה שהוכנה על ידי ועדת בקרת הטבק של ה-ERS

### מהי הפחתת נזק?

האיגוד הבינלאומי להפחתת הנזק (International Harm Reduction Association), בתיאום עם ארגון הבריאות העולמי, מגדיר הפחתת נזק כ-"מדיניות, תוכניות ופרקטיקות שמטרתן בעיקר לצמצם את ההשלכות השליליות הבריאותיות, החברתיות והכלכליות של השימוש בתרופות פסיכואקטיביות מבלי להפחית בהכרח את צריכת התרופות"<sup>[2:1]</sup>. הפחתת נזקים עלתה לסדר היום לאחר שסכנת התפשטות HIV בקרב משתמשי סמים הוכרה לראשונה. הפחתת נזקים נותנת קדימות לנקודת המבט של בריאות הציבור, שמטרתה לעצור או לצמצם נזק מידי כאשר אנשים בסיכון אינם מגיבים לטיפול. שאלת ההימנעות ארוכת טווח משימוש בסמים נותרת ללא מענה או פתוחה<sup>[3]</sup>.

### מדוע חשוב לדון בהפחתת נזקים ומה פירוש הפחתת נזק בפיקוח על הטבק?

מגיפת המחלות הנגרמות על-ידי עישון במאה ה-20 נמנית בין אסונות בריאות הציבור הגדולים ביותר במאה האחרונה, והוערך כי עישון יהרוג כמיליארד בני אדם במאה ה-21<sup>[4]</sup>. עישון הוא לא אורח חיים או הרגל רע, אלא מחלה כרונית<sup>[4]</sup>. סיגריות הן ממכרות, בדומה להרואין ולקוקאין, וניקוטין, חומר פסיכואקטיבי, הוא הסוכן העיקרי של ההתמכרות<sup>[5]</sup>. שינויים בייצור הטבק הגבירו משמעותית את הסיכון להתמכרות לניקוטין בקרב מעשנים<sup>[5]</sup>. האסטרטגיה להפחתת נזקים למעשנים כוללת המלצה על שימוש במוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין, כגון מוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (Smokeless Tobacco - טבק ללעיסה או למציצה), סיגריות אלקטרוניות או מוצרי טבק מחומם חדשים, במקום סיגריות קונבנציונליות, ובכך להחליף מוצר מזיק מאוד במוצר מזיק פחות, אך עדיין מזיק. זהו רעיון אינטואיטיבי ומושר, ולכן מפתה מאוד עבור מעשנים, אנשי מקצוע בתחום הבריאות, ופוליטיקאים. למרבה הצער, המצב לאמיתה הרבה יותר מורכב.

בעוד שטיפולים בתחליפים לאופיואידים, כגון מתדון, ניתנים רק למכורים אשר נמצאים בסיכון הגבוה ביותר ומנוהלים על ידי אנשי מקצוע בתחום הבריאות, החלופות לעישון המכילות ניקוטין, כגון סיגריות אלקטרוניות ומוצרי טבק מחומם, הם מוצרי צריכה המשווקים בשוק הרחב. ברוב המדינות מוצרים אלה נגישים עבור האוכלוסייה הכללית, כולל אלה שמעולם לא היו מכורים לניקוטין. בעוד שהשכיחות הממוצעת של שימוש בסיכון גבוה באופיואידים בקרב מבוגרים נאמדת ב-0.4% מאוכלוסיית האירופי<sup>[6]</sup>, קרוב לאחד מכל חמישה מבוגרים באירופה הוא מעשן<sup>[7]</sup>.

אנו מציגים להלן שבעה טיעונים מדוע אין להשתמש באסטרטגיית הפחתת נזקים כאסטרטגיה מבוססת אוכלוסייה בפיקוח על טבק.

## 1. האסטרטגיה להפחתת נזקי הטבק מבוססת על טענות שגויות כי מעשנים אינם יכולים להפסיק לעשן או לא רוצים להפסיק לעשן

הנחת יסוד זו היא פשוט לא נכונה – במציאות, רוב המעשנים רוצים להפסיק<sup>[9;8]</sup>. מחקר אירופי נרחב הראה כי רק עשרה אחוזים של המעשנים בהחלט אינם רוצים להפסיק<sup>[10]</sup>. שיעור גבוה של מעשנים גם לא אוהבים להיות תלויים בניקוטין ורוצים להפסיק לעשן על מנת "להחזיר לעצמם את השליטה על חייהם"<sup>[12;11]</sup>. מיליוני מעשנים ברחבי העולם הפסיקו ורובם הפסיקו באמצעות כוח הרצון בלבד<sup>[13]</sup>, ללא שימוש בתחליפי ניקוטין (NRT) או בתרופות אחרות להפסקת עישון. יתרה מכך, אין בנמצא הוכחות ל-"התקשחות" עמדת המעשנים; נהפוך הוא, כנראה שישנה "התרככות", כיוון שמעשנים כיום מעשנים פחות סיגריות ליום, בעלי מוטיבציה גבוהה להפסיק, פחות מרוצים מהמשך העישון, ומדווחים על תלות פחותה בטבק בהשוואה לעבר<sup>[17;16;15;14]</sup>. לכן, בנוגע להתמכרות לטבק, המטרה העיקרית היא להניע ולתמוך במשתמשים בטבק להפסיק לעשן<sup>[18]</sup>. טיפולים מוכחים להתמכרות לטבק קיימים והינם בטוחים וחסכוניים. המטרה היא הפסקה ומניעת חזרה, כדי להשיג הימנעות ארוכת-טווח מעישון<sup>[19]</sup>. רוב מוצרי הניקוטין, כולל מוצרי טבק מחומם וסיגריות אלקטרוניות, הם מכשירים לשאיפת ניקוטין. במסלול זה הניקוטין מגיע למוח במהירות רבה מאוד, וכתוצאה מכך ישנו סיכון גבוה של המשך ההתמכרות, אשר מציב אתגרים בפני הטיפול להפסקת עישון<sup>[20]</sup>.

לסיכום, מרבית המעשנים רוצים להפסיק, ושיעור גבוה אינם מרוצים מהתלות בניקוטין. מוצרים אלטרנטיביים המכילים ניקוטין הם ממכרים ביותר. טיפולים מוכחים לתלות בניקוטין קיימים והינם בטוחים ויעילים כלכלית. אסור לנו לוותר על המעשנים.

## 2. האסטרטגיה להפחתת נזקי הטבק מתבססת על הנחות בלתי מוכחות כי מוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין יעילים מאוד בסיוע להפסקת עישון

נערכו ניסויים רנדומליים מועטים ביותר על מנת לבדוק אם סיגריות אלקטרוניות יעילות יותר מאשר תרופות קיימות להפסקת עישון<sup>[22;21]</sup>. בניסוי מבוקר אקראי (randomized controlled trial - RCT) בבריטניה נמצא כי סיגריות אלקטרוניות יעילות פי שניים מטיפול בתחליפי ניקוטין (NRT) לאחר שנה אחת, בשילוב עם ייעוץ אינטנסיבי להפסקת עישון<sup>[21]</sup>. אולם, 80% מהמעשנים לשעבר המשיכו להשתמש בסיגריות אלקטרוניות לאחר שעזבו את הסיגריות הקונבנציונליות, ומתוך אלו שהמשיכו לעשן, לפחות 25% השתמשו גם בסיגריות אלקטרוניות בסוף המחקר<sup>[21]</sup>. בניסוי RCT נוסף שמטרתו הפחתת עישון, נמצאה גם השפעה על הפסקת עישון. מאידך גיסא, שני ניסויים אקראיים מעשיים (לא קליניים) המשווים סיגריות אלקטרוניות לתחליפי ניקוטין (NRT)<sup>[24;23]</sup> או פרמקותרפיה<sup>[24]</sup> לא מצאו הבדל משמעותי בשיעורי ההימנעות בעישון לאורך שישה חודשים<sup>[24;23]</sup>. יתר על כן, מטא-אנליזה של מחקרים אורכיים על האפקטיביות של סיגריות אלקטרוניות גם כן הראתה כי בעוד שני ניסויים קליניים הצביעו על השפעות מועילות של סיגריות אלקטרוניות על שיעורי הפסקת עישון, 14 מתוך 15 מחקרים אורכיים על חיים אמיתיים הראו שהשימוש בסיגריות אלקטרוניות פוגם באופן משמעותי בהימנעות<sup>[25]</sup>. כנראה שהאפקט תלוי באם הסיגריות האלקטרוניות משמשות בזירה קלינית בשילוב עם ייעוץ מקצועי, או בסביבת "חיים האמיתיים".

