

# TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER

En kunskapssammanställning om elektroniska  
cigaretter och nikotinsnus



Länsstyrelsen  
Västra Götaland



GÖTEBORGS  
UNIVERSITET

Länsstyrelsen Västra Götalands län  
Rapport nr 2023:64

Sahlgrenska Akademin  
Göteborgs Universitet  
Institutionen för Neurovetenskap och fysiologi  
Sektionen för Farmakologi  
Gruppen för integrativ neurovetenskap

## **Förord av länsstyrelsen i Västra Götaland**

Länsstyrelsen har ett regionalt uppdrag att samordna och utveckla arbetet mot alkohol, narkotika, dopning, tobak och spel (ANDTS). En viktig uppgift är att stödja utvecklingen av ett kunskapsbaserat regionalt och lokalt arbete genom exempelvis kunskapsspridning. Vi har även ett regionalt tillsynsansvar inom alkohol, tobaks- och nikotinprodukter.

Under första åren av 2010-talet började elektroniska cigaretter att säljas i Sverige. Försäljningen var till en början relativt begränsad. Under de senaste åren har försäljningen och användningen av elektroniska cigaretter ökat markant i Sverige, framför allt bland unga. En annan tobaksfri nikotinprodukt som blir allt vanligare hos yngre användare är nikotinsnus.

När konsumtionen ökar, växer behovet av ökad kunskap hos yrkesverksamma. 2018 gav vi därför Institutionen för neurovetenskap och fysiologi vid Göteborgs universitet i uppdrag att ta fram en kunskapssammanställning av svensk och internationell forskning om hälsoeffekter av elektroniska cigaretter. Det här är en reviderad upplaga som även inkluderar nikotinsnus.

Syftet är att kunskapssammanställningen ska bidra med kunskap till personal som möter unga i sitt arbete samt till beslutsfattare, tjänstemän och handläggare på lokal, regional och nationell nivå. Ett stort tack riktas till docent Louise Adermark och doktorand Johanna Andersson vid sektionen för farmakologi vid Göteborgs universitet som ansvarat för att ta fram kunskapssammanställningen.

Göteborg, december 2023

Annika Lidström

Enhetschef

Enheten för folkhälsa och rättighetsfrågor

Länsstyrelsen Västra Götaland

Detta är en kunskapssammanställning om elektroniska cigaretter och nikotinsnus utförd av forskare vid Göteborgs Universitet på uppdrag av Länsstyrelsen i Västra Götalands Län.

Vi som utfört kunskapssammanställning

**Docent Louise Adermark**

Medicine doktor och docent, verksam som forskare vid sektionen för farmakologi vid Göteborgs Universitet. Louise Adermark doktorerade vid institutionen för klinisk neurovetenskap och försvarade 2003 en avhandling om alkoholens effekter på hjärnans celler. Efter sin disputation arbetade hon vid National Institutes of Health (NIH) i Maryland, USA, där hon bland annat forskade om alkoholens effekter på mekanismer kopplade till minne och inlärning. De senaste tio åren har Louise Adermark framför allt studerat hur nikotin och alkohol påverkar hjärnan, samt sambandet mellan nikotinbruk och psykisk ohälsa, inklusive riskfyllt alkoholintag. Louise Adermark har även fotograferat och ritat rapportens illustrationer.

**Doktorand Johanna Andersson**

Johanna Andersson är examinerad läkare och arbetar som doktorand vid sektionen för farmakologi, Göteborgs Universitet. Hon tillhör forskningsgruppen integrativ neurovetenskap, och studerar främst kopplingen mellan nikotinanvändning, psykisk ohälsa och livsstilsfaktorer.

## **SAMMANFATTNING**

### **DEL ETT: VAD ÄR TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER?**

Tobaksfria nikotinprodukter, elektroniska cigaretter (e-cigaretter) och nikotinsnus, innehåller det aktiva ämnet nikotin. Trots att produkterna är tobaksfria utvinns ofta nikotinet från tobaksplantan, vilket medför en stor miljöbelastning.

E-cigaretter värmer upp en vätska (e-juice), vilket genererar ånga som användaren andas in. Detta kallas att "vejpa". Från början liknade e-cigaretterna konventionella cigaretter, men de nyare modellerna finns i varierande design. Det finns e-cigaretter för engångsbruk, men också produkter för upprepad användning där man kan fylla på med mer e-juice när den tagit slut. E-juicen innehåller oftast nikotin, och det finns tusentals olika smaksättningar att välja mellan.

Nikotinsnus (nikotinpåsar, vitt snus, tobaksfritt snus) är vita prillor som placeras mellan läppen och tandköttet. Styrkan på nikotinsnuset kan variera kraftigt, och ibland är halten mer än dubbelt så hög som i tobakssnus. Det är vanligt att nikotinsnus har smaksättningar som mentol och frukt.

### **DEL TVÅ: DEMOGRAFI**

Tobaksfria nikotinprodukter har ökat kraftigt i popularitet under de senaste åren, framför allt bland ungdomar och unga vuxna. Produkterna uppfattas som fräscha och relativt ofarliga, vilket kan bidra till att många provar. Från år 2021 till 2022 ökade andelen skolungdomar som provat e-cigaretter från cirka 5 procent till över 20 procent. Nikotinsnus har blivit speciellt populärt bland unga kvinnor. Många som testat tobaksfria nikotinprodukter fortsätter att använda dem regelbundet.

### **DEL TRE OCH FYRA: EFFEKTER OCH HÄLSORISKER KOPPLADE TILL NIKOTIN**

Nikotin är ett beroendeframkallande ämne som aktiverar hjärnans belöningssystem vilket gör att vi känner oss pigga, alerta och avslappnade. Nikotinreceptorer finns dock på många ställen i kroppen, och nikotinanvändning påverkar flera kroppsliga funktioner både på kort och lång sikt.

Nikotinanvändning leder till högre puls och ett ökat blodtryck, och är associerat med en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Användare av tobaksfritt nikotin rapporterar i större utsträckning psykisk ohälsa och användning av andra beroendeframkallande substanser jämfört med nikotinfria individer. Användning av nikotinprodukter under graviditet kan vara fosterskadande och avråds helt. Höga doser av nikotin kan leda till förgiftning, och även om majoriteten av rapporterade fall är mindre allvarliga finns det flera exempel där nikotinförgiftning lett till döden.

### **DEL FEM: RISKER KOPPLADE TILL E-CIGARETTANVÄNDNING**

Riskerna med e-cigarettanvändning kan kopplas till dess olika beståndsdelar. Apparaturen medför fram för allt en risk för exponering för farliga ämnen som frigörs från olika delar i konstruktionen, men det finns också fall där användare skadats av e-cigaretter som exploderat. E-juicen innehåller ämnen som är godkända för förtäring, men vid upphettning bildas giftiga föreningar varvid några är

klassade som cancerogena. Hur mycket hälsovådliga ämnen som bildas beror på vilken typ av e-cigarett och e-juice som används.

Smaksättningarna lockar många till att prova e-cigarett, men har i vissa fall visat sig vara cellskadliga och bidra till inflammation. Det finns fler än 15 000 olika smaksättningar, och många har inte studerats med avseende på säkerhet vid inandning. Sjukdomar och kroppsliga symtom som kopplats till e-cigarettanvändning är bland annat ökad risk för hjärt-kärlsjukdom, påverkan på luftvägar och lungor samt försämrad munhälsa. De som vejpår rapporterar i högre grad symtom på allmänt illabefinnande, såsom feber, frossa och sjukdomskänsla, jämfört med individer som inte använder e-cigarett.

#### **DEL SEX: RISKER MED NIKOTINSNUS**

Det finns i dagsläget mycket få studier som studerat effekterna av nikotinsnus. En hög andel användare rapporterar skador på munslemhinnan, och vissa smaksättningar kan ytterligare skada munnens celler. Risken för skador på munslemhinnan ökar vid hög nikotinhalt och högt pH. Spår av cancerogena ämnen som finns i tobak har också återfunnits, trots att produkterna är tobaksfria.

#### **DEL SJU: ATT BYTA CIGARETTER MOT TOBAKSFRIIT NIKOTIN**

Vid jämförelse med konventionella cigaretter har e-cigarett generellt lägre nivåer av partiklar, tjära och giftiga ämnen. Även den passiva exponeringen anses vara mindre skadlig jämfört med konventionella cigaretter. Via smaktillsatserna exponeras dock användarna för många nya ämnen, som kan innebära andra skaderisker. Det saknas i dagsläget långtidsstudier som utvärderat produkternas säkerhet över tid.

Det finns i dagsläget inget vetenskapligt stöd för att e-cigarett är effektiva vid rökavvänjning på populationsbasis, även om det kan underlätta för enskilda individer. Det inga studier som utvärderat om nikotinpåsar kan öka chansen till rökfrihet. Risken med tobaksfria nikotinprodukter är att de snarare vidmakthåller beroendet snarare än leder fram till nikotinfrihet. För att minska abstinenssymtom och öka chansen till nikotinfrihet rekommenderas läkemedel framtagna och godkända för rökavvänjning.

# Innehållsförteckning

<b>INLEDNING</b> .....	<b>8</b>
<b>DEL ETT: VAD ÄR TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER?</b> .....	<b>8</b>
1.2 VAD ÄR EN ELEKTRONISK CIGARETT? .....	9
1.2.1 E-cigaretternas utveckling .....	9
1.2.2 E-cigaretternas apparatur .....	9
1.2.3 E-juice .....	11
1.2 VAD ÄR NIKOTINSNUS? .....	12
1.3 ANDRA TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER .....	12
<b>DEL TVÅ: DEMOGRAFI</b> .....	<b>14</b>
2.1 ANVÄNDNING AV E-CIGARETTER .....	14
2.2 ANVÄNDNING AV NIKOTINSNUS .....	15
<b>DEL TRE: NIKOTINETS UPPTAG OCH EFFEKTER I KROPPEN</b> .....	<b>16</b>
3.1 FAKTORER SOM PÅVERKAR NIKOTINUPPTAG .....	16
3.2 NIKOTINETS VERKAN .....	16
<b>DEL FYRA: HÄLSORISKER KOPPLADE TILL NIKOTIN</b> .....	<b>18</b>
4.1 NIKOTINFÖRGIFTNING .....	18
4.2 NIKOTINETS EFFEKTER PÅ HJÄRTA OCH KÄRL .....	18
4.3 ANVÄNDNING AV TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER OCH BEROENDE .....	19
4.3.1 Tobaksfria nikotinprodukter och risk att börja röka .....	20
4.3.2 Användning av tobaksfritt nikotin och risk för riskfyllt bruk av andra substanser .....	20
4.4 ANVÄNDNING AV NIKOTINPRODUKTER OCH RISK FÖR PSYKISK OHÄLSA .....	20
4.5 NIKOTINPRODUKTERNAS PÅVERKAN PÅ MINNET .....	21
4.6 NIKOTIN OCH GRAVIDITET .....	21
<b>DEL FEM: RISKER KOPPLADE TILL E-CIGARETTANVÄNDNING</b> .....	<b>23</b>
5.1 RISKER MED E-CIGARETTERNAS BESTÅNDSDELAR .....	23
5.2 RISKER MED E-JUICE .....	23
5.2.1 Risker med e-juicens bärarvätskor .....	23
5.2.2 Risker med e-juicens smaksättningar .....	24
5.3 SYMTOM OCH SJUKDOMAR KOPPLADE TILL E-CIGARETTANVÄNDNING .....	25
5.3.1 Effekter på luftvägar och lungor .....	26
5.3.2 Effekter på mun och svalg .....	26
5.3.3 Effekter på mag-tarmkanalen .....	26
<b>DEL SEX: RISKER MED NIKOTINSNUS</b> .....	<b>28</b>
<b>DEL SJU: ATT BYTA CIGARETTER MOT TOBAKSFRI NIKOTIN</b> .....	<b>29</b>
7.1 ÄR TOBAKSFRI NIKOTIN MINDRE SKADLIGT ÄN CIGARETTER? .....	29
7.2 PASSIV RÖKNING JÄMFÖRT MED PASSIV VEJPNING .....	29
7.3 UNDERLÄTTAR TOBAKSFRI NIKOTINPRODUKTER RÖKSTOPP? .....	30
<b>REFERENSER</b> .....	<b>32</b>

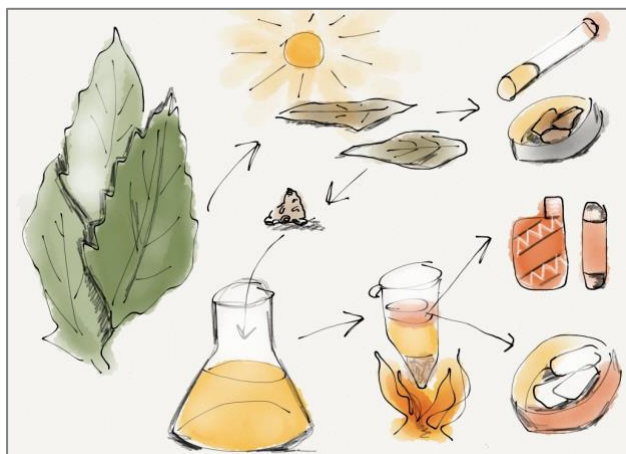
## INLEDNING

Under de senaste 20 åren har användningen av cigaretter minskat kraftigt bland ungdomar, men nya tobaksfria nikotinprodukter, som elektroniska cigaretter (e-cigaretter) och nikotinsnus (vitt snus/nikotinpåsar) har stadigt ökat i popularitet. Bland användarna finns de som kombinerar konventionella tobaksprodukter, som snus och cigaretter, med tobaksfria nikotinprodukter men även många som aldrig tidigare använt tobak (1, 2). Även om tobaksfria nikotinprodukter generellt har lägre halter av de gifter som vanligtvis kopplas till konventionella tobaksprodukter är kunskapen om deras hälsorisker begränsad, särskilt när det kommer till effekterna av långtidsanvändning. Denna rapport ämnar ge en övergripande sammanställning av de vetenskapliga undersökningar som utvärderat hälsoeffekterna av tobaksfria nikotinprodukter, med utgångspunkt i elektroniska cigaretter och nikotinsnus. Många återförsäljare kallar nikotinsnuset för nikotinpåsar, men vi har här valt att använda det namn som Folkhälsomyndigheten använder på denna produkt.

## DEL ETT: VAD ÄR TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER?

Tobak är torkade blad från tobaksplantan. Cigaretter, e-cigaretter, heat-not-burn, vattenpipa, nikotinsnus och snus är alla produkter som kan innehålla tobak, eller ämnen som utvunnits från tobak. Nikotin är den aktiva ingrediensen i tobak, och i tobaksfria nikotinprodukter har nikotinet framställts på kemisk väg eller extraherats ut från tobaksbladen (figur 1). Majoriteten av de tobaksfria produkter som idag finns på marknaden innehåller nikotin som kommer från tobaksblad. Tobaksodlingarna innebär en betydande miljöbelastning med urlakning av jordbruksmark, höga nivåer av bekämpningsmedel och ett stort koldioxidavtryck. (3, 4). Detta kringgås därmed inte när man använder tobaksfritt nikotin. Men, genom att extrahera ut nikotinet från bladen försvinner många hälsovådliga ämnen så som nitrosaminer, bekämpningsmedel och tungmetaller. Det rena nikotinet innehåller på så sätt färre skadliga ämnen jämfört med tobak. Framställning av nikotin på kemisk väg har traditionellt sett varit en kostsam och ineffektiv process. De senaste åren har dock nya och mindre kostsamma metoder utvecklats, vilket möjliggör att kemiskt framställt nikotin i större utsträckning kan komma att dyka upp i tobaksfria nikotinprodukter (5). Genom att klassas som tobaksfria produkter har e-cigaretter och nikotinsnus kunnat marknadsföras via sociala medier och influencers, och man har kunnat dela ut smakprover vilket resulterat i en stor spridning fram för allt bland unga (6). I augusti 2022 infördes dock en ny lag som reglerar de tobaksfria nikotinprodukterna. Numera får tobaksfria nikotinprodukter inte säljas eller lämnas ut till den som inte fyllt 18 år, och

förpackningen ska märkas med en hälsovarning. Marknadsföringen får inte heller riktas mot individer under 25 år (7).