כך נצפה גם לגבי טיפול בתחליפי ניקוטין: קיימות ראיות איכותיות מניסויים מבוקרים (RCT)<sup>[26]</sup> ומרפאות להפסקת עישון<sup>[27]</sup>, המוכיחות כי כל צורות הטיפול בתחליפי ניקוטין (NRT) מגדילות את שיעורי הפסקת העישון, בעוד שהשימוש ב-NRT שנרכש ללא מרשם מזהה עם סיכויים נמוכים משמעותית להימנעות מעישון בהשוואה לאי שימוש בתרופות להפסקת עישון<sup>[27]</sup>. מחקר פרוספקטיבי, המבוסס על מדגם של כלל האוכלוסייה בבריטניה, מצא כי שימוש יומי בסיגריות אלקטרוניות בזמן העישון קשור כנראה לעלייה נוספת בשיעורי הניסיונות להפסיק לעשן ולצמצם את העישון, אך לא עם הפסקת עישון<sup>[28]</sup>. ממצא זה משתקף גם במחקרים פרוספקטיביים אחרים על שימוש של מעשנים בסיגריות אלקטרוניות<sup>[32;31;30;25;29]</sup>. הסיבה לכך עשויה להיות כי סיגריות אלקטרוניות מקודמות כ- "בטוחות", ולכן כאמצעי להנות מניקוטין בכל מקום, ועל כן עשוי לפגוע ברצון להפסיק לעשן. יש הטוענים כי מוצרים המכילים תחליפי ניקוטין מסייעים יותר להפסקת עישון מאשר שום שימוש בסיוע. מחקר גדול מבוסס אוכלוסין הראה כי משתמשים בסיגריות אלקטרוניות נוטים פחות לדווח על הימנעות מעישון מאשר משתמשים בשיטות הפסקה מבוססות, וכי הם לא נטו יותר לדווח על הימנעות מעישון מאלה שלא השתמשו בכל סיוע<sup>[33]</sup>.

נראה כי סיגריות אלקטרוניות הן יעילות רק במסגרת קלינית, בשילוב עם ייעוץ תכופ; עם זאת, פחות מ-5% מכלל המעשנים בבריטניה וכ-1% מכלל המעשנים בדנמרק (שתי מדינות עם שירותי הפסקת עישון מפותחים ללא תשלום) משתמשים בשירותי הפסקת העישון הלאומיים<sup>[35;34]</sup>. בחלקים רבים של העולם הטיפול המקצועי אפילו פחות נפוץ, מה שמעיד כי לא תהיה לכך השפעה, או השפעה שלילית, על הפסקת עישון. למרות שחלק מהמעשנים המשתמשים בסיגריות אלקטרוניות לא יפנו למרפאות להפסקת עישון, לא נראה כי זה יגרום ליותר מעשנים להפסיק. ניסויים אקראיים מועטים בדקו את היעילות ארוכת הטווח של מוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק ללעיסה או למציצה) כאמצעי להפסקת עישון<sup>[38;37;36]</sup>, והם לא הראו כל השפעה; חברת טבק אחת אפילו נמנעה מפרסום תוצאות של מחקר אקראי שלילי של snus בשל שיעורי הפסקה נמוכים מאוד<sup>[39]</sup>. אין מחקרים עצמאיים אשר בדקו את ההשפעה של מוצרי טבק מחומם על הפסקת עישון לטווח ארוך, ושני יצרנים עיקריים של סיגריות אלקטרוניות ומוצרי טבק מחומם מצהירים כי המוצר שלהם אינו מיועד להפסקת עישון<sup>[41;40]</sup>. לסיכום, יש מחסור בראיות המוכיחות את ההשפעה של מוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין כאמצעי יעיל להפסקת עישון. בסביבה של חיים אמיתיים, השימוש בהם כנראה דווקא פוגם בהפסקת עישון.

### 3. האסטרטגיה להפחתת נזקי הטבק מבוססת על הנחות שגויות שמעשנים יחליפו סיגריות קונבנציונליות

#### במוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין

רוב המשתמשים בסיגריות אלקטרוניות (בדרך כלל 60-80%) ממשיכים לעשן<sup>[47;46;45;44;43;42]</sup>, וייתכן שאין אצלם ירידה משמעותית בצריכת סיגריות קונבנציונליות<sup>[50;49;48]</sup>. נטען כי נעשה שימוש כפול בסיגריות קונבנציונליות ואלקטרוניות רק למשך תקופת מעבר קצרה. עם זאת, נראה כי למרות שבקרוב משתמשים כפולים יש סיכוי גבוה יותר לניסיון להפסיק לעשן מאשר באוכלוסייה הכללית, הם אינם נוטים יותר להתנזר לחלוטין מסיגריות או ממוצרי טבק אחרים בטווח הארוך<sup>[51]</sup>. מחקר מבוסס אוכלוסייה גדול מבריטניה הסיק כי "אם השימוש בסיגריות אלקטרוניות בזמן שהעישון פעל להפחתת צריכת הסיגריות באנגליה בין השנים 2006 ל-2016, ההשפעה ברמת האוכלוסייה הייתה ככל הנראה קטנה מאוד"<sup>[52]</sup>.

ישנם מעט מאוד ממצאים לגבי ההשפעות הבריאותיות של שימוש כפול בסיגריות אלקטרוניות וקונבנציונליות. מחקר אחד מצא ששימוש כפול אינו קשור לירידה ברמות חומרים מסרטנים או רעלנים<sup>[53]</sup>. מחקר גדול אחר מצא שהחשיפה לרעלנים היתה גבוהה יותר (10% עד 36%) בקרב משתמשים כפולים מאשר בקרב מעשנים של סיגריות רגילות בלבד<sup>[47]</sup>. שימוש כפול הוא גם שכיח מאוד בקרב משתמשים במוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק ללעיסה או למציצה)<sup>[54;46]</sup>. קיימות עדויות מוגבלות על מוצרי טבק מחוממים, אך מחקר עצמאי מצא כי כל המשתמשים הנוכחיים המשיכו להשתמש בסיגריות<sup>[55]</sup>. במחקר שנערך בקרב מבוגרים קוריאנים צעירים, כל משתמשי הטבק המחומם ציינו כי הם משתמשים משולשים - בסיגריות רגילות, סיגריות אלקטרוניות וטבק מחומם<sup>[55]</sup>. ההשפעות של קוקטייל זה אינן ידועות. כמו כן, מוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין הינם שונים מאוד מסיגריות קונבנציונליות ועשויים ליצור חשיפות ייחודיות לרעלנים או חשיפות לרעלנים שאינם מסווגים כיום כמזיקים, כגון אלה הקשורים לתמציות טעם לסיגריות אלקטרוניות.

לסיכום, רוב האנשים משתמשים במוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין כתוסף לסיגריות קונבנציונליות, ולא כחלופה לעישון. לכן, לא תהיה תועלת בריאותית עבור רוב המעשנים, ועבור כמה מהם אולי עשוי אפילו להיות סיכון מוגבר לנזקים.

#### **4. האסטרטגיה להפחתת נזקי הטבק מבוססת על הנחות בלתי מתועדות, כי מוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין אינם בדרך כלל מזיקים**

לסיגריות קונבנציונליות ישנן השלכות בריאותיות הרסניות; לכן, כל מוצר אליו נשווה אותן יהיה מזיק פחות. מזיק פחות, עם זאת, זה לא אותו דבר כמו בלתי מזיק. שימוש בסיגריות אלקטרוניות בלבד, במקום בסיגריות רגילות, יקטין ככל הנראה את חשיפת המשתמשים לרעלנים<sup>[56]</sup>, אך ירידה בחשיפה לרעלנים אינה מובילה בהכרח להפחתה משמעותית בנזק לבני אדם. הראיות תומכות בכך שלחשיפה נמוכה מאוד לעשן טבק (כלומר, כמה סיגריות ביום או שימוש מזדמן), ישנה השפעה משמעותית בגרימת מחלת לב איסכמית<sup>[57]</sup>. קיים מינון תגובה לא-ליניארי, והסיכון העודף בקרב מעשנים של רק 5 סיגריות ביום הוא כ-50%<sup>[58]</sup>. צמצום הסיכונים הבריאותיים הקשורים בעישון מחייב הפסקה מוחלטת. יתר על כן, באשר לשימוש בטבק, מעקב ארוך טווח אחר מעשנים לא הוכיח שמעשנים כבדים שמפחיתים את צריכת הסיגריות היומית שלהם מפחיתים משמעותית את הסיכון למוות בטרם עת<sup>[60;56;59]</sup>. אין שימוש בטוח בטבק.

ישנן עדויות רבות לכך שתרסיסי (אירוסולים) סיגריות אלקטרוניות מכילים מתכות, כי תרסיסים עשויים לגרום לליקויים חריפים בתפקוד התא האנדוטלי ולקדם היווצרות של דלקת/מתח חמצון תגובתי, וכי חומרים כימיים הקיימים באירוסולים מסוגלים לגרום לנזק ל-DNA ולמוטגנזה<sup>[56]</sup>. בניסויי vivo, כמו גם במחקרים בבעלי חיים, נמצאו דלקות והצטלקות בדרכי הנשימה<sup>[65;64;63;62;61]</sup> וליקויים בתפקוד הריאות<sup>[67;66]</sup>. חשיפה לנזלי סיגריות אלקטרוניות קידמה זיהום נגיפי נשימת<sup>[68]</sup> וחיידקים הפכו אגרסיביים יותר כאשר נחשפו לאדי סיגריה אלקטרונית<sup>[64]</sup>. ניסויים בבני אדם הראו חסימה בדרכי הנשימה<sup>[69]</sup> ואי-סדירות (dysregulation) בהומאוסטזיס בריאה לאחר שאיפה לטווח קצר<sup>[70]</sup>. בנוסף, ישנן ראיות מתונות ממחקרים מבוססי אוכלוסייה על שיעול מוגבר וצפצופים בקרב מתבגרים ועל עלייה בחריפות אסתמה<sup>[56]</sup>, גם לאחר חשיפה מיד שנייה בלבד לאדי סיגריות אלקטרוניות<sup>[71]</sup>.

אם כן, רוב המחקרים העצמאיים מצביעים על נזק פוטנציאלי<sup>[56;73;72]</sup>, אך העדויות בשלב זה הן מוגבלות ואין בידנו עדויות לגבי ההשפעות הבריאותיות ארוכות הטווח של שימוש בסיגריות אלקטרוניות. קיים מידע מסוים על שימוש ארוך-טווח במוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק ללעיסה או למציצה), המראה סיכון מוגבר בקרב המשתמשים לאוטם שריר הלב, והעלייה בסיכון חושבה כגבוהה ביותר באזור האירופי, בהתבסס על השימוש בשבדיה ב-snuff/snus לח<sup>[74]</sup>. כל מוצרי הטבק שנצרכים שלא בדרך העישון מכילים ניטרוסמינים מסרטנים הספציפיים לטבק, אם כי הרמות שונות במוצרים השונים<sup>[75]</sup>. מוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק למציצה או ללעיסה) אחראים למספר רב של מקרי מוות מסרטן ברחבי העולם<sup>[77;76]</sup>, אך ההוכחות לגבי הסיכון לסרטן כתוצאה מהשימוש ב-snuff/snus שבדי לח אין חד-משמעיות<sup>[75;82-84;81;80;79;78]</sup>.

יש מעט מאוד מידע על ההשפעות הבריאותיות של מכשירי טבק מחומם ומרבית המחקרים בוצעו על ידי תעשיית הטבק. נתוני התעשייה לגבי בעלי החיים הראו דלקת ריאות<sup>[85]</sup> ונתונים בבני אדם לא הראו שיפור בתפקודי הריאות לאחר המעבר מטבק בשריפה למוצרי טבק מחומם<sup>[86]</sup>. הנתונים של תעשיית הטבק גם אינם מוכיחים סיכון נמוך יותר באופן קבוע לנזק בבני אדם כאשר נעשה שימוש במוצר טבק מחומם במקום סיגריה קונבנציונלית<sup>[86]</sup>. חוקרים עצמאיים מצאו כי למוצרי טבק מחומם, באופן דומה מאוד לעשן סיגריות, יש פוטנציאל להגביר את הלחץ החמצוני, כמו גם דלקות, זיהומים, ושינויים במבנה דרכי הנשימה, וכן לגרום לשינויים אחרים הקשורים במחלת ריאות כרונית בדרכי הנשימה של המשתמשים במכשירים אלה<sup>[63]</sup>. מחקרים אחרים הראו כי חומרים מזיקים אינם מופחתים ב-95%, כפי שנטען לעתים קרובות על ידי תעשיית הטבק<sup>[89;88;87]</sup>, ולמעשה הריכוזים של כמה מרכיבים מזיקים אף נמצאו גבוהים יותר. שילוב של נתונים בבעלי חיים ובבני אדם מצביע על פגיעה אפשרית בכבד<sup>[90]</sup> ובריאות<sup>[91]</sup>. מאחר שבמחקרים עם ניגוד עניינים לא נמצא כל נזק משמעותי יותר מאשר מחקרים ללא ניגוד עניינים<sup>[72]</sup>, חשוב לערוך יותר מחקרים עצמאיים באיכות גבוהה.

לסיכום, אין כל ראיות לכך שמוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין הינם בטוחים. להיפך, מחקרים רבים תיעדו השפעות בריאותיות שליליות, וחוסר הוודאות מתרכז סביב מידת הנזק ולא בעצם קיומו של נזק הקשור למוצרים אלו.

## 5. מוצרי ניקוטין חלופיים עשויים להשפיע לרעה על בריאות הציבור גם אם מתברר ש"אחד מול אחד" הם פחות מזיקים מאשר סיגריות רגילות

האסטרטגיה להפחתת נזקים מתמקדת אך ורק במעשנים, אך מעשנים הם מיעוט באוכלוסייה. יש לקחת בחשבון את השפעת השימוש במוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין על הרוב הלא-מעשן באוכלוסייה - לא מעשנים ומעשנים לשעבר - כמו גם את הסיכון הפוטנציאלי של הנורמליזציה מחדש של עישון בחברה. למרות שקשה לנבא את ההשפעה ארוכת הטווח של מוצרי ניקוטין חלופי על בריאות האוכלוסייה<sup>[94;93;92]</sup>, לקידום נרחב עשויות להיות מגוון של השפעות בריאותיות שליליות ברמת האוכלוסייה<sup>[95]</sup>. רבע מהמשתמשים הצעירים בסיגריות אלקטרוניות באוסטרליה מעולם לא עישנו<sup>[21]</sup>. סיגריות אלקטרוניות בטעמי סוכריות או פירות מושכים מאוד ילדים ומתבגרים<sup>[96]</sup>, כמו גם בני נוער בסיכון נמוך להתחלת עישון<sup>[97]</sup>. בחלקים מסוימים של העולם יש התפשטות משמעותית של שימוש בסיגריות אלקטרוניות בקרב בני הנוער<sup>[21;99;98]</sup>.

ראש מינהל המזון והתרופות האמריקני (FDA) קבע כי בארצות הברית ישנה עלייה בשימוש בסיגריות אלקטרוניות בקרב בני נוער ברמת המגיפה<sup>[100]</sup>. חשוב גם לציין כי השימוש בסיגריות אלקטרוניות אינו מונע עישון. אדרבא, ישנן ראיות ניכרות לכך ששימוש מתבגרים בסיגריות אלקטרוניות מגביר את הסיכון שלהם להתחיל בעישון סיגריות רגילות<sup>[102;101;56]</sup>.