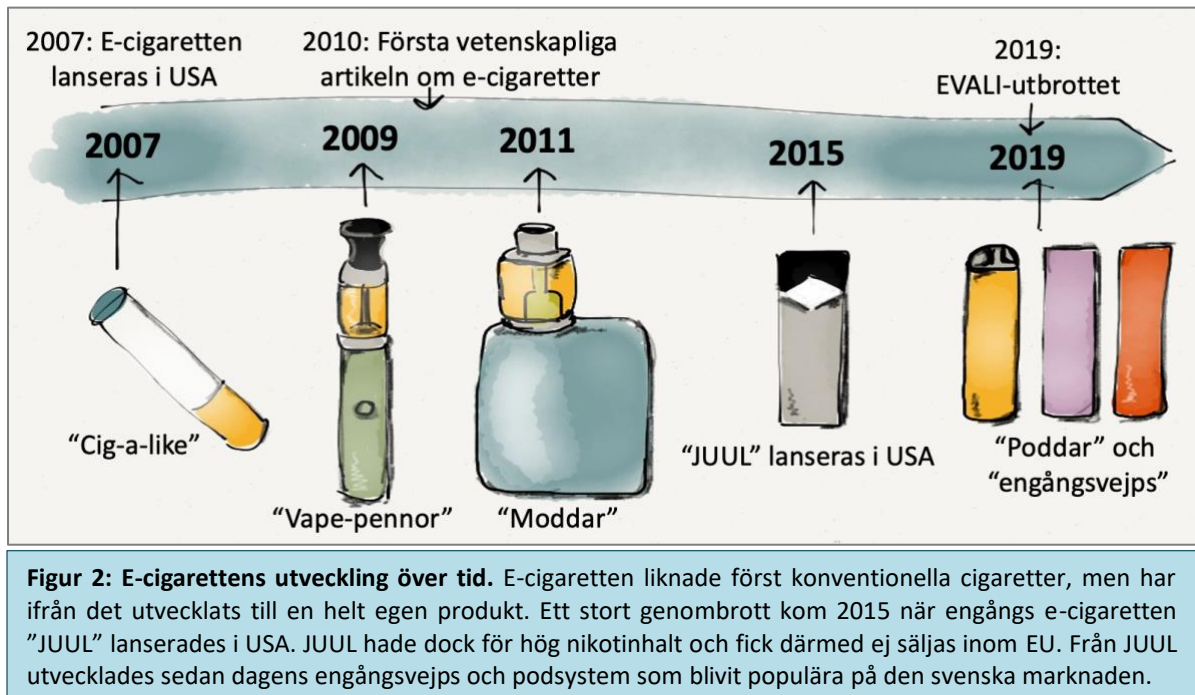


**Figur 1: Tobaksfritt nikotin extraheras från tobak.** Nikotin kan framställas kemiskt, men framför allt utvinns nikotinet i tobaksfria produkter från tobaksblad. Genom att separera nikotinet från tobaksbladen försvinner flera giftiga ämnen, men tobaksodlingarnas miljöbelastning kvarstår.



## 1.2 VAD ÄR EN ELEKTRONISK CIGARETT?

Till skillnad från en konventionell cigarett så förekommer det ingen förbränning av tobak i en elektronisk cigarett utan användaren andas in en förångad vätska (e-juice) som kan innehålla nikotin, men även andra droger. E-cigarett kallas ibland vejp, eller vape, efter engelskans *vapour* (ånga).

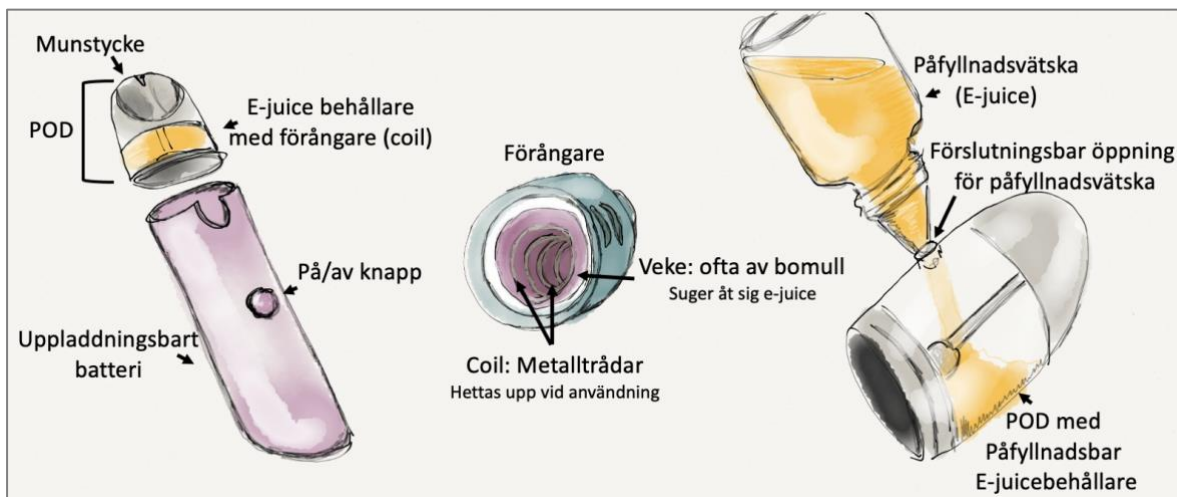


### 1.2.1 E-cigaretternas utveckling

Till skillnad från när e-cigaretterna först lanserades likställs de alltmer sällan med konventionella cigaretter, och dagens e-cigarett varken smakar eller liknar konventionella cigaretter (figur 2). Ibland talar man om olika generationer av e-cigarett, där de första som lanserades hade stora utseendemässiga likheter med konventionella cigaretter ("cig-a-like"). De var ofta för engångsbruk och saknade möjligheter till laddning, påfyllnad av e-juice och modifiering av inställningar som påverkar vejpupplevelsen. Allt eftersom introducerades nya modeller med fler möjligheter för användaren att anpassa sin vejp, exempelvis genom byte av tank eller ändring av strömstyrkan (figur 2). Denna typ av modifierbara e-cigarett kallas ofta för *Moddar* och kräver att användaren besitter större kunskap om apparaturen. Idag använder sig de flesta av vad som kallas för *pod-baserade system*, eller av e-cigarett för engångsbruk som ofta kallas *engångsvape*.

### 1.2.2 E-cigarettens apparatur

E-cigarett finns i olika utföranden, men består generellt av ett munstycke, ett batteri, en förångare (atomizer) samt en behållare för rökvätskan (e-vätska, e-juice) (figur 3). Batteriet överför ström till förångaren som värmer upp e-juicen, och ångan som bildas i processen andas sedan in via munstycket. E-cigarettens förångare innehåller en "coil", ibland kallad värmespole. Coilen sitter i vätskebehållaren och innehåller olika metalltrådar som hettas upp vid användning. I coilen finns även en veke som oftast består av bomull (figur 3). Veken suger upp e-juicen som sedan förångas när coilen upphettas. Coilen finns i olika typer och har varierande motstånd, vilket påverkar e-cigarettens effekt. Coilen måste bytas ut regelbundet, ofta inom två veckors användning.



**Figur 3: E-cigarettens olika beståndsdelar.** Dagens e-cigarett består vanligtvis av ett batteri och en pod. Poden har en behållare för e-juice samt en förångare som hettar upp e-juicen. I förångaren finns en veke som suger upp e-juice och en samling metalltrådar (coil) som hettar upp och förångar e-juicen. Många e-cigarett har en påfyllnadsbar e-juicebehållare. För påfyllningsbara system bestämmer ofta användaren själv hur mycket nikotin e-juicen ska innehålla.

I dag används framför allt pod-baserade system för flergångsanvändning (figur 4A), och engångsvapes. Pod-delen består av e-juicebehållare och coil (figur 3), och när coilen behöver bytas ut ersätts själva pod-delen av e-cigarett. Delen som innehåller den uppladdningsbara batterienheten beräknas ha en livslängd på cirka två år. E-cigarett för engångsbruk liknar utseendemässigt pod-systemen, men kan inte tas isär, laddas eller fyllas på med e-juice (figur 4B). De köps färdigfyllda och får innehålla max två ml e-juice, vilket motsvarar cirka ett till två paket cigaretter. När e-juicen är slut kasseras hela apparaten. Förbrukade e-cigarett ska sorteras som elavfall, men återfinns inte sällan kastade på gatan eller i vanliga soptunnor (figur 4B).



**Figur 4: E-cigarett.**

- A) Dagens e-cigarett liknar inte alls en konventionell cigarett. Här ses en pod med en separat påfyllningsbehållare.
- B) E-cigarett är elsoapor, och ska sorteras som elavfall. Dock tros en stor andel kasseras på felaktigt sätt.

E-cigarett ska inte förväxlas med produkter där tobak värms upp utan att förbrännas, så kallade heat-not-burn (HNB) eller heated tobacco products (HTPs). Ett exempel är IQOS (I Quit Ordinary Smoking), en elektronisk enhet som till utseendet kan likna e-cigarett, men som förses med tobaksstickor. Både IQOS och e-cigarett är rökfria alternativ, det vill säga att ingen förbränning sker, men de är baserade på olika teknologier. I denna rapport talar vi uteslutande om e-cigarett som innehåller e-juice, inte tobak.

### 1.2.3 E-juice

E-juicen består av en bärarvätska, smakämnen och i vissa fall nikotin. Bärarvätskan är vanligtvis en kombination av propyleneglykol och vegetabilisk glycerol, och det är dessa ingredienser som gör att den rökliknande ångan kan bildas. De ämnen som finns i e-juicen är klassade som livsmedel, och godkända för smaksättning av godis, läsk, saft, och bakverk. Nikotinnehållande e-juice kan köpas färdigblandad, och får då innehålla upp till 20 mg nikotin per ml vätska. Den totala volymen av nikotinnehållande vätska får enligt EU:s tobaksdirektiv inte överstiga 10 ml. För att erhålla större volymer av påfyllnadsvätska är det vanligast att användaren köper nikotinfri vätska och tillsätter nikotinet separat. Beroende på hur mycket nikotin man vill tillsätta kan man välja mellan olika storlekar på behållarna (figur 5). Önskas nikotinfri e-juice kan innehållet i stället blandas ut med enbart bärarvätska. Det finns också möjlighet att anpassa ration av de olika beståndsdelarna i bärarvätskan (propyleneglykol/ vegetabilisk glycerol) för att därigenom påverka vejpupplevelsen.



**Figur 5. Påfyllnadsbehållare för e-juice**

Om man använder en flergångs vape så tillsätter man e-juice själv. Påfyllnadsbehållare för e-juice säljs oftast utan nikotin, och användaren kan själv bestämma hur mycket nikotin man vill tillsätta. För att inte påverka smakupplevelsen när olika mängder nikotinnehållande vätska tillsätts så säljs påfyllnadsvätska i olika storlekar och koncentrationer.

På bilden visas apelsinmakande e-juice som produceras av en vejpshop i Göteborg.

E-cigaretternas smaksättningar har lyfts fram som en av de primära anledningarna till att ungdomar vill testa e-cigaretter, och smaken är en avgörande komponent i valet av e-cigarett (8). Utbudet av olika smaksättningar är stort och ökar snabbt (tabell 1). År 2013–2014 fanns drygt 7000 unika smaksättningar, motsvarande siffra år 2016–2017 var cirka 15 500 (9). Många lokala återförsäljare skapar dessutom sina egna smaker genom att blanda olika smakämnen och bärarvätskor i sin butik. I tabell 1 finner du exempel på olika smaksättningar på e-juice. Många smaker har en komponent med kylande effekt, vilket bland annat kan göra så att vejen upplevs mildare för halsen. Både vuxna och ungdomar föredrar smaksättningar som är söta, smakar frukt eller innehåller mentol framför tobakssmaker (10).

Tabell 1. Exempel på e-juicesmaksättningar				
Bakverk/desserter	Drycker	Fruktsmak	Godis/sötsaker	Mat
Kaffe med donut	Cola	Passionsfrukt	Gelebjörnar	Biffstek
Födelsedagstårta	Energidryck	Apple ice	Lakrits	Grillad kyckling
Rabarberpaj	Frappuccino	Bärmix	Bubbelgum	Flingor
Kakor	Milkshake	Litchi	Godis	Yoghurt
Maräng	Punch	Drakfrukt	Karamell	Hasselnöt

## 1.2 VAD ÄR NIKOTINSNUS?

Nikotinsnus, även kallat vitt snus, nikotinpåsar eller tobaksfritt snus, liknar till formatet det konventionella, tobaksinnehållande portionssnuset, men i stället för tobak innehåller påsarna ett vitt, finfördelat pulver (figur 6). Varje påse väger ungefär ett halvt gram styck. Påsen placeras mellan läppen och tandköttet, vilket medför att nikotin kan tas upp via munslemhinnan direkt till blodomloppet. Innehållets sammansättning kan variera mellan olika tillverkare, men utgörs oftast av nikotin, smakensämnen, vatten, sötningsmedel, pH-reglerande medel samt fyllnadsmaterial bestående av växtbaserade fibrer. Hundratals ämnen har detekterats vid analys av nikotinsnus (11).

Produkterna säljs ofta i olika styrkor, och nikotininnehållet kan variera kraftigt. Även om det är vanligt med nikotinhalter på mellan 2–6 mg per portion (12), finns det produkter med så högt nikotininnehåll som upp till 120 mg per gram. Nikotinsnuset är dessutom ofta kraftigt sötat, vilket enligt tillverkarna syftar till att förbättra smaken, delvis genom att maskera den bittra smak som det höga nikotininnehållet medför (11, 13). Vidare finns ett stort utbud av olika smaksättningar på nikotinsnus, särskilt vanligt är mentol- och fruktsmaker (14).



**Figur 6: Nikotinsnus.** De vita nikotinpåsar består av fyllnadsmaterial, smaksättning, sötningsmedel, och varierande doser av nikotin. Marknadsföringsmässigt har man ofta riktat in sig på unga tjejer och fokuserat på att lyfta fram de goda och fräscha smaksättningarna. Man visar också gärna att produkterna har ett svenskt ursprung. Till höger syns en dosa med nikotinsnus som slängts i en trappa.

## 1.3 ANDRA TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER

E-cigarettor och nikotinsnus är de vanligast förekommande tobaksfria nikotinprodukterna, men den expanderande marknaden innebär även att andra typer av produkter lanseras. Ett sådant exempel är Nicopops - en sorts nikotininnehållande pastiller som får smälta under tungan. Dessa produkter innebär att användaren kan bruka nikotin på ett mycket diskret sätt. Det finns i dagsläget inga vetenskapliga studier kopplade till denna typ av nikotinprodukter.

### **Sammanfattning del ett: Vad är tobaksfria nikotinprodukter?**

- Nikotinet i tobaksfria nikotinprodukter är oftast extraherat från tobaksblad
- E-cigaretter förbränner inte tobak utan förångar en juice som innehåller bärarvätskor, smakämne och ibland nikotin
- E-cigaretter kan vara till för engångsbruk eller för upprepat bruk
- E-juicen finns i tusentals smaksättningar och många återförsäljare blandar egna smaker
- Nikotinsnus (vitt snus, nikotinpåsar) kan innehålla höga halter nikotin
- E-cigaretter och nikotinsnus är vanligast, men det finns även andra tobaksfria produkter som innehåller nikotin.

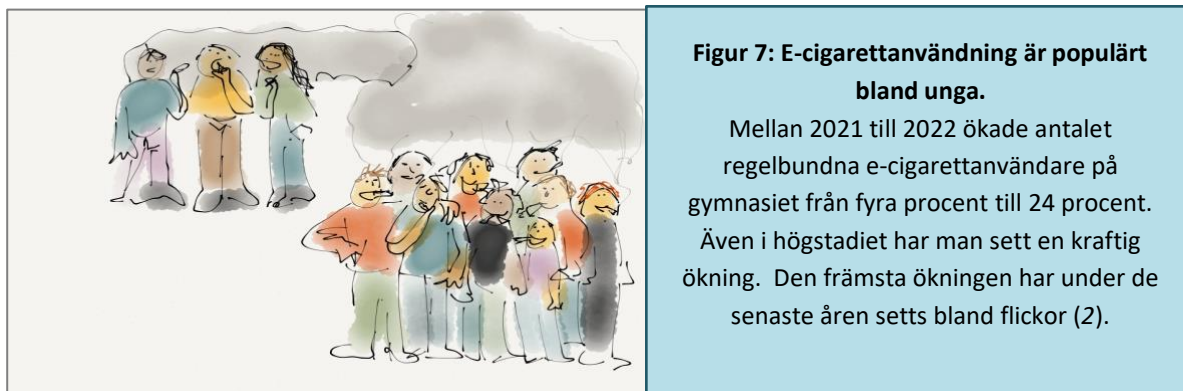


## DEL TVÅ: DEMOGRAFI

Både Folkhälsomyndigheten och Centralförbundet för Alkohol- och Narkotikaupplysning (CAN) genomför regelbundet undersökningar där data om den svenska befolkningens tobaks- och nikotinvanor samlas in. År 2022 uppgav 30 procent av befolkningen mellan 17–84 år att de använt minst en tobaks- eller nikotinprodukt under de senaste 30 dagarna (15). Sedan början av 2000-talet har förekomsten av daglig cigarettrökning minskat, och ligger idag på mellan sex–sju procent. Bruket av snus har däremot ökat. Tobaksfria nikotinprodukter som e-cigarettor och nikotinsnus har ökat kraftigt i popularitet under de senaste åren, särskilt bland kvinnor (2, 15).