סקר חוזר ונשנה על עישון במדגם מייצג של האוכלוסייה הכללית האיטלקית הראה כי בקרב משתמשים בסיגריות אלקטרוניות, מספרם של אלו שהתחילו (מחדש) לעשן לאחר השימוש בסיגריות אלקטרוניות עלה של מספרם של אלו שהפסיקו לעשן לאחר שימוש בסיגריות אלקטרוניות<sup>[103]</sup>. בקרב כלל המשתמשים, 13% הפסיקו לעשן לאחר שניסו סיגריות אלקטרוניות, בעוד ש-22% התחילו לעשן או חזרו לעשן לאחר שימוש בסיגריות אלקטרוניות. האומדנים המקבילים בקרב משתמשים רגילים היו 25%-ו-28%, בהתאמה<sup>[103]</sup>.

מחקרים ארוכי טווח מצביעים על כך ששימוש במוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק ללעיסה או למציצה), כמו שימוש בסיגריות אלקטרוניות, אינו מונע עישון מאוחר יותר, אלא להיפך, מגביר את הסבירות להתחלת עישון<sup>[106;105;104]</sup>. מחקר אורך נרחב הראה כי לשימוש ב- snus/snuff לא היתה שום השפעה לטובה על הפסקת עישון, הפחתה, צמצום או מניעת התחלת עישון בקרב גברים צעירים בשווייץ<sup>[105]</sup>. מחקרים אורכיים מארה"ב מצביעים על כך ששינוי התנהגות מעישון לשימוש במוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק ללעיסה או למציצה) הוא נדיר ביותר, בעוד ששכיח מאוד לעבור ממוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון למוצרי עישון (כמעט כל משתמש רביעי)<sup>[107]</sup>. תעשיית הטבק מצביעה תמיד על שוודיה כמודל לחיקוי בהפחתת נזקים: במדינה זו שכיחות נמוכה מאוד של עישון, שכיחות גבוהה של שימוש ב- snus/snuff ושיעורי סרטן ריאות שהם חצי או שליש מאלה של מדינות אחרות באירופה. בין השאר, תעשיית הטבק "מתעלמת" מכך שבשוודיה כבר היו שיעורי סרטן ריאות נמוכים בהרבה בשנות ה-50 עד ה-70, לפני העלייה בשימוש של גברים ב- snus; כי שכיחות עישון בקרב נשים שוודיות ירדה ללא שימוש ב- snus; וכי אחוז גדל והולך של משתמשים snus/snuff הם כאלה שמעולם לא עישנו<sup>[108]</sup>. בארצות הברית, שכיחות גבוהה של שימוש ב- snuff נמצא במדינות עם שכיחות עישון גבוהה<sup>[109]</sup>. לפיכך, אין כל אינדיקציה כי שימוש במוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק ללעיסה או למציצה) הינו אמצעי יעיל להפחית את העישון ברמת האוכלוסייה.

באיטליה, כמעט מחצית מהמשתמשים בטבק מחומם, ויותר ממחצית מהאנשים המעוניינים בטבק מחומם, הם כאלה שמעולם לא עישנו<sup>[110]</sup>. העיצוב המחוכם והטענות בדבר היותו מוצר בלתי מזיק באופן כללי, פונים למעשנים מתבגרים וצעירים, כמו גם אל לא מעשנים.

לסיכום, כאשר מעריכים את היתרונות והחסרונות של מוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין, עלינו לשקול את השפעתם על כלל האוכלוסייה, לא רק על המעשנים, שהם מיעוט. בפרספקטיבה של בריאות הציבור, למוצרים אלו עשויה להיות השפעה שלילית נטו, במיוחד בגלל הגידול בשימוש בקרב לא מעשנים. קיימות ראיות משמעותיות לכך ששימוש של בני נוער במוצרי ניקוטין חלופיים מגביר את הסיכון לעישון בעתיד.

## 6. מעשנים רואים במוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין אלטרנטיבה בת-קיימא לשירותי הפסקת עישון מבוססי

### ראיות ולטיפול תרופתי להפסקת עישון

תרופות המבוססות על ראיות ושירותים קיימים להפסקת עישון הינם אפקטיביים<sup>[112;111]</sup>. סקר נרחב ב-28 מדינות באיחוד האירופי הראה כי השימוש בסיגריות אלקטרוניות כעזר להפסקת עישון עלה בחמש השנים האחרונות, בעוד שהשימוש בפרמקותרפיה (כולל NRT) ושירותי הפסקת עישון ירדו בזמנית<sup>[113]</sup>. בבריטניה, מספר המעשנים שעשו ניסיון להפסיק לעשן באמצעות שירותי הפסקת עישון של NHS ירד ב-66% בשש השנים האחרונות<sup>[34]</sup>, ובעוד שהשימוש בסיגריות אלקטרוניות להפחתת נזקים (לא להפסקת עישון) עלה, השימוש בקרב מעשנים ב-NRT ירד<sup>[114]</sup>. מגמות אלה עשויות להיות עצמאיות, אבל לא ניתן לשלול כי סיגריות אלקטרוניות תפסו את מקומם של השימוש בשירותי הפסקת עישון מבוססי ראיות והפרמקותרפיה המוכחת רפואית. אין מידע על ההשפעה של מוצרי טבק שנצרכים שלא בדרך העישון (טבק ללעיסה או למציצה) ומוצרי טבק מחומם על השימוש בשירותי הפסקת עישון ובטיפול תרופתי.

לסיכום, נצפתה ירידה בשימוש בשירותי הפסקת עישון ובטיפול תרופתי מוכח רפואית, במקביל לגידול בשימוש בסיגריות אלקטרוניות, דבר המצביע על כך שמוצרים חלופיים המכילים ניקוטין עשויים להחליף אמצעים להפסקת עישון יעילים ומבוססים על ראיות.

## 7. האסטרטגיה להפחתת נזקי הטבק מבוססת על טענות שגויות שאיננו יכולים לרסן את מגיפת הטבק

קיימות אסטרטגיות יעילות רבות להפחתת עישון ברמת האוכלוסייה<sup>[115;8]</sup>. הירידה בעישון בשל אמצעי בקרת טבק הינה ללא ספק אחד ההצלחות הגדולות ביותר בתחום בריאות הציבור<sup>[5]</sup>. במדינות בהן יש בקרת טבק חזקה (כלומר, מחירים גבוהים על טבק, אריזות אחידות, איסור הצגה בנקודות מכירה, אכיפה חזקה של גיל מינימלי לרכישה, איסורי שיווק מקיפים, מסעות פרסום אינטנסיביים נגד עישון, שירותי הפסקת עישון ללא תשלום) נרשמה ירידה מרשימה ומהירה בשכיחות העישון. שכיחות עישון יומי בין 10-12% היא כיום המציאות במדינות עם שיעורי עישון גבוהים בעבר, כגון נורבגיה, שוודיה, קנדה, ברזיל, הונג קונג ומדינת קליפורניה. במדינות עם בקרת טבק חלשה, כגון דנמרק<sup>[116]</sup>, דווח במשך שנים רבות על קיפאון בשיעורי העישון. בצרפת, מיליון מעשנים הפסיקו לעשן בשנה אחת עקב שיפור בבקרת הטבק (תמחור סיגריות גבוה יותר, אריזות אחידות, קמפיינים, חודש נטול טבק לאומי ותוכנית לאומית ייעודית להפחתת עישון), ונרשמה כמו כן ירידה בעישון בקרב בני נוער, ובעלי הכנסה נמוכה. לסיכום, בקרת טבק היא אחת ההצלחות הגדולות ביותר של בריאות הציבור ומדינות בהן יש בקרת טבק חזקה חוו ירידה מרשימה בשכיחות עישון. אנחנו יודעים מה עובד. אנחנו צריכים מנהיגים אמיצים ליישם את השיטות המבוססות על ראיות<sup>[117]</sup>.

## מוצרי ניקוטין חלופיים הינם התאמה של תעשיית הטבק לצמצום בצריכת הטבק, ירידה בקבלת תופעת העישון, והגברת הרגולציה של סיגריות.