### 2.1 ANVÄNDNING AV E-CIGARETTER

Centralförbundet för Alkohol- och Narkotikaupplysning inkluderade år 2017 användningen av e-cigarettor i sina årliga undersökningar rörande svenskarnas tobaksvanor. Vid den första mätningen uppgav två procent av de vuxna att de använt sig av e-cigarettor under de senaste 30 dagarna, varav cirka en tredjedel gjort det dagligen. År 2022 var motsvarande siffror fyra procent för användning senaste månaden, och cirka en procent för daglig användning. Den största ökningen sågs bland unga vuxna (17–29 år), där andelen som använt e-cigarettor under de senaste 30 dagarna ökat från sex procent år 2017 till 14 procent år 2022 (15). Även när det kommer till daglig användning är den yngsta åldersgruppen överrepresenterad, tre procent jämfört med en procent sett till alla mellan 17–84 år. Allra vanligast är att använda e-juice innehållande nikotin, vilket rapporterades av över 80 procent av användarna (15).



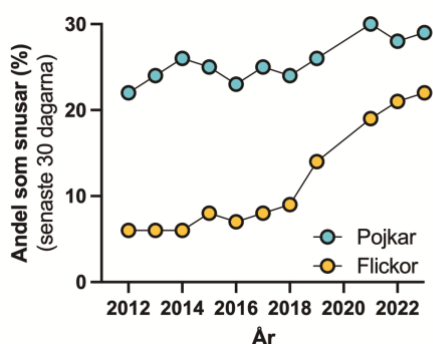
Den årliga nationella skolundersökning från CAN visar på en stadig ökning i användande av e-cigarettor, och 2023 hade 40 procent av niorna och över hälften av gymnasieeleverna någon gång använt e-cigarettor (1). Mest påtaglig är dock ökningen av ungdomar som har en pågående e-cigarettanvändning. De högsta uppmätta värdena för både niondeklassare och gymnasieelever noterades år 2022. En av fem niondeklassare hade då använt e-cigarettor senaste månaden, en dramatisk uppgång jämfört med 2021 då motsvarande siffra var fem procent. Samma mönster sågs bland gymnasieelever, där användning under den senaste månaden ökade från fyra procent till 24 procent (figur 7) (2). Vejpning är något vanligare bland flickor än bland pojkar, både när det kommer till att någon gång ha provat, men även att ha ett pågående bruk. De flesta ungdomar vejpar sporadiskt. En studie genomförd av Folkhälsomyndigheten visar på att många ungdomar inte vet om

e-cigaretterna innehållit nikotin eller inte (16). Detta bekräftas av CAN:s mätning, där det dessutom framgår att det är ovanligt att ungdomar bara vejar nikotinfri e-juice (1).

## 2.2 ANVÄNDNING AV NIKOTINSNUS

År 2022 uppgav 16 procent av den vuxna befolkningen att de använde snus dagligen, en ökning sedan början av 2000-talet (15). Siffran inkluderar både nikotinsnus och tobakssnus. Åtta procent rapporterade att de använt sig av nikotinsnus minst någon gång den senaste månaden, och fem procent hade snusat nikotinsnus dagligen (15). Användning av nikotinsnus är särskilt vanligt bland unga vuxna, och en studie av Folkhälsomyndigheten visade att nästan var femte kvinna i åldern 16-29 år regelbundet använde nikotinsnus (17)

Nikotinsnuset är populärt även bland skolungdomar, vilket har bidragit till att den totala snusanvändningen har ökat de senaste åren (figur 8). Tidigare har snusanvändning varit vanligare bland pojkar, men CAN:s skolundersökning från år 2023 visar att det nu är nästan lika vanligt att flickor i årskurs nio snusar som att pojkar gör det (1). Ungefär en av tre i årskurs nio har provat nikotinsnus och i gymnasiet år två är det ännu fler, 44 procent. 2023 uppgav 14 procent av pojkarna och 13 procent av flickorna på gymnasiet att de använt nikotinsnus den senaste månaden (1). Många uppger att de använt andra tobaks- eller nikotinprodukter innan de provat nikotinsnus, men en relativt stor andel har aldrig använt nikotin tidigare (2). I en undersökning där man intervjuat ungdomar om snus uppger många att nikotinsnus betraktas som fräschare och mindre skadligt, att man ofta provar för att ens kompisar snusar och att de flesta som provat snus testat upprepade gånger eller fortsätter snusa mer regelbundet. Ungdomarna tror själva att utbudet av olika smaksättningar bidrar till att fler fortsätter eller provar att snusa (18).



**Figur 8: Snuskonsumtionen bland unga ökar.**

Figuren visar hur stor andel av pojkarna och flickorna i gymnasiet årskurs två som mellan åren 2012–2022 använt snus den senaste månaden. Även om användningen ökat i båda grupperna ses framför allt en kraftig ökning bland flickorna, där snusanvändning tidigare var relativt ovanligt. Grafen är baserat på statistik från CAN:s nationella skolundersökning 2023 (1).

### Sammanfattning del två: Demografi

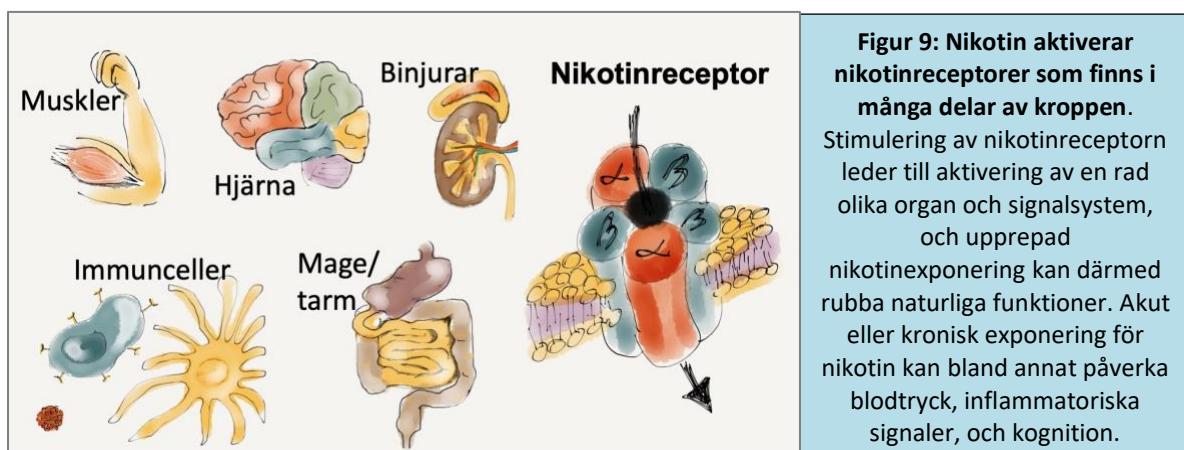
- E-cigarettanvändning har ökat kraftigt bland unga
- Snusanvändning är nästan fyra gånger så vanligt bland flickor idag jämfört med för fem år sedan
- Många av de som börjar använda e-cigaretter eller nikotinsnus har inte använt tobak tidigare

## DEL TRE: NIKOTINETS UPPTAG OCH EFFEKTER I KROPPEN

### 3.1 FAKTORER SOM PÅVERKAR NIKOTINUPPTAG

Nikotin är den aktiva substansen i tobak. När man använder e-cigarett eller nikotinsnus tas nikotinet upp i blodet och sprids snabbt i hela kroppen. Hur mycket nikotin som tas upp är individuellt och beror på flera faktorer, så som kön, genetik, produkt som används och hur man använder den. Kvinnor får till exempel generellt högre nikotinnivåer i hjärnan jämfört med män (19). När man vejpar tas nikotinet upp via blodkärl i lungorna och vidare till hjärnan (20), men mängden nikotin som når hjärnan är vanligtvis något lägre än vid rökning (21). Nikotinupptaget påverkas också av hur man använder sin e-cigarett, typ av e-cigarett, samt e-juicens sammansättning och smak (22, 23).

När man använder nikotinsnus tas nikotinet i stället upp via munslemhinnan. Nikotinsnus innehåller högre halter av nikotin jämfört med röken från en cigarett, men hur mycket nikotin som tas upp av kroppen beror på påsens sammansättning, pH, fuktighetsgrad och andelen fritt nikotin (12, 24). Jämfört med traditionellt snus kan nikotinsnus innehålla betydligt högre halter nikotin, och ha högre pH vilket innebär nikotin lättare tas upp över munslemhinnan. Om produkten har en hög andel fritt nikotin kommer kroppen också att exponeras för mer nikotin. En studie som jämförde nikotinsnus med cigarett visade att användning av en nikotinpåse på 10 mg resulterade i dubbelt så mycket nikotin i blodet som för en vanlig cigarett när förloppet följdes under sex timmar (24). De höga halterna av nikotin som kan förekomma i tobaksfria nikotinprodukter, möjligheten att själv reglera nikotinexponeringen, och risken för felanvändning av produkterna innebär en risk för nikotinförgiftning (25-27).

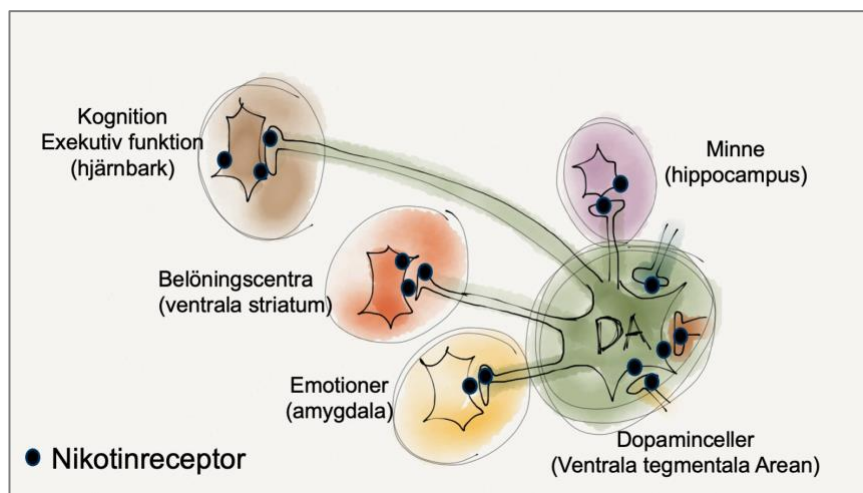


### 3.2 NIKOTINETS VERKAN

När nikotin sprider sig i kroppen aktiveras en rad olika system. Nikotinet aktiverar så kallade "nikotinergera acetylkolinreceptorer", eller nikotinreceptorer, som vanligtvis aktiveras av den kroppsegna signalsubstansen acetylkolin. Nikotinreceptorer finns på en rad olika celltyper och organ i kroppen, som muskler, binjurar, immunceller, fettceller, mage/tarm och hjärna (28-35) (figur 9). Nikotinexponering leder därmed till att många naturliga funktioner i kroppen påverkas. Exempelvis leder nikotinetns aktivering av binjurarna till frisättning av adrenalin vilket medför att hjärtfrekvensen ökar och blodtrycket höjs (36, 37) (läs mer i del 4.2).



Hjärnan aktiveras på ett liknande sätt vid vejpning som vid rökning (38, 39). Genom sin effekt på hjärnan kan nikotinet få oss att känna oss mer alerta och skärpta, men också mer avslappnade (40-42). Nikotinet stimulerande och belönande effekter kopplas ihop med nikotinet aktivering av dopamininnehållande celler i hjärnans belöningsystem, vilket förändrar aktiviteten i hjärnregioner av betydelse för känslor, minne och kognition (43) (figur 10). Dopaminfrisättningen får oss att må bra, vilket stimulerar fortsatt användning. Men, dopaminet bidrar också till att bygga om viktiga nervcellskretsar vilket driver på etableringen av nikotinberoendet och skapar starka vanor och beteenden kopplade till tobaksbruket (29, 43). Hur man påverkas av nikotin är individuellt, men upprepad exponering kan göra användaren mer orolig och rastlös, och i behov av nikotin för att må bra (43-46) (läs mer i del 4.3).



**Figur 10: Nikotin aktiverar hjärnans belöningsystem**

Schematisk bild visar hur dopamininnehållande (DA) nervceller sträcker sig till områden av betydelse för belöning, självreglering, minne och emotioner. När nikotin kommer in i hjärnan via blodet ökar aktiviteten hos de dopamininnehållande cellerna vilket genererar en känsla av välbehag, och stimulerar fortsatt användande. Många olika typer av hjärnceller uttrycker nikotinreceptorer, och nikotin påverkar därmed aktiviteten i hjärnan på ett komplext sätt.

### Sammanfattning del tre: Nikotinet upptag och effekter i kroppen

- Upptaget av nikotin beror på en rad olika individuella faktorer men också på produkternas egenskaper
- Nikotinsnus kan ha en högre nikotinhalt, högre pH och hög andel fritt nikotin, vilket gör att användare exponeras för betydligt mer nikotin jämfört konventionellt snus
- I kroppen aktiverar nikotin en rad olika system. Bland annat stimuleras binjurarna vilket ökar hjärtfrekvensen och blodtrycket, men även mage och tarm aktiveras.
- Nikotin aktiverar hjärnans belöningsystem vilket i den akuta fasen kan ge en belönande känsla och få oss att känna oss mer alerta
- Nikotin påverkar i stort sett alla typer av signalsubstanser, och effekter på hjärnan blir därmed komplex

## **DEL FYRA: HÄLSORISKER KOPPLADE TILL NIKOTIN**

Tobaksfria nikotinprodukter jämförs ofta med konventionella cigaretter, med fokus på de ämnen som finns i cigarettröken och sjukdomar som associerats med rökning så som cancer, bronkit, och hjärt-kärlsjukdomar. Produkterna framställs som ett sätt att minska dessa risker, och kan därmed uppfattas som relativt ofarliga. Det finns dock flera potentiella risker i samband med bruk av tobaksfria nikotinprodukter. I detta kapitel diskuteras hälsoriskerna kopplade till nikotinet i tobaksfria nikotinprodukter.

### **4.1 NIKOTINFÖRGIFTNING**

Dagens tobaksfria nikotinprodukter kan innehålla höga doser nikotin, och det finns en risk för nikotinförgiftning (27). Symtom på nikotinförgiftning kan vara bland annat hjärklappning, blekhet, darrningar, slöhet, illamående och kräkning. Majoriteten av de förgiftningsfall som rapporteras är mindre allvarliga, men det finns även ett flertal exempel med dödlig utgång (26, 47-54). Nikotinhaltig e-juice får endast säljas i förpackningar om 10 milliliter med en maximal nikotinhalt på 20 milligram per milliliter, och ska förses med varningstext om eventuella skadeverkningar. De förpackningar som innehåller nikotin ska vara barnsäkra enligt lag, men ändå är en stor andel av de inrapporterade nikotinförgiftningarna kopplade till barn under 5 år (47, 55-58).

### **4.2 NIKOTINETS EFFEKTER PÅ HJÄRTA OCH KÄRL**

Tobaksanvändning har upprepat visats öka risken för sjukdomar kopplade till hjärta och kärl (59). Nikotin, som ökar hjärtfrekvens och blodtryck, verkar spela en betydande roll, och nikotinexponering under fosterstadiet kan leda till kvarstående effekter på hjärt-kärlsystemet (60-62). Nikotin från e-cigaretter resulterar i frisättning av en rad olika substanser som tyder på skador på blodkärlens celler (63). E-cigarettanvändning med nikotin (men inte utan) ger blodet en ökad benägenhet att koagulera och bilda blodproppar (64) (figur 11). E-cigarettanvändning ger dessutom en negativ påverkan på kroppens minsta blodkärl som kan leda till försämrad blodcirkulation (64). E-cigarettanvändare har också en ökad risk att drabbas av hjärtinfarkt (65-67). De som använder både konventionella cigaretter och e-cigaretter har ytterligare ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom vid lägre ålder (68), och en förhöjd risk för stroke bland unga vuxna (69). Även om risken är högst vid pågående kombinerad användning, har även individer som tidigare rökt konventionella cigaretter för att sedan använda sig av enbart e-cigaretter en ökad risk för stroke jämfört med icke-rökare (69). Det finns i dagsläget inga studier utförda på nikotinsnus, men snusanvändning har visats ge stelare kärl, vilket kan öka risken att dö vid tex en stroke eller hjärtinfarkt (70-72). Icke-svenskt snus verkar ytterligare öka risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom (73, 74).

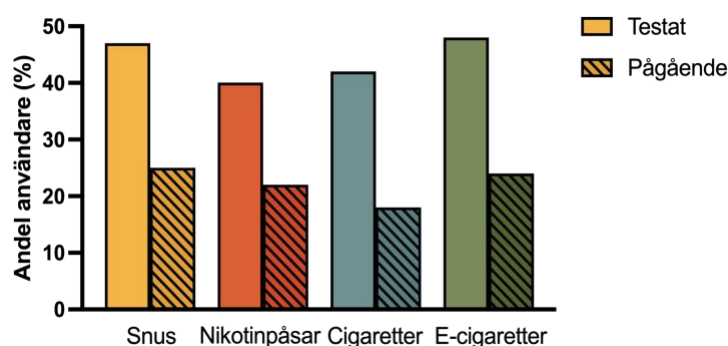


**Figur 11: Nikotin påverkar hjärta och kärl.**

Nikotin har en rad olika effekter på hjärta och kärl. Nikotin ökar hjärtfrekvensen och blodtrycket, men påverkar även blodkärlens celler, blodcirkulationen och blodets benägenhet att koagulera.

### 4.3 ANVÄNDNING AV TOBAKSFRIA NIKOTINPRODUKTER OCH BEROENDE

Nikotin är ett kraftigt beroendeframkallande ämne och många av de som börjar använda tobaksfria nikotinprodukter fortsätter. Sannolikheten att fastna i ett beroende är ofta relaterat till den upplevelsen man får när man tar drogen för första gången. Jämfört med vanliga cigaretter upplever ungdomar som testar e-cigarett mindre illamående och yrsel, vilket kan öka sannolikheten att man fortsätter att vejpa (75). Om man börjar med e-cigarett för att man är orolig, stressad eller nedstämd, eller för att man vill uppleva nikotineffekten, är risken också högre att man fortsätter med e-cigarett, jämfört med om man provar för att en kompis använder (76). Studier som årligen genomförs av centralförbundet för alkohol och narkotikaupplysning (CAN) på svenska ungdomar visar många har provat minst en nikotinprodukt, och att fler än hälften av dessa har ett pågående bruk (figur 12).



**Figur 12: Användning av nikotin-innehållande produkter bland gymnasieungdomar.** Nästan hälften av alla gymnasieungdomar har provat någon form av nikotinprodukt, och ungefär hälften av dessa har ett pågående bruk (2).

Tonåren är en kritisk period för hjärnans utveckling, och även sporadisk rökning under tonåren har visats påverka hjärnans utveckling (77). Hjärnan mognar långsamt, och pannloberna, som har en betydande roll vid impuls kontroll, utvecklas fram tills man är 20–25 år. Detta medför att unga individer ofta har svårt att planera framåt, är mer impulsiva, och att de ibland tar större risker än vuxna. Vidare har forskning visat att belöningssystem aktiveras mycket starkare i tonårshjärnan vid belöning, än vad det gör i barn och vuxna (78). Denna kraftiga aktivering i kombination med mindre utvecklade pannlober kan innebära att tonårningen i högre utsträckning söker sig till snabba belöningar, och tar större risker för att få en belöning. Tobaksfria nikotinprodukter är både smaksatta och sötade, vilket ytterligare kan tilltala ungdomar. En studie visar att unga vuxna som någon gång provat att vejpa blir mindre uppmärksamma på hälsovarningar, och att hjärnans belöningssystem aktiveras starkare, när de tittar på reklam för e-cigarett som smakar sött/frukt (79). Smaktillsatserna kan också påverka vejpingbetendet (80), och som följd även nikotinxponeringen (81). Man har även sett att ungdomar som använder e-juice med smaker som frukt och godis i större utsträckning fortfarande använder e-cigarett sex månader senare, jämfört med de som använder e-juice utan smaksättning eller med smaker som tobak eller mentol (82).

Risken att utveckla ett beroende styrs av många olika faktorer kopplade till arv och miljö, men ålder när man börjar använda nikotin spelar en betydande roll (83-85). Unga upplever mer positiva effekter när de röker jämfört med vuxna, och nikotinkonsumenter som startar tidigt utvecklar ett mycket starkare beroende med sämre prognos vad beträffar framtida avhållsamhet än de som startar senare i livet (86, 87).

### 4.3.1 Tobaksfria nikotinprodukter och risk att börja röka

Om tobaksfria nikotinprodukter kan hindra unga från att börja röka finns många hälsofördelar, men förutom en risk för fortsatt användning har ett antal undersökningar etablerat ett samband mellan e-cigarettanvändning och senare konsumtion av konventionella cigaretter (88-95). Långtidsstudier som följt tobaksfria tonåringar under en längre period visar entydigt att de som börjar vejpa har en betydligt större risk för att senare börjar röka konventionella cigaretter (88, 90, 92-94, 96). Förutom individuella faktorer beror risken att börja med konventionella cigaretter på om e-cigaretten man använder innehåller nikotin eller inte (97, 98). Det finns inga studier som utvärderat om användning av nikotinsnus skulle kunna öka risken för rökstart, men Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering (SBU) publicerade 2019 en rapport som visade att snusanvändare i större utsträckning börjar röka jämfört med individer som inte använder snus (99).

### 4.3.2 Användning av tobaksfritt nikotin och risk för riskfyllt bruk av andra substanser

Nikotinanvändning har i upprepade studier kopplats samman med ökad risk att utveckla alkoholberoende. Rökning är betydligt vanligare bland alkoholberoende individer, och rökare konsumerar mer alkohol än de som är tobaksfria (100, 101). Ett liknande samband verkar gälla för e-cigarett. Här har man bland annat funnit att de ungdomar som dricker mycket alkohol i större utsträckning använder sig av e-cigarett (102). E-cigarettanvändande bland ungdomar ökar också risken för användande av andra beroendeframkallande substanser (103, 104). Denna association blir ännu starkare bland individer som använder konventionella cigaretter i kombination med e-cigarett (104-109). Det finns i dagsläget inga studier om hur användande av nikotinsnus påverkar alkoholkonsumtion, men ett liknande samband som för cigaretter har rapporterats när det gäller svenskt snus (110-114). Sammanställning av data från CAN visar också att i svenska kommuner där snusning är vanligt förekommande rapporterar ungdomarna i högre grad ett riskfyllt alkoholintag (figur 13). Man ser även att djur som exponerats för nikotin i högre grad konsumerar alkohol och andra droger (115-118).



## 4.4 ANVÄNDNING AV NIKOTINPRODUKTER OCH RISK FÖR PSYKISK OHÄLSA

Psykisk ohälsa, så som ångest, depression, ADHD och uppförandestörningar är vanligt förekommande bland individer som använder e-cigarett (119-123). E-cigarettanvändare känner sig ofta mer stressade, uppvisar mer depressiva symtom, och har självmordstankar i större utsträckning än individer som inte använder nikotin (124-126). Det saknas fortfarande större långtidsstudier där man

följer ungdomar över tid för att fastställa kopplingen mellan e-cigarettanvändning och psykisk ohälsa. Det verkar dock finnas ett dubbelriktat samband där depressiva symtom är en riskfaktor för att börja vejpna, men också att vejpning i sig kan öka förekomsten av depressiva symtom (127, 128). Det finns även studier som tyder på att passiv vejpning är associerat med en ökad förekomst av depressiva symtom (129) (figur 14).

Det finns i dagsläget inga studier som utvärderat sambandet mellan nikotinsnus och psykisk ohälsa. Användning av snus och andra rökfria tobaksprodukter har rapporterats öka risken för psykisk ohälsa (130-134), men flera studier visar inget samband mellan snusanvändning och depression eller ångest (111, 135). En faktor som försvårar tolkning av data är att många snusanvändare också röker. När man kompenserar för rökningens effekter kan det leda till att resultatet blir missvisande. Dock bör nämnas att djurexperimentella studier visat att nikotinreceptorn är av betydelse för känslomässiga beteenden och stress (136-138), och att upprepad nikotinexponering leder till förändringar i hjärnaktivitet och beteenden som kan kvarstå även efter längre tids avhållsamhet från nikotin (139-142).

**Figur 14. Vanligt med psykisk ohälsa bland nikotinanvändande ungdomar.** Individueller som använder tobaksfria nikotinprodukter lider i större utsträckning av psykisk ohälsa, och har även en ökad risk att fastna i andra beroenden. Fler studier behövs för att fastställa sambanden, men mycket tyder på att psykisk ohälsa både kan vara en riskfaktor för att börja vejpna, samtidigt som nikotinanvändning i sig kan förvärra psykiska symtom.



#### 4.5 NIKOTINPRODUKTERNAS PÅVERKAN PÅ MINNET

Användning av nikotininnehållande produkter har kopplats samman med ökad uppmärksamhet och inlärning, och e-cigarettanvändning förbättrar arbetsminnet hos abstinenta rökare (143). Upprepad exponering av nikotin från tobak har dock rapporterats leda till minskad hjärnaktivitet, minnessvårigheter, nedsatt kognitiv funktion och uppmärksamhetsstörningar (46, 144). Rökning kopplas samman med försämrat minne och problemlösning, och nedsättningen verkar styras av mängden cigaretter, och hur länge man rökt (145-147). Det finns i dagsläget inga studier kring hur tobaksfritt nikotin påverkar kognitiva funktioner och minne hos ungdomar, men djurstudier har visat att exponering för nikotinfri e-juice ger upphov till nersatt minnesfunktion och försämrad kognition (148). Studier av tidigare nikotinanvändare tyder på att hjärnans funktioner kan återhämta sig om man blir tobaksfri (149, 150).

#### 4.6 NIKOTIN OCH GRAVIDITET

Det är väl etablerat att rökning under graviditet är skadligt för fostret och associerat med ökad risk för flera tillstånd, exempelvis tillväxthämning av fostret, fosterdöd, för tidig födsel, plötslig spädbarnsdöd och vissa missbildningar (151). Hur stor del av detta som kan tillskrivas enbart

nikotinet är svårt att avgöra eftersom många studier är gjorda på cigarettrökare, som utöver nikotin exponeras för tusentals andra kemikalier. Det finns dock stöd för att nikotin i sig påverkar utvecklingen av flera organ, bland annat fostrets hjärna och lungor (152).

E-cigarett uppfattas av vissa som ett mer hälsosamt alternativ till rökning, och det finns risk att gravida som försöker sluta röka går över till e-cigarett (153). Det finns dock visst stöd för att e-cigarettanvändning under graviditet, ensamt och i kombination med konventionella cigaretter, kan öka risken för tillväxthämning och låg födelsevikt (154-156). Hur andra substanser i e-juicen och/eller ångan som bildas påverkar den gravida och fostret är otillräckligt studerat, men e-cigarett bör inte betraktas som riskfria och användning under graviditet avråds. När det kommer till nikotinsnus saknas i dagsläget forskning på hur det påverkar fostret och den gravida kvinnan. Studier som undersökt effekterna av tobakssnusanvändning under graviditet har dock visat på ökad risk att det nyfödda barnet har låg födelsevikt och föds för tidigt (157-159). Det finns även en ökad risk för orala missbildningar så som gomspalt, ökad risk för andningsbesvär och ökad risk för fosterdöd (158, 160-162). Snusanvändning påverkar även fertiliteten, och kan leda till minskat antal spermier (163).

#### **Sammanfattning del fyra: Hälsorisker kopplade till nikotin**

- Nikotin är ett gift, och för stort intag kan leda till nikotinförgiftning. Höga doser kan i värsta fall leda till döden.
- Nikotinanvändning ökar hjärtfrekvens och blodtryck, och påverkar kärl och blodceller på ett sätt som ökar risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdom.
- Nikotin aktiverar hjärnans belöningssystem och är starkt beroendeframkallande. Tonåringar är särskilt känsliga för dessa effekter.
- Användning av tobaksfria nikotinprodukter är associerad med en ökad risk att börja röka.
- Nikotin tros påverka intaget av andra droger, framför allt alkohol
- Det finns ett samband mellan användning av nikotinprodukter och risken för psykisk ohälsa
- Minnet kan påverkas negativt av nikotinanvändning, men hjärnan kan återhämta sig om man slutar
- Nikotin påverkar fosterutvecklingen, och all användning av nikotininnehållande produkter under graviditet avråds

## **DEL FEM: RISKER KOPPLADE TILL E-CIGARETTANVÄNDNING**

E-cigaretterna är fortfarande relativt nya på marknaden och till viss del saknas ännu en tydlig reglering; framför allt av e-juicens innehåll och den aerosol som bildas vid upphettning. Det finns inga bestämmelser som begränsar e-cigaretternas utsläpp av toxiska substanser, och inte heller reglering kopplad till hur e-cigaretternas aerosol påverkar biologiska system. Detta är framför allt viktigt med tanke på e-cigaretternas säkerhet på lång sikt. Nedan beskrivs riskerna med e-cigaretthanvändning utifrån dess apparatur, bärarvätskor och smaktillsatser (tabell 2).

### **5.1 RISKER MED E-CIGARETTERNAS BESTÅNDSDELAR**

E-cigaretter innehåller oftast laddningsbara litiumbatterier (164). Enstaka fall finns beskrivna där individer kommit till skada efter att e-cigaretter har börjat brinna eller exploderat (165). Främst rör det sig om skador på händer och lår (166), men även skador i munhåla, ansikte och ryggrad, samt allvarliga brännskador finns beskrivet (167-170). Andra risker med apparaturen är att ämnen kan frisättas från själva e-cigaretten vid användning, så som metaller och partiklar (171). Bland annat finns det beskrivet att bly och nickel kan frisättas från vissa e-cigaretter (172-174). Dessutom är flera av e-cigaretternas beståndsdelar tillverkade i plast, vilket kan medföra att användaren kan exponeras för potentiellt hälsovådliga substanser, exempelvis ftalater och parabener (175). Man har också påvisat förekomst av flamskyddsmedel i e-cigarettånga (176).

### **5.2 RISKER MED E-JUICE**

Vätskorna som förångas i e-cigaretter utgörs framför allt av en bärarvätska baserad på propylenglykol och vegetabilisk glycerol, vatten, nikotin och smakämnen (177). Även om de ämnen som ingår i e-juicen ska vara kontrollerade och lämpliga för förtäring så finns det begränsat med långtidsstudier rörande e-juicens effekter på hälsan vid inandning, och det finns flera rapporter om att e-juicens beståndsdelar kan vara toxiska när de studerats in vitro (utanför kroppen) (178-180). Det bör också belysas att andra giftiga och potentiellt cancerogena ämnen som inte återfinns i e-juicen från början kan bildas vid upphettning eller förångning, och därigenom detekteras i ångan man andas in (181-184) (figur 15). Allt eftersom analysmetoderna som används vid forskning på e-juice förbättras, hittas också nya potentiellt farliga ämnen i ångan (185). I några fall har man dessutom kunnat påvisa att e-juicen varit förorenad av mikroorganismer (186).

#### **5.2.1 Risker med e-juicens bärarvätskor**

Bland de giftiga ämnen som kan bildas vid upphettning av e-juice finns tobaksspecifika nitrosaminer, polycykliska aromatiska vätekarbonater och giftiga karbonyler (182, 187, 188). I gruppen karbonyler ingår aldehyder, som uppskattas vara en av de mest skadliga beståndsdelarna i konventionella cigaretter och tobaksrök (189, 190). Framför allt har tre olika aldehyder: formaldehyd, acetaldehyd och akrolein, klassats som de huvudsakliga gifterna i tobaksrök som påverkar hjärta och kärl. Dessa aldehyder återfinns även i e-cigaretternas aerosol (181-183, 191). E-cigaretternas bärarvätskor producerar olika typer av aldehyder när de hettas upp, och halterna som produceras beror bland annat på batteriinställningen och vid vilken effekt som e-cigaretten använts (183, 192, 193). Frisättningen av aldehyder ökar även vid upprepade användning av e-cigaretten (193). För att begränsa produktionen av giftiga karbonyler är det viktigt att regelbundet, flera gånger i månaden,



byta e-cigarettens coil (193). Redan efter drygt 1000 puffar ökar koncentrationerna av skadliga ämnen i ångan (194).