עלינו להודות כי לאנשי מקצוע רבים בתחום הבריאות ובתחום הפיקוח על הטבק ולמקבלי ההחלטות אשר ממליצים על האסטרטגיה להפחתת נזקים יש כוונות טובות. הם רואים בהפחתת נזקים דרך פרגמטית לצמצום ההשפעות הבריאותיות ההרסניות של מגפת הטבק. עם זאת, על כוונות טובות תמיד להיתמך על-ידי ראיות חזקות לפני יישום בקנה מידה גדול. ראינו תוצאות קטסטרופאליות כאשר מתעלמים מהראיות<sup>[118]</sup>. עדיין חסרים ממצאים על הבטיחות ועל האפקטיביות של מוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין כאמצעי להפסקת עישון, בעוד שהשימוש במוצרים המכילים ניקוטין מתפשט אל לא-מעשנים, וזה מאוד מדאיג. צמצום נזקים תוך פיקוח על הטבק צריך להיות שמור למיעוט של מעשנים בסיכון גבוה; זו אינה אסטרטגיה המיועדת לכלל האוכלוסייה.

עובדה נוספת שלא ניתן להתעלם ממנה היא כי מוצרים חלופיים לאספקת ניקוטין מיוצרים בעיקר על-ידי תעשיית הטבק, וכי לתעשיית הטבק יש אינטרס כלכלי חזק בהפצת מוצרים אלה בקרב אנשים רבים ככל האפשר - מעשנים כמו גם לא מעשנים. תעשיית הטבק מייצרת מוצרי טבק "בטוחים" יותר (כלומר, סיגריות עם פילטר, לייט, אולטרה-לייט, מופחתות עיטון, וכו') מאז שנות החמישים. מסמכים פנימיים של תעשיית הטבק הראו כי חברות הטבק ניסו להרתיע מעשנים מגמילה על ידי פיתוח מוצרים שנראו פחות מזיקים, פחות ממכרים או מקובלים יותר מבחינה חברתית: "ייתכן שנגמלים יונעו לא להפסיק, או לפחות יישארו בשוק יותר זמן... לסיגריה הבטוחה תהיה משיכה רחבה, מוגבלת בעיקר על ידי לחצים חברתיים להפסיק"<sup>[119]</sup>. בתעשייה היה ידוע כי אין למוצרים כאלה שום יתרון בריאותי<sup>[120]</sup>. יתר על כן, אף על פי שמדען מתוך תעשיית הטבק הזהיר כי: "ההשפעה של המעבר לסיגריה דלת-ניטרן עשויה להגדיל, ולא להפחית, את הסיכונים שבעישון"<sup>[121]</sup>, תעשיית הטבק עדיין השיקה ושיווקה את המוצר כהרבה יותר בטוח. בתעשייה היה גם ידוע כי מוצרים כאלה לא עוזרים למעשנים להפסיק<sup>[120]</sup>. יהיה זה מאוד נאיבי להאמין כי תעשיית הטבק השתנתה מאז.

לאחר השקת מוצרי הטבק המחוממים שלה, הודיעה חברת טבק גדולה בשנה שעברה כי בכוונתה להפסיק את ייצור הסיגריות ולעבור למוצרים אחרים נטולי עשן<sup>[122]</sup>. תעשיית הטבק מנסה לשקם את המוניטין שלה, להיראות כחברה אחראית בחברה וכחלק מהפתרון, כך שתוכל להשפיע בצורה יעילה יותר על מקבלי ההחלטות. המסמכים הפנימיים מהתעשייה מראים כי חברות הטבק אינן מתכוונות להפסיק את ייצור הסיגריות הקונבנציונליות, כפי שהן טוענות<sup>[123]</sup>. להיפך, הן משתמשות במשאבים עצומים מול המאמצים לצמצום עישון קונבנציונאלי<sup>[124]</sup> וכדי להרחיב מכירת סיגריות קונבנציונאליות במדינות בעלות הכנסה נמוכה<sup>[125;123]</sup>.

מעשנים רבים מתפתים על ידי מוצרים אחרים המכילים ניקוטין. במקום לחפש סיוע מקצועי בהפסקת עישון, הם עוברים לאחד מהמוצרים הללו, כביכול בטוחים יותר, מתוך אמונה כי הם בטוחים. כאשר אדם מפסיק לעשן לחלוטין (אך לא באופן חלקי) הוא או היא יחוו יתרונות בריאותיים רבים, שכן אין עוד חשיפה לחומרים מזיקים. למעשנים שעוברים למוצרים חלופיים עדיין תהיה חשיפה ארוכת טווח לחומרים רעילים ומסרטנים. למרות שהיא מופחתת, המשך החשיפה לרעלנים היא חלופה רעה להפסקת עישון.



## מהי המלצת ה-ERS?

האסטרטגיה להפחתת נזקי הטבק מבוססת על טענות והנחות טובות, אבל לא נכונות, ולא מתועדות. מכשירים חדשים לאספקת טבק וניקוטין, בעלי פוטנציאל לכאורה להפחתת נזקים, הם דוגמאות לגישות לא מספיקות טובות להפחתת נזקים. בנאום המרכזי שלה בפתחת הכנס השמיני של ועידת הצדדים לאמנה הבינלאומית לפיקוח על הטבק (COP8), וורה לואיזה דה קוסטה, ראש המזכירות בנושא בקרת טבק של ארגון הבריאות העולמי (Framework Convention on Tobacco Control - WHO FCTC) הצהירה בנוגע למוצרי העישון החדשים: "הצדדים צריכים לזרז את יישום סעיף ההנחיות 5.3 ולהבטיח כי הוא חל על כל האינטרסים המסחריים והמובטחים של תעשיית הטבק, כולל התייחסות לטענות בלתי מוכחות על הפחתת נזק"<sup>[126]</sup>. קרוב ל-40 מדינות כבר הוציאו את הסיגריות האלקטרוניות ו/או את הניקוטין הנוזלי אל מחוץ לחוק.

שבועת היפוקרטס מחייבת את הרופא לשמור על סטנדרטים אתיים ספציפיים ו-"ראשית, לא לעשות שום נזק". ריאות האדם נוצרות כדי לנשום אוויר נקי, לא "רמות מופחתות של רעלים וחומרים מסרטנים", וגוף האדם אינו אמור להיות תלוי בסם ממכר. על כן, ה-ERS אינו ממליץ על כל מוצר שהוא אשר מזיק לריאות ולבריאות האדם, ולכן, ה-ERS תומך ביישום האמנה הבינלאומית לפיקוח על הטבק של ארגון הבריאות העולמי (WHO FCTC), ואינו יכול להמליץ על הפחתת נזקי טבק כאסטרטגיה מבוססת אוכלוסייה.

## References:

1. What is Harm Reduction? A position statement from the International Harm Reduction Association. [https://www.hri.global/files/2010/08/10/Briefing\\_What\\_is\\_HR\\_English.pdf](https://www.hri.global/files/2010/08/10/Briefing_What_is_HR_English.pdf) London, United Kingdom April 2010 [
2. WHO. Secondary Management of substance abuse. Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization 1994. [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/who\\_lexicon/en/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/). 1994.
3. Davoli M, Simon R, Griffiths P. Current and future perspectives on harm reduction in the European Union. In: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Harm reduction: evidence, impacts and challenges. . In: Monographs. E, ed. Luxembourg: Publications Office of the European Union. ISBN 978-92-9168-419-9. doi: 10.2810/29497, 2010.
4. A Report of the Surgeon General: How Tobacco Smoke Causes Disease, 2010. The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease. In: Helath USDo, Human S, eds. Office of The Surgeon General, Rockville MD: Public Health Service, 2010.
5. 2014 Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress. In: Public Health S, Office of the Surgeon G, eds. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Human Services, 2014.
6. European Drug Report 2017. Drug use prevalence and trends. High-risk opioid users: heroin still dominates. [http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017/html/prevalence-trends/high-risk-opioid-users\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017/html/prevalence-trends/high-risk-opioid-users_en): European Drug Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; [accessed 01.10. 2018].
7. Tobacco consumption statistics. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Tobacco\\_consumption\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Tobacco_consumption_statistics): Eurostat. Statistics Explained; [updated 24.09.2018. accessed 01.10. 2018].
8. Drope J, Schluger N. The Tobacco Atlas. Sixth Edition [www.cancer.org](http://www.cancer.org). 250 Williams Street, Atlanta, Georgia 30303 USA: Published by the American Cancer Society, Inc., 2018.
9. Rosendahl Jensen H, Davidsen M, Ekholm M, et al. Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2017. (National Health Survey 2017). [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Sundhedsstyrelsen, Islands Brygge 67, 2300 København S: Danish National Board of Health, 2018.
10. Thyrian JR, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E, et al. The relationship between smokers' motivation to quit and intensity of tobacco control at the population level: a comparison of five European countries. *BMC public health* 2008;8:2. doi: 10.1186/1471-2458-8-2 [published Online First: 2008/01/05]
11. Orleans CT, Schoenbach VJ, Salmon MA, et al. A survey of smoking and quitting patterns among black Americans. *Am J Public Health* 1989;79(2):176-81. [published Online First: 1989/02/01]
12. Struik LL, O'Loughlin EK, Dugas EN, et al. Gender differences in reasons to quit smoking among adolescents. *The Journal of school nursing : the official publication of the National Association of School Nurses* 2014;30(4):303-8. doi: 10.1177/1059840513497800 [published Online First: 2013/07/19]
13. Edwards SA, Bondy SJ, Callaghan RC, et al. Prevalence of unassisted quit attempts in population-based studies: a systematic review of the literature. *Addict Behav* 2014;39(3):512-9. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.10.036 [published Online First: 2013/12/18]