Även om nivåerna av skadliga ämnen generellt sett är avsevärt lägre än de som återfinns i röken från konventionella cigaretter (195-197), är effekterna vid längre tids användning av e-cigaretterna otillräckligt studerade. Man vet inte vilken exponeringsgrad som kan klassas som säker. Eftersom produktionen av dessa föreningar står i direkt proportion till e-cigaretternas effekt och den temperatur som e-juicen hettas upp till, kan vissa typer av e-cigaretter utgöra en större risk än andra. Trots att utsläppet av aldehyder från e-cigaretter är lägre än det som detekteras från konventionella cigaretter kan de alltså utgöra en hälsorisk både vid aktiv och passiv exponering.

### 5.2.2 Risker med e-juicens smaksättningar

E-cigaretternas smaksättningar är till en stor del oreglerade, och en rad olika studier har uppmärksammat komplexiteten och riskerna med dessa sammansättningar av molekyler. Analysen av effekten av e-cigaretternas smaksättningar försvåras dock av det stora antalet företag som erbjuder dessa tillsatser. Fler än 15 000 varianter av e-juice kan köpas kommersiellt, och många återförsäljare har sina egna sammansättningar. I många fall är kvaliteten på produktionen och processen av komponenterna inte tillräckligt väldokumenterade. Detaljerade innehållsförteckningar saknas vilket gör att konsumenten inte vet vad hen exponeras för. Till exempel visar analyser av e-juice att chokladsmaak ofta innehåller koffein, och att alkohol är vanligt förekommande i e-juice (198, 199). Kontakteksem orsakade av nickel, frisatt från mentol-smakande e-juice, har också rapporterats (200). Vidare råder osäkerhet kring huruvida smaksättningarna i e-juicen är säkra över längre tid. Flertalet studier har visat på direkta cellskador efter exponering för vissa smaksättningar. Bland annat har direkta studier på e-juice visat att smaktillsatserna kan stimulera bildning av inflammationsstimulerande ämnen (201), och det verkar som om vissa smaker till och med utgör en ännu större hälsorisk än själva nikotinet (202, 203).



**Figur 15. Molekyler kan förändras vid upphettning och förångning.**

Även om e-juicen består av ämnen som är godkända för förtäring, betyder inte det att de är ofarliga att dra ner i lungorna. Vidare finns en risk att vätskans sammansättning förändras när olika smakämnen blandas och när e-juicen hettas upp och förångas.

Innehållet i vätskorna ska vara godkända för förtäring, så kallat "GRAS" (Generally Recognized As Safe for oral consumption). Att ett ämne är godkänt som smaktillsats i mat är dock ingen garanti för att det är ofarligt vid inandning. Man har identifierat över tusen godkända smaksättningar som utgör en risk vid inandning, och vissa av dessa kan till och med orsaka permanenta skador på lungorna (204).



För att illustrera riskerna kan man nämna diacetylinnehållande smaksättningar som är vanligt förekommande i smörsmakande popcorn. Även om de är ofarliga vid förtäring kan de vid inandning skapa allvarliga och långvariga inflammationer i lungorna (205). Vidare föreligger ytterligare risker när flera olika GRAS-kemikalier blandas ihop till en ny smakkombination som sedan upphettas. Redan vid relativt låga temperaturer kan nya hälsovådliga föreningar bildas (figur 15). Därför räcker det inte att analysera vätskan och dess effekter, utan även ångan måste studeras. Hur stor mängd skadliga ämnen som bildas beror på flera olika faktorer, bland annat på typ av smaksättning och upphettningstemperatur (206, 207). Dessutom kan andra tillsatser i e-juicen påverka. Man har till exempel visat att tillsats av nikotin både kan öka och minska produktionen av farliga ämnen beroende på vilken typ av smaktillsats det rör sig om (208).

<b>Tabell 2: Risker med e-cigaretternas ånga</b>	
<b>Ämne</b>	<b>Effekt</b>
Formaldehyd	Cancerogen Allergiframkallande vid hudkontakt Astma
Acetaldehyd	Cancerogen Irriterande för luftvägar, hud, ögon
Akrolein	Giftigt för människa Mycket farligt för vattenlevande organismer Irriterande för slemhinnor Cytotoxiskt (cellskadligt)
Nikotin	Beroendeframkallande Giftigt i höga koncentrationer
Metaller (kadmium, nickel, aluminium, bly mfl)	Irriterande för luftvägar Risk för dermatit (hudinflammation) Kan vara giftiga och/eller cancerogena

### **5.3 SYMPTOM OCH SJUKDOMAR KOPPLADE TILL E-CIGARETTANVÄNDNING**

Då e-cigaretterna inte funnits på marknaden så länge kan vi i dagsläget inte säga så mycket om hälsorisker kopplade till långtidsanvändning av dessa produkter. Dock finns ett antal studier som undersökt hälsorisker kopplade till e-cigaretthanvändning, och flera av dessa indikerar att e-cigaretthanvändning kan ge liknande hälsoeffekter som rökning. Vejpare rapporterar i högre utsträckning besvär från luftvägar, mag-tarmkanalen och symptom på allmänt illabefinnande såsom feber, frossa och sjukdomskänsla (209). Dessutom har mätning av inflammationsmarkörer i blod, urin och saliv har visat sig vara högre bland e-cigaretthanvändare jämfört med individer som inte använder nikotinprodukter (210). Som beskrivits ovan (läs mer i del 4.2) har nikotinet i e-cigaretten en negativ inverkan på hjärta och kärl, men e-cigaretthanvändning ökar även risken för sjukdomar kopplade till lungor och munhåla. Även om många giftiga och cancerogena metaboliter återfinns i blod och urin från e-cigaretthanvändare är det i dagsläget för tidigt att uttala sig om förhöjd cancer risk (211).

### **5.3.1 Effekter på luftvägar och lungor**

E-cigarettanvändare upplever i högre utsträckning symtom från luftvägarna, och uppföljning över tid visar att individer som använder, eller tidigare har använt, e-cigarett i högre utsträckning rapporterar luftvägssjukdomar såsom astma, KOL, kronisk bronkit och emfysem (212). Även bland vejpåre som inte rökt konventionella cigaretter rapporteras en högre förekomst av astma, och sambandet är starkare bland de som använder e-cigarett frekvent jämfört med de som rapporterar sporadisk användning (213, 214). Man har sett att inandning av ånga från e-cigarett som innehåller nikotin leder till att motståndet i luftrören ökar (215), och undersökning av luftvägssekret från e-cigarettanvändare har visat på ökad inflammatorisk aktivitet (216).

Antalet rapporter om svår lungskada till följd av e-cigarettanvändning ökade markant i USA under 2019 (217), och sjukdomsbilden fick benämningen EVALI (electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury) (figur 2). Symtomen kan innefatta andningsbesvär såsom andfåddhet och hosta, bröstsmärta, och symtom från magtarmkanalen i form av illamående, kräkningar och diarré. I vissa fall förekommer mer allmänna symtom, exempelvis feber (218). Fram till den 18:e februari 2020 hade närmare 3000 sjukvårdskrävande fall kopplade till EVALI rapporterats i USA, och 68 personer hade avlidit (219). I Sverige har giftinformationscentralen erhållit rapporter om liknande fall, men andra bakomliggande orsaker har inte kunnat uteslutas. Orsaken till EVALI utbrottet är främst tillskriven ämnet vitamin-E-acetat (220) som framför allt används i e-juice innehållande cannabisliknande ämnen, och brukar inte tillsättas till e-juice med enbart nikotin. Det finns dock rapporterade fall av EVALI där individer använt sig av e-juice endast innehållande nikotin. Det går således inte att utesluta att andra ämnen som återfinns i e-juice kan vara bidragande i utvecklingen av lungskador till följd av cigarettanvändning (221).

### **5.3.2 Effekter på mun och svalg**

Flera rapporter har inkommit om e-cigaretternas effekt på munhålan. Förutom de fallbeskrivningar som rapporterat allvarliga munsador orsakade av exploderande e-cigarett (167), så kan den orala hälsan påverkas negativt av e-cigaretternas ånga. E-cigarettanvändare upplever i högre utsträckning fler symtom från mun och svalg jämfört med individer som inte använder e-cigarett. Besvären är i regel lindriga och övergående, men det finns visst belägg för skada på tänder och tandkött, samt att bakteriefloran i munnen kan förändras vid e-cigarettanvändning (222, 223). Dessutom har vejpåre en ökad risk för karies (224).

### **5.3.3 Effekter på mag-tarmkanalen**

Individer som använder e-cigarett rapporterar i högre utsträckning besvär från mag-tarmkanalen, såsom illamående, kräkning, diarré och buksmärta (209), och även vid EVALI förekommer mag-tarmsymtom (221). I en studie där man undersökte effekten av e-cigarett aerosol på tarmen med hjälp av djurmodeller och material från tarmbiopsier på människa såg man att exponering för ångan ledde till inflammation och försämrad barriärfunktion (225). Det bör dock poängteras att det i dagsläget är ytterst få studier på området, och vad som orsakar besvären är inte klarlagt.

## **Sammanfattning del 5: Risker kopplade till e-cigarettanvändning**

### **Risker med e-juice och e- cigarettens beståndsdelar**

- Det saknas en tydlig reglering av e-juicens innehåll och den ånga som bildas vid upphettning
- E-cigarettor innehåller litiumbatterier och kan explodera vid felaktig användning
- E-cigarettens beståndsdelar är tillverkade av material som kan leda till att användaren utsätts för hälsovådliga ämnen, bland annat tungmetaller
- De ämnen som används för smaksättning av e-juice är godkända för förtäring, men det innebär inte att de är ofarliga att andas in
- I e-cigarettornas ånga återfinns flera giftiga och potentiellt cancerogena ämnen
- När olika smaktillsatser blandas och upphettas kan det bildas nya och potentiellt skadliga ämnen som inte fanns i vätskan från början

### **Symtom och sjukdomar kopplade till e-cigarettanvändning**

- Vejpare besväras till större del av symtom från luftvägar och lungor, och det finns ett samband mellan e-cigarettanvändning och astma
- Svår lungskada till följd av e-cigarettanvändning, EVALI, är främst tillskriven e-juice som innehåller cannabisliknande ämnen, men det finns fall där de drabbade endast använt nikotinnehållande e-juice
- E-cigarettornas ånga påverkar den orala hälsan och ökar risken för karies och tandskador
- Vejpare upplever oftare besvär från mag-tarmkanalen, men orsaken till och betydelsen av detta är ännu inte fastställd

## **DEL SEX: RISKER MED NIKOTINSNUS**

Kunskapsläget beträffande hälsoeffekterna av nikotinsnus är begränsat, och mycket av den forskning som hittills publicerats är utförd på uppdrag av tobaksindustrin. Därför föreligger en överhängande risk för så kallat publiceringsbias, alltså att studier som visar på negativa effekter inte publiceras i samma utsträckning som de studier som visar att produkterna är mindre skadliga. I torkade tobaksblad återfinns skadliga ämnen som nitrosaminer och polycykliska aromatiska kolväten (226), som bland annat kopplats till en ökad risk för att drabbas av cancer (227, 228). Trots att nikotinet i nikotinsnus separerats ifrån tobaksbladen har det i några fall kunnat påvisas förekomst av tobaksspecifika nitrosaminer även i denna typ av produkter, fastän de inte innehåller tobak (229).

En risk med nikotinsnus är att nikotinhalten kan vara väldigt hög, och nikotininnehållet varierar dessutom kraftigt mellan olika produkter. Det finns nikotinsnus där ett gram snus innehåller 100 gånger så mycket nikotin som röken från en vanlig cigarett, vilket kan innebära en risk för nikotinförgiftning (läs mer i del 4.1). Även om det i dagsläget inte finns några studier på individer som använder nikotinsnus, har risken för konventionella snusare att drabbas av diabetes typ 2 visats vara dosberoende (230-232).

Förändringar i munslemhinnan, upprörd mage, ont i halsen, ont i munnen och illamående är vanliga symtom vid användning av nikotinsnus, och många av dessa effekter är direkt kopplade till nikotin (233) (läs mer i del 3). Snuslesioner, en typ av förändringar i munslemhinnan, ses framför allt vid regelbunden användning under flera år (234), och styrs av produktens nikotininnehåll och pH (235-237). Nikotinsnus, som kan ha både högre pH och nikotininnehåll, kan därmed riskera orsaka mer skada på munslemhinnan än traditionellt snus. Smaksättningarna, som är en bidragande faktor till varför ungdomar provar nikotinsnus, har också visats kunna skada munnens celler (238).

### **Sammanfattning del 6: Risker med nikotinsnus**

- Det är få studier som studerat effekterna av nikotinsnus vilket innebär att kunskapsläget är mycket begränsat
- Nikotinsnus kan innehålla mycket höga nikotinhalter och spår av cancerogena ämnen
- Användning av nikotinsnus medför hög risk för förändringar i munslemhinnan

## **DEL SJU: ATT BYTA CIGARETTER MOT TOBAKSFRIIT NIKOTIN**

Ett starkt argument för att begränsa regleringen av tobaksfria nikotinprodukter har varit att de kan anses vara ett mindre hälsovådligt alternativ till konventionella cigaretter. I dagsläget är det dock framför allt framför allt ungdomar, som kanske aldrig rökt, som använder tobaksfria produkter. Är tobaksfritt nikotin ett bra alternativ till cigaretter, och är det ett effektivt sätt att sluta röka?

### **7.1 ÄR TOBAKSFRIIT NIKOTIN MINDRE SKADLIGT ÄN CIGARETTER?**

Ett bloss på en vanlig cigarett innehåller ungefär  $10^{15}$  fria radikaler (239), och oxidativ stress tros ligga bakom en rad nikotinrelaterade sjukdomar (240). Vidare innehåller tobaksröken cancerogena ämnen, giftiga gaser och nanopartiklar av tungmetaller som krom, koppar, magnesium, zink, bly, mangan och nickel (171). Dessa små partiklar kan i sin tur orsaka ytterligare oxidativ stress och inflammation i lungorna (241, 242). På grund av mer varsam uppvärmning, samt det faktum att nikotinet isolerats från tobaksplantan, har aerosolen från e-cigarett lägre halt av tjära och toxiner (243) (figur 16). Nikotinsnus innehåller också lägre halter av kända gifter (244). Analys av blodmarkörer tyder på en minskning av skadliga ämnen i kroppen när man byter från cigaretter till e-cigarett (245-247), eller nikotinsnus (248, 249). Dock bör man som användare vara medveten om att e-cigarett ger ifrån sig många olika ämnen och partiklar som kan påverka hälsan och inomhusmiljön (188, 250) (se avsnitt 7.2), samt att nikotinanvändning är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (251).



**Figur 16. E-cigarett kan vara ett bättre alternativ jämfört med konventionella cigaretter**

Jämfört med traditionella cigaretter har e-cigarettången lägre halt av tjära, partiklar, cancerframkallande ämnen och kolmonoxid. Dock kvarstår de negativa effekterna på hjärta och kärl. Exponeringen för e-juice kan vidare innebära andra skaderisker som inte ses vid tobaksrökning.