14. Feliu A, Fernandez E, Martinez C, et al. Are smokers "hardening" or rather "softening"? An ecological and multilevel analysis across 28 European Union countries. *Eur Respir J* 2019 doi: 10.1183/13993003.00596-2019 [published Online First: 2019/06/22]
15. Brennan E, Greenhalgh EM, Durkin SJ, et al. Hardening or softening? An observational study of changes to the prevalence of hardening indicators in Victoria, Australia, 2001-2016. *Tob Control* 2019 doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-054937 [published Online First: 2019/05/31]
16. Kulik MC, Glantz SA. Similar softening across different racial and ethnic groups of smokers in California as smoking prevalence declined. *Prev Med* 2019;120:144-49. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.01.020 [published Online First: 2019/02/01]
17. Pisinger C, Jorgensen T, Toft U. A multifactorial approach to explaining the stagnation in national smoking rates. *Dan Med J* 2018;65(2) [published Online First: 2018/02/03]
18. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior. New York: Guildford Press 1991.
19. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *RespirCare* 2008;53(9):1217-22.
20. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362(24):2295-303. doi: 10.1056/NEJMra0809890 [published Online First: 2010/06/18]
21. Melka AS, Chojenta CL, Holliday EG, et al. Predictors of E-cigarette Use Among Young Australian Women. *Am J Prev Med* 2019;56(2):293-99. doi: 10.1016/j.amepre.2018.09.019 [published Online First: 2018/12/18]
22. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019 doi: 10.1056/NEJMoa1808779 [published Online First: 2019/01/31]
23. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9905):1629-37.
24. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, et al. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2018;378(24):2302-10. doi: 10.1056/NEJMsa1715757 [published Online First: 2018/05/24]
25. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet RespirMed* 2016;4(2):116-28.
26. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *CochraneDatabaseSystRev* 2012;11:CD000146.
27. Kotz D, Brown J, West R. Prospective cohort study of the effectiveness of smoking cessation treatments used in the "real world". *Mayo Clinic proceedings* 2014;89(10):1360-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.004 [published Online First: 2014/10/06]
28. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, et al. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* 2015;110(7):1160-68.
29. Pearson JL, Stanton CA, Cha S, et al. E-Cigarettes and Smoking Cessation: Insights and Cautions From a Secondary Analysis of Data From a Study of Online Treatment-Seeking Smokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17(10):1219-27. doi: 10.1093/ntr/ntu269 [published Online First: 2014/12/30]
30. Weaver SR, Huang J, Pechacek TF, et al. Are electronic nicotine delivery systems helping cigarette smokers quit? Evidence from a prospective cohort study of U.S. adult smokers, 2015-2016. *PLoS One* 2018;13(7):e0198047. doi: 10.1371/journal.pone.0198047 [published Online First: 2018/07/10]

31. Zawertailo L, Pavlov D, Ivanova A, et al. Concurrent E-Cigarette Use During Tobacco Dependence Treatment in Primary Care Settings: Association With Smoking Cessation at Three and Six Months. *Nicotine Tob Res* 2017;19(2):183-89. doi: 10.1093/ntr/ntw218 [published Online First: 2016/09/11]
32. Shi Y, Pierce JP, White M, et al. E-cigarette use and smoking reduction or cessation in the 2010/2011 TUS-CPS longitudinal cohort. *BMC public health* 2016;16(1):1105. doi: 10.1186/s12889-016-3770-x [published Online First: 2016/10/23]
33. Gorini G, Ferrante G, Quarchioni E, et al. Electronic cigarette use as an aid to quit smoking in the representative Italian population PASSI survey. *Prev Med* 2017;102:1-5. doi: 10.1016/j.ypmed.2017.06.029 [published Online First: 2017/06/28]
34. Statistics on NHS Stop Smoking Services in England - April 2017 to March 2018. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/statistics-on-nhs-stop-smoking-services-in-england/april-2017-to-march-2018>: NHS Digital; [accessed 04.02.2019].
35. Grønbaek A, Rasmussen M, Tønnesen H. Rygestopbasens årsrapport. Aktiviteter afholdt i 2016 med opfølgning i 2017. WHO-CC, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2017., 2018.
36. Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L. Smoking cessation with smokeless tobacco and group therapy: an open, randomized, controlled trial. *Nicotine Tob Res* 2008;10(8):1365-72. doi: 10.1080/14622200802238969 [published Online First: 2008/08/08]
37. Fagerstrom K, Rutqvist LE, Hughes JR. Snus as a smoking cessation aid: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine Tob Res* 2012;14(3):306-12. doi: 10.1093/ntr/ntr214 [published Online First: 2011/10/14]
38. Hatsukami DK, Severson H, Anderson A, et al. Randomised clinical trial of snus versus medicinal nicotine among smokers interested in product switching. *Tob Control* 2016;25(3):267-74. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-052080 [published Online First: 2015/05/21]
39. Neeley EE, Glantz SA. RJ Reynolds has not published a negative randomised clinical trial of Camel Snus for smoking cessation. *Tob Control* 2017;26(3):357-58. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-052913 [published Online First: 2016/05/22]
40. JUUL. Marketing & Social Media Code <https://www.juul.com/our-responsibility#regulation>: JUUL Labs; 2019 [accessed 22.05. 2019].
41. IQOS. Evidence related to the impact on tobacco users and non-users. Evaluation of studies related to proposed labels, labeling, and advertising. <https://www.fda.gov/media/110768/download>. In: Administration. FUFaD, ed., 2018 January 24-25.
42. Hedman L, Backman H, Stridsman C, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. *JAMA network open* 2018;1(3):e180789. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0789 [published Online First: 2019/01/16]
43. Use of e-cigarettes (vapourisers) among adults in Great Britain. <http://ash.org.uk/media-and-news/press-releases-media-and-news/large-national-survey-finds-2-9-million-people-now-vape-in-britain-for-the-first-time-over-half-no-longer-smoke/>: ASH. Action on smoking and health.; [accessed 09.10.2018 2018].
44. Christensen T, Welsh E, Faseru B. Profile of e-cigarette use and its relationship with cigarette quit attempts and abstinence in Kansas adults. *PrevMed* 2014;69:90-94.