### **7.2 PASSIV RÖKNING JÄMFÖRT MED PASSIV VEJPNING**

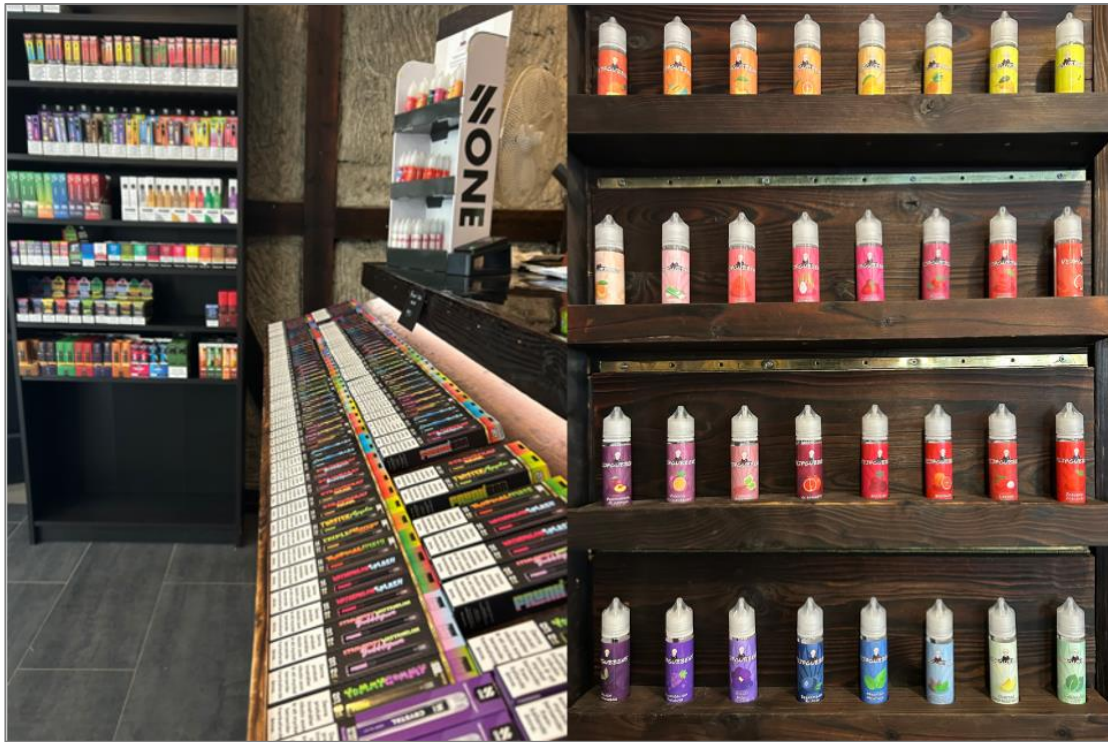
När en konventionell cigarett förbränns bildas närmare 7 000 kemiska ämnen, där ett 50-tal är, eller misstänks vara, cancerframkallande. Aldehyden akrolein (se del 5.2.1) har vid upprepade tillfällen kopplats till skadliga effekter på celler och en ökad risk för lungcancer (252), och mängden som frisätts beror på vilken typ av cigarett man röker. Studier visar att det är framför allt i den passiva

röken, när cigaretten glöder utan att rökas, som akrolein bildas. Vid ofullständig förbränning av en cigarett bildas kolmonoxid, som binder till de röda blodkropparna och försämrar syretransporten i kroppen. Eftersom e-cigarett inte förbränns på samma sätt som vanliga cigaretter är kolmonoxidutsöndringen kraftigt reducerad, och karbonyler och andra gifter som sprids i aerosolen är färre eller återfinns i lägre koncentration (187, 197, 253).

Om man befinner sig i samma rum som en rökare utsätts man inte bara för den passiva röken, utan även för indirekta skadeverkningar av kvarvarande partiklar som fastnar på möbler och ytor. Dessa partiklar kan stanna kvar i månader efter det att en person rökt i rummet och andas in, absorberas genom huden eller intas indirekt på annat sätt. Även om mängden partiklar i e-cigaretternas aerosol är knappt en femtondel av det som uppmätts från konventionella cigaretter överstiger nivåerna ofta Världshälsoorganisationen WHO:s rekommenderade riktlinjer. Vidare innebär användandet av e-cigarett att inomhusluften förorenas av helt nya typer av kemikalier som beror på e-juicens sammansättning (188). För att verkligen kunna utvärdera effekten av e-cigarett på inomhusluftens kvalitet, och risker med passiv vejpning, krävs mer information om vilka kemikalier e-juicen innehåller och vilka föreningar som kan bildas när dessa förångas (184). Passiva vejpare kan också utsättas för relativt höga nivåer av nikotin (254), vilket skulle kunna förklara varför passiv vejpning visats öka förekomsten av depressiva symtom (129).

### **7.3 UNDERLÄTTAR TOBAKSFRITT NIKOTINPRODUKTER RÖKSTOPP?**

När man slutar röka drabbas man ofta av fysiska abstinenssymptom, så som rastlöshet, irritabilitet, sänkt psykomotorisk förmåga, aggressivitet, och huvudvärk. Dessa symtom håller ofta i sig två till tre veckor, men suget efter att röka eller snusa finns kvar betydligt längre. För att minska abstinenssymtom och öka chanserna till fortsatt avhållsamhet rekommenderas nikotinsubstitut så som nikotinplåster eller tuggummi, eller läkemedel som Champix®, eller Zyban®. Många återförsäljare av e-cigarett rapporterar att flera av deras kunder är individer som provar e-cigarett i ett steg att sluta röka (figur 17). Även om e-cigarett kan fungera som rökavvänjning för vissa individer finns det i dagsläget ingen evidens för att e-cigarett skulle vara en effektiv metod för rökavvänjning på gruppnivå (255-259), och många fortsätter använda både konventionella cigaretter och e-cigarett (260-262). I en stor metaanalys fann man inget vetenskapligt stöd för att e-cigarett skulle kunna minska tobaksanvändningen på gruppnivå (263), men det finns ett visst stöd för att e-cigaretthanvändning skulle kunna underlätta tobaksstopp bland motiverade individer som medverkar i kliniska studier (263, 264).



**Figur 17: Besök i en vejpshop.** I Göteborg finns flera vejpbutiker och dessa bilder kommer från en av dem. Ägarna berättar att endast vuxna besöker butiken, och att de flesta kunder använder sig av e-cigarett för att sluta röka. Många är kvinnor, och de flesta föredrar fruktsmaker. Favoritsmaken är "frozen strawberry". Butiken blandar även egen e-juice (där några visas i bilden till höger), och tar ibland emot önskemål på smak från sina kunder. De tycker att det vore synd om smaktillsatserna togs bort då de tror att det motiverar många att byta från tobakscigarett till e-cigarett.

Även om nikotinsnus kan minska suget efter cigaretter (265, 266) finns det i dagsläget inga studier som utvärderat om nikotinsnus kan öka chansen till rökfrihet. Rökstopp efter behandling med nikotintuggummi eller snus har dock visat relativt lika resultat (267). Men, samma studie visade att individer som tilldelats snus som behandlingsmetod var mindre nöjda med behandlingen och hade högre halter av gifter i blodet (267). Det är också viktigt att poängtera att nikotinersättningsprodukter är framtagna för att underlätta nikotinstopp, medan det kan finns en risk för fortsatt nikotinberoende om man byter sina cigaretter mot nikotinsnus eller e-cigarett (268).

#### **Sammanfattning del 7: Att byta cigaretter mot tobaksfritt nikotin**

- E-cigarett utgör inte samma hälsorisker som konventionella tobaks-cigarett, och många giftiga ämnen som ses i blodet från rökare är minskade i e-cigarettanvändare
- E-cigarettanvändare utsätts inte för kolmonoxid och giftiga karbonyler i samma utsträckning som vanliga tobaksrökare gör
- Det är möjligt att e-cigarett kan utgöra nya, ännu okända, hälsorisker
- E-cigarett kan hjälpa vissa personer att dra ner på sitt tobaksintag, men nikotinersättningsprodukter rekommenderas alltid i första hand om man vill sluta röka
- Det finns ännu inga studier som utvärderat om nikotinsnus kan underlätta rökstopp



## REFERENSER

1. I. Gripe, CAN:s nationella skolundersökning 2023. *Rapport 223*.
2. M. Zetterquist, CAN:s nationella skolundersökning 2022. <https://www.can.se/publikationer/cans-nationella-skolundersokning-2022/> Rapport 215, (2022).
3. N. Malmberg. (<https://www.visominteroker.se/wp-content/uploads/Rapport-Tobaksindustrins-miljöpåverkan-en-genomgång-av-forskningsläget-2018.pdf>, 2018).
4. W. E. forum, Tobacco is harming far more than our health. <https://www.weforum.org/agenda/2018/10/tobacco-harming-the-planet-not-just-health-study-says/>, (2018).
5. S. E. Jordt, Synthetic nicotine has arrived. *Tob Control* **32**, e113-e117 (2023).
6. A. n. s. generation, Hur tobak porträtteras i media. <https://nonsmoking.se/rapporter/hur-tobak-portratteras-i-media-2021/>, (2021).
7. [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-20221257-om-tobaksfria-nikotinprodukter\\_sfs-2022-1257/](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-20221257-om-tobaksfria-nikotinprodukter_sfs-2022-1257/).
8. *Special Eurobarometer 429 Attitudes of Europeans towards Tobacco and Electronic Cigarettes. (European Commission Directorate-General for Health and Food safety)* (2015).
9. G. Hsu, J. Y. Sun, S. H. Zhu, Evolution of Electronic Cigarette Brands From 2013-2014 to 2016-2017: Analysis of Brand Websites. *J Med Internet Res* **20**, e80 (2018).
10. E. J. Z. Krusemann *et al.*, Both Nonsmoking Youth and Smoking Adults Like Sweet and Minty E-liquid Flavors More Than Tobacco Flavor. *Chem Senses* **46**, (2021).
11. N. Mallock-Ohnesorg *et al.*, Oral nicotine pouches with an aftertaste? Part 1: screening and initial toxicological assessment of flavorings and other ingredients. *Archives of Toxicology* **97**, 2357-2369 (2023).
12. S. Stanfill *et al.*, Characterization of Total and Unprotonated (Free) Nicotine Content of Nicotine Pouch Products. *Nicotine Tob Res* **23**, 1590-1596 (2021).
13. Swenico, Do nicotine pouches contain sugar? <https://www.swenico.com/do-nicotine-pouches-contain-sugar/>, (2023).
14. S. B. Shaikh *et al.*, Classification, Perception, and Toxicity of Emerging Flavored Oral Nicotine Pouches. *Int J Environ Res Public Health* **20**, (2023).
15. M. Zetterqvist, Självrapporterade rök- och snusvanor 2003-2022. . *Stockholm: Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning (CAN)*, (2023).
16. Folkhälsomyndigheten, Skolbarns hälsovanor i Sverige 2021/2022 <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/s/skolbarns-halsovanor-i-sverige-2021-2022-nationella-resultat/>, (2023).
17. Folkhälsomyndigheten, Nationella folkhälsoenkäten - Hälsa på lika villkor. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/livsvillkor-levnadsvanor/andts/utveckling-inom-andts-anvandning-och-ohalsa/anvandning/anvandning-av-tobaks-och-nikotinprodukter/vuxnas-bruk-av-tobaks--och-nikotinprodukter/>, (2023).
18. Folkhälsomyndigheten, Hur ser ungdomar på snus? – Erfarenheter och insikter från ungdomar om snus och snusanvändning. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/h/hur-ser-ungdomar-pa-snus-erfarenheter-och-insikter-fran-ungdomar-om-snus-och-snusanvandning/?pub=110349> **110349**, (2022).
19. K. K. Solingapuram Sai *et al.*, Rapid Brain Nicotine Uptake from Electronic Cigarettes. *J Nucl Med* **61**, 928-930 (2020).
20. N. L. Benowitz, J. Hukkanen, P. Jacob, 3rd, Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*, 29-60 (2009).
21. Y. Zuo *et al.*, Comparison of brain nicotine uptake from electronic cigarettes and combustible cigarettes. *Neuropsychopharmacology* **47**, 1939-1944 (2022).



22. E. E. DeVito, S. Krishnan-Sarin, E-cigarettes: Impact of E-Liquid Components and Device Characteristics on Nicotine Exposure. *Curr Neuropharmacol* **16**, 438-459 (2018).
23. N. Voos *et al.*, Effect of e-cigarette flavors on nicotine delivery and puffing topography: results from a randomized clinical trial of daily smokers. *Psychopharmacology (Berl)* **237**, 491-502 (2020).
24. M. McEwan *et al.*, A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **47**, 211-221 (2022).
25. K. Pebley, R. A. Krukowski, G. W. Talcott, M. A. Little, Young Adults May Be Engaging in Risky Behaviors with their E-Cigarettes. *Mil Behav Health* **10**, 261-265 (2022).
26. A. Ayesha, A Review of Electronic Cigarettes and Liquid Nicotine Poisoning Exposure Cases in the United States. *J Pharm Pharm Sci* **25**, 354-368 (2022).
27. M. Scarpino *et al.*, Severe neurological nicotine intoxication by e-cigarette liquids: Systematic literature review. *Acta Neurol Scand* **143**, 121-130 (2021).
28. M. Ueda, Y. Matsuura, R. Hosoda, H. Saji, in *Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection*, A. Akaike, S. Shimohama, Y. Misu, Eds. (Singapore, 2018), pp. 17-44.
29. R. E. Wittenberg, S. L. Wolfman, M. De Biasi, J. A. Dani, Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction. *Neuropharmacology* **177**, 108256 (2020).
30. J. M. Lindstrom, Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: comparison of their structures, functional roles, and vulnerability to pathology. *Ann N Y Acad Sci* **998**, 41-52 (2003).
31. R. C. Hogg, M. Raggenbass, D. Bertrand, Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* **147**, 1-46 (2003).
32. O. L. Zaika, O. M. Pochynyuk, P. G. Kostyuk, E. N. Yavorskaya, E. A. Lukyanetz, Acetylcholine-induced calcium signalling in adrenaline- and noradrenaline-containing adrenal chromaffin cells. *Arch Biochem Biophys* **424**, 23-32 (2004).
33. E. P. van der Zanden *et al.*, Nicotinic acetylcholine receptor expression and susceptibility to cholinergic immunomodulation in human monocytes of smoking individuals. *Neuroimmunomodulation* **19**, 255-265 (2012).
34. P. Mandl, J. P. Kiss, Role of presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the regulation of gastrointestinal motility. *Brain Res Bull* **72**, 194-200 (2007).
35. A. Baird, R. Coimbra, X. Dang, B. P. Eliceiri, T. W. Costantini, Up-regulation of the human-specific CHRFAM7A gene in inflammatory bowel disease. *BBA Clin* **5**, 66-71 (2016).
36. R. Wolk *et al.*, Hemodynamic and autonomic effects of smokeless tobacco in healthy young men. *J Am Coll Cardiol* **45**, 910-914 (2005).
37. P. Majek, M. Jankowski, G. M. Brozek, Acute health effects of heated tobacco products: comparative analysis with traditional cigarettes and electronic cigarettes in young adults. *ERJ Open Res* **9**, (2023).
38. A. L. Hobkirk *et al.*, Changes in resting state functional brain connectivity and withdrawal symptoms are associated with acute electronic cigarette use. *Brain Res Bull*, (2017).
39. S. R. Baldassarri *et al.*, Use of Electronic Cigarettes Leads to Significant Beta2-Nicotinic Acetylcholine Receptor Occupancy: Evidence From a PET Imaging Study. *Nicotine Tob Res* **20**, 425-433 (2018).
40. D. V. Poltavski, T. Petros, Effects of transdermal nicotine on attention in adult non-smokers with and without attentional deficits. *Physiol Behav* **87**, 614-624 (2006).
41. A. C. Parrott, Cigarette smoking: effects upon self-rated stress and arousal over the day. *Addict Behav* **18**, 389-395 (1993).
42. C. D. Donaldson *et al.*, Nicotine vaping for relaxation and coping: Race/ethnicity differences and social connectedness mechanisms. *Addict Behav* **132**, 107365 (2022).
43. M. R. Picciotto, P. J. Kenny, Mechanisms of Nicotine Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med* **11**, (2021).
44. H. L. Mathews, J. A. Stitzel, The effects of oral nicotine administration and abstinence on sleep in male C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)* **236**, 1335-1347 (2019).