45. Jeon C, Jung KJ, Kimm H, et al. E-cigarettes, conventional cigarettes, and dual use in Korean adolescents and university students: Prevalence and risk factors. *Drug and alcohol dependence* 2016;168:99-103. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.08.636 [published Online First: 2016/10/30]
46. Sung HY, Wang Y, Yao T, et al. Polytobacco Use and Nicotine Dependence Symptoms Among US Adults, 2012-2014. *Nicotine Tob Res* 2018;20(suppl\_1):S88-s98. doi: 10.1093/ntr/nty050 [published Online First: 2018/08/21]
47. Goniewicz ML, Smith DM, Edwards KC, et al. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes. *JAMA network open* 2018;1(8):e185937. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5937 [published Online First: 2019/01/16]
48. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M, et al. Electronic Cigarettes Efficacy and Safety at 12 Months: Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(6):e0129443.
49. Etter JF. A longitudinal study of cotinine in long-term daily users of e-cigarettes. *Drug and alcohol dependence* 2016;160:218-21. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.01.003 [published Online First: 2016/01/26]
50. Huh J, Leventhal AM. Intraindividual Covariation Between E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Korean American Emerging Adults. *PsycholAddictBehav* 2015
51. Sweet L, Brasky TM, Cooper S, et al. Quitting Behaviors Among Dual Cigarette and E-Cigarette Users and Cigarette Smokers Enrolled in the Tobacco User Adult Cohort. *Nicotine Tob Res* 2019;21(3):278-84. doi: 10.1093/ntr/nty222 [published Online First: 2018/10/23]
52. Beard E, Brown J, Michie S, et al. Is prevalence of e-cigarette and nicotine replacement therapy use among smokers associated with average cigarette consumption in England? A time-series analysis. *BMJ open* 2018;8(6):e016046. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016046 [published Online First: 2018/06/21]
53. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, et al. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2017;166(6):390-400. doi: 10.7326/m16-1107 [published Online First: 2017/02/07]
54. Hamari AK, Toljamo TI, Kinnula VL, et al. Dual use of cigarettes and Swedish snuff (snus) among young adults in Northern Finland. *Eur J Public Health* 2013;23(5):768-71. doi: 10.1093/eurpub/cks131 [published Online First: 2012/09/25]
55. Kim J, Yu H, Lee S, et al. Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, IQOS, among young Korean adults. *Tob Control* 2018;27(Suppl 1):s74-s77. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054390 [published Online First: 2018/08/31]
56. Stratton K, Kwan L, Eaton D. Public Health Consequences of E-Cigarettes: The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine; Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems; Board on Population Health and Public Health Practice; Health and Medicine Division, 2018.
57. Schane RE, Ling PM, Glantz SA. Health effects of light and intermittent smoking: a review. *Circulation* 2010;121(13):1518-22.
58. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Progress in cardiovascular diseases* 2003;46(1):31-8. [published Online First: 2003/08/16]
59. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *TobControl* 2006;15(6):472-80.
60. Pisinger C, Godtfredsen NS. Is there a health benefit of reduced tobacco consumption? A systematic review. *Nicotine Tob Res* 2007;9(6) 631-46



61. Chen L, Ge Q, Tjin G, et al. Effects of cigarette smoke extract on human airway smooth muscle cells in COPD. *Eur Respir J* 2014;44(3):634-46. doi: 10.1183/09031936.00171313 [published Online First: 2014/06/28]
62. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015;10(2):e0116732.
63. Sohail S, Eapen M, Naidu V, et al. IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Res* 2019; 5(00159-2018)
64. Hwang JH, Lyes M, Sladewski K, et al. Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 2016;94(6):667-79. doi: 10.1007/s00109-016-1378-3 [published Online First: 2016/01/26]
65. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015;10(2):e0116732. doi: 10.1371/journal.pone.0116732 [published Online First: 2015/02/07]
66. Larcombe AN, Janka MA, Mullins BJ, et al. The effects of electronic cigarette aerosol exposure on inflammation and lung function in mice. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology* 2017;313(1):L67-I79. doi: 10.1152/ajplung.00203.2016 [published Online First: 2017/04/01]
67. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax* 2016;71(12):1119-29. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208039 [published Online First: 2016/08/26]
68. Wu Q, Jiang D, Minor M, et al. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One* 2014;9(9):e108342. doi: 10.1371/journal.pone.0108342 [published Online First: 2014/09/23]
69. Palamidas A, Tsirikia S, Katsaounou PA, et al. Acute effects of short term use of e-cigarettes on airways physiology and respiratory symptoms in smokers with and without airways obstructive diseases and in healthy non smokers. *Tobacco Prevention & Cessation* March 2017;3(5):1-8.
70. Staudt MR, Salit J, Kaner RJ, et al. Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respiratory research* 2018;19(1):78. doi: 10.1186/s12931-018-0778-z [published Online First: 2018/05/15]
71. Bayly JE, Bernat D, Porter L, et al. Secondhand Exposure to Aerosols From Electronic Nicotine Delivery Systems and Asthma Exacerbations Among Youth With Asthma. *Chest* 2019;155(1):88-93. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.005 [published Online First: 2018/10/26]
72. Pisinger C, Godtfredsen N, Bender AM. A conflict of interest is strongly associated with tobacco industry-favourable results, indicating no harm of e-cigarettes. *Prev Med* 2019;119:124-31. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.12.011 [published Online First: 2018/12/24]
73. Pisinger C. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. Document prepared for the World Health Organization December 2015. . [http://www.who.int/tobacco/industry/product\\_regulation/BackgroundPapersENDS3\\_4November-.pdf?ua=1](http://www.who.int/tobacco/industry/product_regulation/BackgroundPapersENDS3_4November-.pdf?ua=1): Research Center for Prevention and Health, 2016.
74. Gupta R, Gupta S, Sharma S, et al. Risk of coronary heart disease among smokeless tobacco users: results of systematic review and meta-analysis of global data. *Nicotine Tob Res* 2018 doi: 10.1093/ntr/nty002 [published Online First: 2018/01/13]

75. (SCENIHR) SCoEaNIHR. Health Effects of Smokeless Tobacco Products. Brussels: European Commission, Health & Consumer Protection DG, 6 February 2008.
76. Sinha DN, Suliankatchi RA, Gupta PC, et al. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tob Control* 2018;27(1):35-42. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053302 [published Online First: 2016/12/03]
77. Gupta B, Johnson NW. Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific. *PLoS One* 2014;9(11):e113385. doi: 10.1371/journal.pone.0113385 [published Online First: 2014/11/21]
78. Nordenvall C, Nilsson PJ, Ye W, et al. Smoking, snus use and risk of right- and left-sided colon, rectal and anal cancer: a 37-year follow-up study. *Int J Cancer* 2011;128(1):157-65. doi: 10.1002/ijc.25305 [published Online First: 2010/03/09]
79. Araghi M, Rosaria Galanti M, Lundberg M, et al. Use of moist oral snuff (snus) and pancreatic cancer: Pooled analysis of nine prospective observational studies. *Int J Cancer* 2017;141(4):687-93. doi: 10.1002/ijc.30773 [published Online First: 2017/05/10]
80. Luo J, Ye W, Zendejdel K, et al. Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet* 2007;369(9578):2015-20. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60678-3 [published Online First: 2007/05/15]
81. Roosaar A, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, et al. Cancer and mortality among users and nonusers of snus. *Int J Cancer* 2008;123(1):168-73. doi: 10.1002/ijc.23469 [published Online First: 2008/04/17]
82. Araghi M, Galanti MR, Lundberg M, et al. Smokeless tobacco (snus) use and colorectal cancer incidence and survival: Results from nine pooled cohorts. *Scand J Public Health* 2017;45(8):741-48. doi: 10.1177/1403494817714191 [published Online First: 2017/10/11]
83. Zendejdel K, Nyren O, Luo J, et al. Risk of gastroesophageal cancer among smokers and users of Scandinavian moist snuff. *Int J Cancer* 2008;122(5):1095-9. doi: 10.1002/ijc.23076 [published Online First: 2007/11/02]
84. Wilson KM, Markt SC, Fang F, et al. Snus use, smoking and survival among prostate cancer patients. *Int J Cancer* 2016;139(12):2753-59. doi: 10.1002/ijc.30411 [published Online First: 2016/09/02]
85. Moazed F, Chun L, Matthay MA, et al. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tob Control* 2018;27(Suppl 1):s20-s25. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054296 [published Online First: 2018/08/31]
86. Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control* 2018 doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054413 [published Online First: 2018/08/23]
87. Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. Heat-Not-Burn Tobacco Cigarettes: Smoke by Any Other Name. *JAMA internal medicine* 2017;177(7):1050-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1419 [published Online First: 2017/05/23]
88. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, et al. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *Journal of UOEH* 2017;39(3):201-07. doi: 10.7888/juoeh.39.201 [published Online First: 2017/09/15]
89. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, et al. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control* 2018 doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054419 [published Online First: 2018/09/06]

90. Chun L, Moazed F, Matthay M, et al. Possible hepatotoxicity of IQOS. *Tob Control* 2018;27(Suppl 1):s39-s40. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054320 [published Online First: 2018/08/23]
91. Leigh NJ, Tran PL, O'Connor RJ, et al. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tob Control* 2018;27(Suppl 1):s26-s29. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054317 [published Online First: 2018/09/07]
92. Soneji SS, Sung HY, Primack BA, et al. Quantifying population-level health benefits and harms of e-cigarette use in the United States. *PLoS One* 2018;13(3):e0193328. doi: 10.1371/journal.pone.0193328 [published Online First: 2018/03/15]
93. Levy DT, Borland R, Lindblom EN, et al. Potential deaths averted in USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. *Tob Control* 2018;27(1):18-25. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053759 [published Online First: 2017/10/04]
94. Meija AB, Ling PM, Glantz SA. Quantifying the effects of promoting smokeless tobacco as a harm reduction strategy in the USA. *Tob Control* 2010;19(4):297-305. doi: 10.1136/tc.2009.031427 [published Online First: 2010/06/29]
95. Kalkhoran S, Glantz SA. Modeling the Health Effects of Expanding e-Cigarette Sales in the United States and United Kingdom: A Monte Carlo Analysis. *JAMA internal medicine* 2015;175(10):1671-80. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.4209 [published Online First: 2015/09/01]
96. The Flavor Trap. How Tobacco Companies Are Luring Kids with Candy-Flavored E-Cigarettes and Cigars: Campaign for Tobacco Free Kids, American Lung Association, American Heart/Stroke Association, American Cancer Society, American Academy of Pediatrics, 2017, March 17.
97. Dutra LM, Glantz SA. E-cigarettes and National Adolescent Cigarette Use: 2004-2014. *Pediatrics* 2017;139(2) doi: 10.1542/peds.2016-2450 [published Online First: 2017/01/25]
98. U.S. officials call teen vaping 'epidemic'. FDA did not predict an 'epidemic of addiction' among youth. <https://www.cbc.ca/news/health/vaping-fda-1.4820204>. *The Associated Press* 2018, September 12.
99. Goniewicz ML, Gawron M, Nadolska J, et al. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. *J Adolesc Health* 2014;55(5):713-5. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.07.015 [published Online First: 2014/10/26]
100. FDA Statement. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm631112.htm>. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, MD, on new data demonstrating rising youth use of tobacco products and the agency's ongoing actions to confront the epidemic of youth e-cigarette use U.S. Food and Drug Administration, 11. 02. 2019.
101. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2017;171(8):788-97. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1488 [published Online First: 2017/06/28]
102. Soneji S, Sargent JD, Tanski SE, et al. Associations between initial water pipe tobacco smoking and snus use and subsequent cigarette smoking: results from a longitudinal study of US adolescents and young adults. *JAMA pediatrics* 2015;169(2):129-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2697 [published Online First: 2014/12/09]
103. Liu X, Lugo A, Davoli E, et al. Electronic cigarettes in Italy: a tool for harm reduction or a gateway to smoking tobacco? *Tob Control* 2019 doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054726 [published Online First: 2019/01/20]



104. Galanti MR, Rosendahl I, Wickholm S. The development of tobacco use in adolescence among "snus starters" and "cigarette starters": an analysis of the Swedish "BROMS" cohort. *Nicotine Tob Res* 2008;10(2):315-23. doi: 10.1080/14622200701825858 [published Online First: 2008/02/01]
105. Gmel G, Clair C, Rougemont-Buckling A, et al. Snus and Snuff Use in Switzerland Among Young Men: Are There Beneficial Effects on Smoking? *Nicotine Tob Res* 2018;20(11):1301-09. doi: 10.1093/ntr/ntx224 [published Online First: 2017/10/24]
106. Haukkala A, Vartiainen E, de Vries H. Progression of oral snuff use among Finnish 13-16-year-old students and its relation to smoking behaviour. *Addiction* 2006;101(4):581-9. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01346.x [published Online First: 2006/03/22]
107. Tam J, Day HR, Rostron BL, et al. A systematic review of transitions between cigarette and smokeless tobacco product use in the United States. *BMC public health* 2015;15:258. doi: 10.1186/s12889-015-1594-8 [published Online First: 2015/04/08]
108. Lund KE, Vedoy TF, Bauld L. Do never smokers make up an increasing share of snus users as cigarette smoking declines? Changes in smoking status among male snus users in Norway 2003-15. *Addiction* 2017;112(2):340-48. doi: 10.1111/add.13638 [published Online First: 2016/10/16]
109. State-specific prevalence of cigarette smoking and smokeless tobacco use among adults -- United States, 2009. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2010;59(43):1400-6. [published Online First: 2010/11/05]
110. Liu X, Lugo A, Spizzichino L, et al. Heat-not-burn tobacco products: concerns from the Italian experience. *Tob Control* 2019;28(1):113-14. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054054 [published Online First: 2018/01/28]
111. Cahill K, Stevens S, Perera R, et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *CochraneDatabaseSystRev* 2013;5:CD009329.
112. Kjaer NT, Evald T, Rasmussen M, et al. The effectiveness of nationally implemented smoking interventions in Denmark. *Prev Med* 2007;45(1):12-14.
113. Filippidis FT, Laverty AA, Mons U, et al. Changes in smoking cessation assistance in the European Union between 2012 and 2017: pharmacotherapy versus counselling versus e-cigarettes. *Tob Control* 2018 doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054117 [published Online First: 2018/03/23]
114. Beard E, Brose LS, Brown J, et al. How are the English Stop Smoking Services responding to growth in use of electronic cigarettes? *PatientEducCouns* 2013
115. World Health O. WHO Framework Convention on Tobacco Control. <http://www.who.int/fctc/en>, 2012.
116. Luk Joossens MR. The Tobacco Control Scale 2016 in Europe. In: (ECL) AoECL, ed. Brussels, Belgium, 2017.
117. Tabagisme en France : 1 million de fumeurs quotidiens en moins. <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Tabagisme-en-France-1-million-de-fumeurs-quotidiens-en-moins>; Santé publique France, 28.05.2018.
118. Adams SM, Ward CE, Garcia KL. Sudden infant death syndrome. *American family physician* 2015;91(11):778-83. [published Online First: 2015/06/04]
119. Group CR. Project Viking Volume III: Product Issues - February - March, 1986. 1987 April. Ness Motley Law Firm Documents. Unknown. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/docs/zziq0045>, 1987
120. Cataldo JK, Malone RE. False promises: the tobacco industry, "low tar" cigarettes, and older smokers. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56(9):1716-23. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01850.x [published Online First: 2008/08/12]
121. Lee PN. Note on Tar Reduction For Hunter, Tobacco Advisory Council, 1979, 19 July.

122. MacGuill D. Did the Company That Makes Marlboros Announce They Intend to Stop Producing Cigarettes? Philip Morris International sells the iconic brand outside the United States, and has for years expressed a plan to end production of cigarettes altogether. <https://www.snopes.com/fact-check/marlboro-cigarettes-production/>: Snopes Media Group Inc.; 11.01.2019
123. Philip Morris Looking Towards Cigarette Phase-Out. Leadership > Change management. <https://www.industryweek.com/change-management/philip-morris-looking-towards-cigarette-phase-out>. *Industry Week* 30. November 2016.
124. Reuters Investigates. The Philip Morris files. <https://www.reuters.com/investigates/special-report/tobacco-iqos-science/> 2017
125. Lagasse LP, Minosa MKR, Moran MB, et al. "Decide Now, Buy Marlboro": Examining the influence and appeal of Marlboro's new brand architecture among Filipino adolescents. *International journal of adolescent medicine and health* 2018 doi: 10.1515/ijamh-2018-0117 [published Online First: 2018/10/04]
126. da Costa e Silva V. Opening of the Eighth session of the Conference of the Parties (COP8) , Keynote speech by Dr Vera Luiza da Costa e Silva, Head of the WHO FCTC Secretariat. <http://www.who.int/fctc/secretariat/head/statements/2018/opening-cop8/en/> , 1st October 2018 (accessed on 21.11.2018)