45. A. C. Parrott, Stress modulation over the day in cigarette smokers. *Addiction* **90**, 233-244 (1995).
46. M. S. Nadar, A. M. Hasan, M. Alsaleh, The negative impact of chronic tobacco smoking on adult neuropsychological function: a cross-sectional study. *BMC Public Health* **21**, 1278 (2021).
47. Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, European Network on Smoking and Tobacco Prevention, "PRECISE (Potential Risks from Electronic Cigarettes & Potential Risks from Electronic Cigarettes)," (2016).
48. D. H. van der Meer *et al.*, [Fatal intoxication with nicotine for e-cigarette]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* **161**, D1591 (2017).
49. B. C. Chen, S. B. Bright, A. R. Trivedi, M. Valento, Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clin Toxicol (Phila)* **53**, 914-916 (2015).
50. S. Bartschat, K. Mercer-Chalmers-Bender, J. Beike, M. A. Rothschild, M. Jubner, Not only smoking is deadly: fatal ingestion of e-juice-a case report. *International journal of legal medicine* **129**, 481-486 (2015).
51. M. Rasanen *et al.*, A Case Report of Successful Kidney Donation After Brain Death Following Nicotine Intoxication. *Transplantation proceedings* **49**, 229-231 (2017).
52. M. Scarpino *et al.*, Brain death following ingestion of E-cigarette liquid nicotine refill solution. *Brain Behav* **10**, e01744 (2020).
53. G. C. Maessen *et al.*, Nicotine intoxication by e-cigarette liquids: a study of case reports and pathophysiology. *Clin Toxicol (Phila)* **58**, 1-8 (2020).
54. M. Belkoniene, J. Socquet, D. Njemba-Freiburghaus, C. Pellaton, Near fatal intoxication by nicotine and propylene glycol injection: a case report of an e-liquid poisoning. *BMC Pharmacol Toxicol* **20**, 28 (2019).
55. K. Chatham-Stephens *et al.*, Notes from the field: calls to poison centers for exposures to electronic cigarettes--United States, September 2010-February 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **63**, 292-293 (2014).
56. J. E. Ordonez, K. C. Kleinschmidt, M. B. Forrester, Electronic cigarette exposures reported to Texas poison centers. *Nicotine Tob Res* **17**, 209-211 (2015).
57. J. P. Vakkalanka, L. S. Hardison, Jr., C. P. Holstege, Epidemiological trends in electronic cigarette exposures reported to U.S. Poison Centers. *Clin Toxicol (Phila)* **52**, 542-548 (2014).
58. N. Franchitto, J. Bloch, C. Solal, P. C. C. R. G. French, F. Pelissier, Self-poisoning by e-cigarette and e-liquids: national reports to French Poison Control Centers from July 2019 to December 2020: VIGilance and VAPE: the VIGIVAPE Study. *Nicotine Tob Res*, (2023).
59. N. L. Benowitz, E. Liakoni, Tobacco use disorder and cardiovascular health. *Addiction* **117**, 1128-1138 (2022).
60. F. Nordenstam, Prenatal nicotine exposure was associated with long-term impact on the cardiovascular system and regulation-Review. *Acta Paediatr* **110**, 2536-2544 (2021).
61. F. Nordenstam, M. Norman, R. Wickstrom, Blood Pressure and Heart Rate Variability in Preschool Children Exposed to Smokeless Tobacco in Fetal Life. *J Am Heart Assoc* **8**, e012629 (2019).
62. F. Nordenstam *et al.*, Prenatal Exposure to Snus Alters Heart Rate Variability in the Infant. *Nicotine Tob Res* **19**, 797-803 (2017).
63. F. Mobarrez, L. Antoniewicz, L. Hedman, J. A. Bosson, M. Lundback, Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers. *Atherosclerosis* **301**, 93-100 (2020).
64. G. Lyytinen *et al.*, Electronic Cigarette Vaping with Nicotine Causes Increased Thrombogenicity and Impaired Microvascular Function in Healthy Volunteers: A Randomised Clinical Trial. *Cardiovasc Toxicol* **23**, 255-264 (2023).
65. T. Alzahrani, I. Pena, N. Temesgen, S. A. Glantz, Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. *Am J Prev Med* **55**, 455-461 (2018).
66. A. Sharma *et al.*, E-cigarettes and myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* **371**, 65-70 (2023).

67. A. Rahman, S. Alqaisi, R. Alzakhari, S. Saith, Characterization and Summarization of the Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* **15**, e39528 (2023).
68. A. D. Osei *et al.*, Association Between E-Cigarette Use and Cardiovascular Disease Among Never and Current Combustible-Cigarette Smokers. *Am J Med* **132**, 949-954 e942 (2019).
69. T. Parekh, S. Pemmasani, R. Desai, Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults. *Am J Prev Med* **58**, 446-452 (2020).
70. L. Antoniewicz *et al.*, Chronic snus use in healthy males alters endothelial function and increases arterial stiffness. *PLoS One* **17**, e0268746 (2022).
71. L. Antoniewicz, M. Novo, J. Bosson, M. Lundback, Brief exposure to Swedish snus causes divergent vascular responses in healthy male and female volunteers. *PLoS One* **13**, e0195493 (2018).
72. J. Hansson *et al.*, Snus (Swedish smokeless tobacco) use and risk of stroke: pooled analyses of incidence and survival. *J Intern Med* **276**, 87-95 (2014).
73. B. L. Rostron *et al.*, Smokeless tobacco use and circulatory disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* **5**, e000846 (2018).
74. R. Gupta, S. Gupta, S. Sharma, D. N. Sinha, R. Mehrotra, A systematic review on association between smokeless tobacco & cardiovascular diseases. *Indian J Med Res* **148**, 77-89 (2018).
75. M. S. Chen *et al.*, Symptoms during Adolescents' First Use of Cigarettes and E-Cigarettes: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health* **14**, (2017).
76. A. S. Gentzke *et al.*, Tobacco Product Use and Associated Factors Among Middle and High School Students - National Youth Tobacco Survey, United States, 2021. *MMWR Surveill Summ* **71**, 1-29 (2022).
77. B. Chaarani *et al.*, Low Smoking Exposure, the Adolescent Brain, and the Modulating Role of CHRNA5 Polymorphisms. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **4**, 672-679 (2019).
78. B. J. Casey, S. Getz, A. Galvan, The adolescent brain. *Dev Rev* **28**, 62-77 (2008).
79. K. A. Garrison, S. S. O'Malley, R. Gueorguieva, S. Krishnan-Sarin, A fMRI study on the impact of advertising for flavored e-cigarettes on susceptible young adults. *Drug Alcohol Depend* **186**, 233-241 (2018).
80. G. St Helen, M. Shahid, S. Chu, N. L. Benowitz, Impact of e-liquid flavors on e-cigarette vaping behavior. *Drug Alcohol Depend* **189**, 42-48 (2018).
81. G. St Helen, D. A. Dempsey, C. M. Havel, P. Jacob, 3rd, N. L. Benowitz, Impact of e-liquid flavors on nicotine intake and pharmacology of e-cigarettes. *Drug Alcohol Depend* **178**, 391-398 (2017).
82. A. M. Leventhal *et al.*, Flavored E-cigarette Use and Progression of Vaping in Adolescents. *Pediatrics* **144**, (2019).
83. L. Adermark *et al.*, Age-contingent influence over accumbal neurotransmission and the locomotor stimulatory response to acute and repeated administration of nicotine in Wistar rats. *Neuropharmacology* **97**, 104-112 (2015).
84. N. Breslau, E. L. Peterson, Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *American journal of public health* **86**, 214-220 (1996).
85. A. N. Placzek, T. A. Zhang, J. A. Dani, Age dependent nicotinic influences over dopamine neuron synaptic plasticity. *Biochemical pharmacology* **78**, 686-692 (2009).
86. J. Chen, W. J. Millar, Age of smoking initiation: implications for quitting. *Health reports* **9**, 39-46(Eng); 39-48(Fre) (1998).
87. K. S. Kendler, J. Myers, M. I. Damaj, X. Chen, Early smoking onset and risk for subsequent nicotine dependence: a monozygotic co-twin control study. *The American journal of psychiatry* **170**, 408-413 (2013).
88. A. M. Leventhal *et al.*, Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA* **314**, 700-707 (2015).

89. M. Penzes *et al.*, Bidirectional associations of e-cigarette, conventional cigarette and waterpipe experimentation among adolescents: A cross-lagged model. *Addict Behav* **80**, 59-64 (2018).
90. B. A. Primack *et al.*, Initiation of Traditional Cigarette Smoking after Electronic Cigarette Use among Tobacco-Naive U.S. Young Adults. *Am J Med*, (2017).
91. S. L. Watkins, S. A. Glantz, B. W. Chaffee, Association of Noncigarette Tobacco Product Use With Future Cigarette Smoking Among Youth in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013-2015. *JAMA Pediatr*, (2018).
92. D. Hammond, J. L. Reid, A. G. Cole, S. T. Leatherdale, Electronic cigarette use and smoking initiation among youth: a longitudinal cohort study. *CMAJ* **189**, E1328-E1336 (2017).
93. J. L. Barrington-Trimis *et al.*, E-Cigarettes and Future Cigarette Use. *Pediatrics* **138**, (2016).
94. S. Soneji *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 Pediatr* **171**, 788-797 (2017).
95. T. Islam *et al.*, Effects of dual use of e-cigarette and cannabis during adolescence on cigarette use in young adulthood. *Tob Control*, (2023).
96. L. Adermark, M. R. Galanti, C. Ryk, H. Gilljam, L. Hedman, Prospective association between use of electronic cigarettes and use of conventional cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res* **7**, (2021).
97. R. J. Evans-Polce *et al.*, Reasons for Vaping among U.S. 12th Graders. *J Adolesc Health*, (2017).
98. J. M. Kinnunen *et al.*, Nicotine matters in predicting subsequent smoking after e-cigarette experimentation: A longitudinal study among Finnish adolescents. *Drug Alcohol Depend* **201**, 182-187 (2019).
99. S. B. f. M. o. S. utvärdering, Samband mellan snus, e-cigaretter och tobaksrökning. <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/samband-mellan-snus-e-cigaretter-och-tobaksrokning/>, (2020).
100. J. R. DiFranza, M. P. Guerrera, Alcoholism and smoking. *J Stud Alcohol* **51**, 130-135 (1990).
101. D. E. Falk, H. Y. Yi, S. Hiller-Sturmhofel, An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Res Health* **29**, 162-171 (2006).
102. K. Hughes *et al.*, Associations between e-cigarette access and smoking and drinking behaviours in teenagers. *BMC public health* **15**, 244 (2015).
103. J. R. Temple *et al.*, E-cigarette use of young adults motivations and associations with combustible cigarette alcohol, marijuana, and other illicit drugs. *The American journal on addictions* **26**, 343-348 (2017).
104. J. Erhabor *et al.*, Patterns of tobacco product use and substance misuse among adolescents in the United States. *Prev Med Rep* **33**, 102207 (2023).
105. A. L. Kristjansson, M. J. Mann, I. D. Sigfusdottir, Licit and Illicit Substance Use by Adolescent E-Cigarette Users Compared with Conventional Cigarette Smokers, Dual Users, and Nonusers. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* **57**, 562-564 (2015).
106. A. L. Kristjansson, M. J. Mann, M. L. Smith, Prevalence of substance use among middle school-aged e-cigarette users compared with cigarette smokers, nonusers, and dual users: Implications for primary prevention. *Substance abuse* **38**, 473-476 (2017).
107. N. T. Kreski *et al.*, Nicotine Vaping and Co-occurring Substance Use Among Adolescents in the United States from 2017-2019. *Subst Use Misuse* **58**, 1075-1079 (2023).
108. J. Chavez *et al.*, Substance Use among Exclusive Electronic Cigarette Users and Dual Combustible Cigarette Users: Extending Work to Adult Users. *Subst Use Misuse* **56**, 888-896 (2021).
109. K. A. Curran, T. Burk, P. D. Pitt, A. B. Middleman, Trends and Substance Use Associations With E-Cigarette Use in US Adolescents. *Clin Pediatr (Phila)* **57**, 1191-1198 (2018).

110. M. Norberg, G. Malmberg, N. Ng, G. Brostrom, Use of moist smokeless tobacco (snus) and the risk of development of alcohol dependence: a cohort study in a middle-aged population in Sweden. *Drug Alcohol Depend* **149**, 151-157 (2015).
111. P. Bondo, A. Hoye, M. L. Lochen, J. G. Bramness, The relationship between smokeless tobacco (snus) and anxiety and depression among adults and elderly people. A comparison to smoking in the Tromso Study. *Addiction* **117**, 2695-2706 (2022).
112. B. Tseveenjav, P. Pesonen, J. I. Virtanen, Use of snus, its association with smoking and alcohol consumption, and related attitudes among adolescents: the Finnish National School Health Promotion Study. *Tob Induc Dis* **13**, 34 (2015).
113. E. Kvaavik, I. Lund, M. Nygard, B. T. Hansen, Lifestyle Correlates of Female Snus Use and Smoking: A Large Population-Based Survey of Women in Norway. *Nicotine Tob Res* **18**, 431-436 (2016).
114. K. Engstrom, C. Magnusson, M. R. Galanti, Socio-demographic, lifestyle and health characteristics among snus users and dual tobacco users in Stockholm County, Sweden. *BMC Public Health* **10**, 619 (2010).
115. M. Alajaji *et al.*, Early adolescent nicotine exposure affects later-life cocaine reward in mice. *Neuropharmacology* **105**, 308-317 (2016).
116. O. Blomqvist, M. Ericson, D. H. Johnson, J. A. Engel, B. Soderpalm, Voluntary ethanol intake in the rat: effects of nicotinic acetylcholine receptor blockade or subchronic nicotine treatment. *Eur J Pharmacol* **314**, 257-267 (1996).
117. A. Larraga, J. D. Belluzzi, F. M. Leslie, Nicotine Increases Alcohol Intake in Adolescent Male Rats. *Front Behav Neurosci* **11**, 25 (2017).
118. N. D. Volkow, Epigenetics of nicotine: another nail in the coughing. *Sci Transl Med* **3**, 107ps143 (2011).
119. C. W. Striley, S. K. Nutley, C. C. Hoeflich, E-cigarettes and non-suicidal self-injury: Prevalence of risk behavior and variation by substance inhaled. *Front Psychiatry* **13**, 911136 (2022).
120. E. Taylor *et al.*, Associations between smoking and vaping prevalence, product use characteristics, and mental health diagnoses in Great Britain: a population survey. *BMC Med* **21**, 211 (2023).
121. T. D. Becker, M. K. Arnold, V. Ro, L. Martin, T. R. Rice, Systematic Review of Electronic Cigarette Use (Vaping) and Mental Health Comorbidity Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res* **23**, 415-425 (2021).
122. A. M. Leventhal *et al.*, Psychiatric comorbidity in adolescent electronic and conventional cigarette use. *J Psychiatr Res* **73**, 71-78 (2016).
123. B. D. Sutherland *et al.*, The association of amygdala-insula functional connectivity and adolescent e-cigarette use via sleep problems and depressive symptoms. *Addict Behav* **135**, 107458 (2022).
124. D. D. Tran *et al.*, Associations between depression, stress, and e-cigarette use among OEF/OIF veterans. *Mil Psychol* **35**, 245-251 (2023).
125. L. Gorfinkel, D. Hasin, R. Miech, K. M. Keyes, The Link Between Depressive Symptoms and Vaping Nicotine in U.S. Adolescents, 2017-2019. *J Adolesc Health* **70**, 133-139 (2022).
126. P. Baiden *et al.*, Use of electronic vaping products and mental health among adolescent high school students in the United States: The moderating effect of sex. *J Psychiatr Res* **147**, 24-33 (2022).
127. S. L. Clendennen *et al.*, Symptoms of Depression and Anxiety and Subsequent Use of Nicotine and THC in Electronic Cigarettes. *Subst Use Misuse* **58**, 591-600 (2023).
128. W. V. Lechner, T. Janssen, C. W. Kahler, J. Audrain-McGovern, A. M. Leventhal, Bi-directional associations of electronic and combustible cigarette use onset patterns with depressive symptoms in adolescents. *Prev Med* **96**, 73-78 (2017).
129. K. R. Farrell *et al.*, Passive exposure to e-cigarette emissions is associated with worsened mental health. *BMC Public Health* **22**, 1138 (2022).

130. H. Abdulkadir, M. Girma, Z. Gebru, N. B. Sidamo, G. Temesgen, Magnitude of Depression and Its Associated Factors Among Prisoners in Arba Minch and Jinka Town, Southern Ethiopia. *Psychol Res Behav Manag* **15**, 1505-1516 (2022).
131. Q. Fu, M. G. Vaughn, L. T. Wu, A. C. Heath, Psychiatric correlates of snuff and chewing tobacco use. *PLoS One* **9**, e113196 (2014).
132. S. Pengpid, K. Peltzer, Prevalence and correlates of psychological distress among a national population-based sample of adults in Solomon Islands. *Int J Soc Psychiatry* **67**, 687-695 (2021).
133. M. R. Munafo, S. Larsson Lonn, J. Sundquist, K. Sundquist, K. Kendler, Snus use and risk of schizophrenia and non-affective psychosis. *Drug Alcohol Depend* **164**, 179-182 (2016).
134. T. Tjora, J. C. Skogen, B. Sivertsen, Establishing the Association Between Snus Use and Mental Health Problems: A Study of Norwegian College and University Students. *Nicotine Tob Res* **25**, 135-142 (2023).
135. E. Raffetti, F. Donato, Y. Forsell, M. R. Galanti, Longitudinal association between tobacco use and the onset of depressive symptoms among Swedish adolescents: the Kupol cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **28**, 695-704 (2019).
136. M. R. Picciotto, A. S. Lewis, G. I. van Schalkwyk, Y. S. Mineur, Mood and anxiety regulation by nicotinic acetylcholine receptors: A potential pathway to modulate aggression and related behavioral states. *Neuropharmacology* **96**, 235-243 (2015).
137. Y. S. Mineur *et al.*, Multiple Nicotinic Acetylcholine Receptor Subtypes in the Mouse Amygdala Regulate Affective Behaviors and Response to Social Stress. *Neuropsychopharmacology* **41**, 1579-1587 (2016).
138. Y. S. Mineur, A. R. Soares, I. M. Etherington, Z. I. Abdulla, M. R. Picciotto, Pathophysiology of nAChRs: Limbic circuits and related disorders. *Pharmacol Res* **191**, 106745 (2023).
139. L. Adermark *et al.*, Temporal Rewiring of Striatal Circuits Initiated by Nicotine. *Neuropsychopharmacology* **41**, 3051-3059 (2016).
140. J. Morud, L. Adermark, M. Perez-Alcazar, M. Ericson, B. Soderpalm, Nicotine produces chronic behavioral sensitization with changes in accumbal neurotransmission and increased sensitivity to re-exposure. *Addict Biol* **21**, 397-406 (2016).
141. J. Morud *et al.*, Progressive modulation of accumbal neurotransmission and anxiety-like behavior following protracted nicotine withdrawal. *Neuropharmacology* **128**, 86-95 (2018).
142. A. Domi, E. Lucente, D. Cadeddu, L. Adermark, Nicotine but not saline self-administering or yoked control conditions produces sustained neuroadaptations in the accumbens shell. *Front Mol Neurosci* **16**, 1105388 (2023).
143. L. Dawkins, J. Turner, S. Hasna, K. Soar, The electronic-cigarette: effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition. *Addict Behav* **37**, 970-973 (2012).
144. S. R. Chamberlain, B. L. Odlaug, L. R. Schreiber, J. E. Grant, Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults. *Am J Addict* **21 Suppl 1**, S14-19 (2012).
145. R. H. Paul *et al.*, Cognitive status of young and older cigarette smokers: data from the international brain database. *J Clin Neurosci* **13**, 457-465 (2006).
146. C. Reitz, J. Luchsinger, M. X. Tang, R. Mayeux, Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. *Neurology* **65**, 870-875 (2005).
147. T. C. Durazzo, D. J. Meyerhoff, S. J. Nixon, A comprehensive assessment of neurocognition in middle-aged chronic cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend* **122**, 105-111 (2012).
148. N. E. Golli, Y. Dallagi, D. Rahali, I. Rejeb, S. E. Fazaa, Neurobehavioral assessment following e-cigarette refill liquid exposure in adult rats. *Toxicol Mech Methods* **26**, 435-442 (2016).
149. P. A. Fried, B. Watkinson, R. Gray, Neurocognitive consequences of cigarette smoking in young adults--a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* **28**, 517-525 (2006).
150. J. M. Vermeulen *et al.*, Association Between Smoking Behavior and Cognitive Functioning in Patients With Psychosis, Siblings, and Healthy Control Subjects: Results From a Prospective 6-Year Follow-Up Study. *Am J Psychiatry* **175**, 1121-1128 (2018).

151. in *E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General*. (Atlanta (GA), 2016).
152. K. H. Ginzler *et al.*, Critical review: nicotine for the fetus, the infant and the adolescent? *J Health Psychol* **12**, 215-224 (2007).
153. N. J. Wagner, M. Camerota, C. Propper, Prevalence and Perceptions of Electronic Cigarette Use during Pregnancy. *Matern Child Health J* **21**, 1655-1661 (2017).
154. A. K. Regan, G. Pereira, Patterns of combustible and electronic cigarette use during pregnancy and associated pregnancy outcomes. *Sci Rep* **11**, 13508 (2021).
155. V. M. Cardenas *et al.*, Use of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) by pregnant women I: Risk of small-for-gestational-age birth. *Tob Induc Dis* **17**, 44 (2019).
156. X. Wang, N. L. Lee, I. Burstyn, Smoking and use of electronic cigarettes (vaping) in relation to preterm birth and small-for-gestational-age in a 2016 U.S. national sample. *Prev Med* **134**, 106041 (2020).
157. A. Gunnerbeck, A. K. Wikstrom, A. K. Bonamy, R. Wickstrom, S. Cnattingius, Relationship of maternal snuff use and cigarette smoking with neonatal apnea. *Pediatrics* **128**, 503-509 (2011).
158. B. C. Brinchmann *et al.*, Use of Swedish smokeless tobacco during pregnancy: A systematic review of pregnancy and early life health risk. *Addiction* **118**, 789-803 (2023).
159. P. Madley-Dowd *et al.*, Maternal smoking and smokeless tobacco use during pregnancy and offspring development: sibling analysis in an intergenerational Swedish cohort. *Int J Epidemiol* **50**, 1840-1851 (2022).
160. A. Gunnerbeck *et al.*, Maternal snuff use and smoking and the risk of oral cleft malformations--a population-based cohort study. *PLoS One* **9**, e84715 (2014).
161. A. K. Wikstrom, S. Cnattingius, O. Stephansson, Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology* **21**, 772-778 (2010).
162. A. Gunnerbeck *et al.*, Association of maternal snuff use and smoking with Sudden Infant Death Syndrome: a national register study. *Pediatr Res* **94**, 811-819 (2023).
163. A. Kimblad, G. Ollvik, C. H. Lindh, J. Axelsson, Decreased sperm counts in Swedish users of oral tobacco. *Andrology* **10**, 1181-1188 (2022).
164. H. Qasim, Z. A. Karim, J. O. Rivera, F. T. Khasawneh, F. Z. Alshbool, Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System. *J Am Heart Assoc* **6**, (2017).
165. C. D. Jones, W. Ho, E. Gunn, D. Widdowson, H. Bahia, E-cigarette burn injuries: Comprehensive review and management guidelines proposal. *Burns* **45**, 763-771 (2019).
166. A. Tzortzi, M. Kapetanstrataki, V. Evangelopoulou, P. Beghrakis, A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist. *Int J Environ Res Public Health* **17**, (2020).
167. R. Harrison, D. Hicklin, Jr., Electronic cigarette explosions involving the oral cavity. *J Am Dent Assoc* **147**, 891-896 (2016).
168. J. Harshman, M. Vojvodic, A. D. Rogers, Burns associated with e-cigarette batteries: A case series and literature review. *CJEM* **20**, S20-S28 (2018).
169. T. Norii, A. Plate, Electronic Cigarette Explosion Resulting in a C1 and C2 Fracture: A Case Report. *J Emerg Med* **52**, 86-88 (2017).
170. B. Vaught, J. Spellman, A. Shah, A. Stewart, D. Mullin, Facial trauma caused by electronic cigarette explosion. *Ear Nose Throat J* **96**, 139-142 (2017).
171. M. Williams, A. Villarreal, K. Bozhilov, S. Lin, P. Talbot, Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* **8**, e57987 (2013).
172. E. Ormerod, N. Stone, Contact allergy and electronic cigarettes (and eyelash curlers). *Clin Exp Dermatol* **42**, 682-683 (2017).
173. C. Maridet, B. Atge, J. M. Amici, A. Taieb, B. Milpied, The electronic cigarette: the new source of nickel contact allergy of the 21st century? *Contact Dermatitis* **73**, 49-50 (2015).
174. Z. R. Dunbar *et al.*, Brief Report: Lead Levels in Selected Electronic Cigarettes from Canada and the United States. *Int J Environ Res Public Health* **15**, (2018).

175. B. Wei, R. J. O'Connor, M. L. Goniewicz, A. Hyland, Emerging Chemicals of Health Concern in Electronic Nicotine Delivery Systems. *Chem Res Toxicol* **33**, 2637-2646 (2020).
176. S. Z. Chung, J. S.; Kwong, A.; Lai, V., Harmful flame retardant found in electronic cigarette aerosol. *Journal of Cleaner Production* **171**, 10-16 (2018).
177. K. E. Farsalinos, V. Voudris, K. Poulas, E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in 'dry puff' conditions. *Addiction* **110**, 1352-1356 (2015).
178. V. Bahl *et al.*, Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol* **34**, 529-537 (2012).
179. K. E. Farsalinos *et al.*, Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health* **10**, 5146-5162 (2013).
180. S. Y. Cooper *et al.*, Chemical Flavorants in Vaping Products Alter Neurobiology in a Sex-Dependent Manner to Promote Vaping-Related Behaviors. *J Neurosci* **43**, 1360-1374 (2023).
181. T. Cheng, Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tobacco control* **23 Suppl 2**, ii11-17 (2014).
182. M. L. Goniewicz *et al.*, Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco control* **23**, 133-139 (2014).
183. L. Kosmider *et al.*, Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* **16**, 1319-1326 (2014).
184. T. Schripp, D. Markewitz, E. Uhde, T. Salthammer, Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* **23**, 25-31 (2013).
185. P. Azimi *et al.*, An Unrecognized Hazard in E-Cigarette Vapor: Preliminary Quantification of Methylglyoxal Formation from Propylene Glycol in E-Cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* **18**, (2021).
186. M. S. Lee, J. G. Allen, D. C. Christiani, Endotoxin and [Formula: see text] Contamination in Electronic Cigarette Products Sold in the United States. *Environ Health Perspect* **127**, 47008 (2019).
187. T. R. McAuley, P. K. Hopke, J. Zhao, S. Babaian, Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* **24**, 850-857 (2012).
188. W. Schober *et al.*, Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* **217**, 628-637 (2014).
189. S. N. Behera, H. Xian, R. Balasubramanian, Human health risk associated with exposure to toxic elements in mainstream and sidestream cigarette smoke. *Sci Total Environ* **472**, 947-956 (2014).
190. H. J. Haussmann, Use of hazard indices for a theoretical evaluation of cigarette smoke composition. *Chem Res Toxicol* **25**, 794-810 (2012).
191. J. F. Bertholon, M. H. Becquemin, I. Annesi-Maesano, B. Dautzenberg, Electronic cigarettes: a short review. *Respiration* **86**, 433-438 (2013).
192. K. Bekki *et al.*, Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* **11**, 11192-11200 (2014).
193. M. Sleiman *et al.*, Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals. *Environ Sci Technol* **50**, 9644-9651 (2016).
194. S. Goto *et al.*, Electronic cigarette vaping with aged coils causes acute lung injury in mice. *Arch Toxicol* **96**, 3363-3371 (2022).
195. N. Beauval *et al.*, Chemical Evaluation of Electronic Cigarettes: Multicomponent Analysis of Liquid Refills and their Corresponding Aerosols. *J Anal Toxicol* **41**, 670-678 (2017).
196. M. A. Ogunwale *et al.*, Aldehyde Detection in Electronic Cigarette Aerosols. *ACS Omega* **2**, 1207-1214 (2017).
197. R. Tayyarah, G. A. Long, Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* **70**, 704-710 (2014).



198. J. G. Lisko *et al.*, Caffeine Concentrations in Coffee, Tea, Chocolate, and Energy Drink Flavored E-liquids. *Nicotine Tob Res* **19**, 484-492 (2017).
199. J. L. Poklis, C. E. Wolf, 2nd, M. R. Peace, Ethanol concentration in 56 refillable electronic cigarettes liquid formulations determined by headspace gas chromatography with flame ionization detector (HS-GC-FID). *Drug Test Anal* **9**, 1637-1640 (2017).
200. A. Azevedo, I. Lobo, M. Selores, Allergic contact dermatitis and electronic cigarettes: Is nickel to blame? *Contact Dermatitis* **81**, 135-136 (2019).
201. A. Higham *et al.*, Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir Res* **17**, 56 (2016).
202. A. Khlystov, V. Samburova, Flavoring Compounds Dominate Toxic Aldehyde Production during E-Cigarette Vaping. *Environ Sci Technol* **50**, 13080-13085 (2016).
203. L. J. Leslie *et al.*, A comparative study of electronic cigarette vapor extracts on airway-related cell lines in vitro. *Inhal Toxicol* **29**, 126-136 (2017).
204. P. W. Clapp *et al.*, Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **313**, L278-L292 (2017).
205. D. S. Egilman, J. H. Schilling, Bronchiolitis obliterans and consumer exposure to butter-flavored microwave popcorn: a case series. *Int J Occup Environ Health* **18**, 29-42 (2012).
206. P. J. Kuehl *et al.*, Composition of aerosols from thermal degradation of flavors used in ENDS and tobacco products. *Inhal Toxicol* **34**, 319-328 (2022).
207. N. J. Leigh, R. I. Lawton, P. A. Hershberger, M. L. Goniewicz, Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS). *Tob Control* **25**, ii81-ii87 (2016).
208. P. J. Kerber, A. K. Duell, M. Powers, R. M. Strongin, D. H. Peyton, Effects of Common e-Liquid Flavorants and Added Nicotine on Toxicant Formation during Vaping Analyzed by (1)H NMR Spectroscopy. *Chem Res Toxicol* **35**, 1267-1276 (2022).
209. K. R. Case, S. L. Clendennen, J. Tsevat, M. B. Harrell, Risk of respiratory, gastrointestinal, and constitutional health symptoms: A cross-sectional study of Texas adolescent and young adult nicotine and marijuana vapers. *Prev Med* **159**, 107057 (2022).
210. K. P. Singh *et al.*, Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. *ERJ Open Res* **5**, (2019).
211. M. A. Bjurlin *et al.*, Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* **4**, 766-783 (2021).
212. D. N. Bhatta, S. A. Glantz, Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis. *Am J Prev Med* **58**, 182-190 (2020).
213. A. D. Osei *et al.*, The association between e-cigarette use and asthma among never combustible cigarette smokers: behavioral risk factor surveillance system (BRFSS) 2016 & 2017. *BMC Pulm Med* **19**, 180 (2019).
214. X. Li *et al.*, Association Between E-Cigarettes and Asthma in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med* **62**, 953-960 (2022).
215. L. Antoniewicz, A. Brynedal, L. Hedman, M. Lundback, J. A. Bosson, Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovasc Toxicol* **19**, 441-450 (2019).
216. B. Reidel *et al.*, E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med* **197**, 492-501 (2018).
217. J. Taylor *et al.*, Characteristics of E-cigarette, or Vaping, Products Used by Patients with Associated Lung Injury and Products Seized by Law Enforcement - Minnesota, 2018 and 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **68**, 1096-1100 (2019).
218. J. E. Layden *et al.*, Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* **382**, 903-916 (2020).
219. A. K. Werner *et al.*, Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med* **382**, 1589-1598 (2020).

220. B. C. Blount *et al.*, Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* **382**, 697-705 (2020).
221. I. Ghinai *et al.*, Characteristics of Persons Who Report Using Only Nicotine-Containing Products Among Interviewed Patients with E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - Illinois, August-December 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**, 84-89 (2020).
222. I. Yang, S. Sandeep, J. Rodriguez, The oral health impact of electronic cigarette use: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* **50**, 97-127 (2020).
223. J. H. Cho, The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: A cross-sectional study. *PLoS One* **12**, e0180506 (2017).
224. A. L. Amaral, B. A. Lwaleed, S. A. Andrade, Is there evidence that e-cigarettes promote an increased risk of dental caries? *Evid Based Dent*, (2023).
225. A. Sharma *et al.*, E-cigarettes compromise the gut barrier and trigger inflammation. *iScience* **24**, 102035 (2021).
226. A. Etemadi *et al.*, Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, volatile organic compounds, and tobacco-specific nitrosamines and incidence of esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst*, (2023).
227. A. K. Gupta, M. Kanaan, K. Siddiqi, D. N. Sinha, R. Mehrotra, Oral Cancer Risk Assessment for Different Types of Smokeless Tobacco Products Sold Worldwide: A Review of Reviews and Meta-analyses. *Cancer Prev Res (Phila)* **15**, 733-746 (2022).
228. K. Hemminki, A. Forsti, A. Hemminki, B. Ljungberg, O. Hemminki, Incidence trends in bladder and lung cancers between Denmark, Finland and Sweden may implicate oral tobacco (snuff/snus) as a possible risk factor. *BMC Cancer* **21**, 604 (2021).
229. N. Mallock *et al.*, Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. *Tobacco Control*, tobaccocontrol-2022-057280 (2022).
230. O. E. Titova, J. A. Baron, T. Fall, K. Michaelsson, S. C. Larsson, Swedish Snuff (Snus), Cigarette Smoking, and Risk of Type 2 Diabetes. *Am J Prev Med* **65**, 60-66 (2023).
231. P. N. Lee, A. J. Thornton, The relationship of snus use to diabetes and allied conditions. *Regul Toxicol Pharmacol* **91**, 86-92 (2017).
232. C. G. Ostenson, A. Hilding, V. Grill, S. Efendic, High consumption of smokeless tobacco ("snus") predicts increased risk of type 2 diabetes in a 10-year prospective study of middle-aged Swedish men. *Scand J Public Health* **40**, 730-737 (2012).
233. A. N. Dowd *et al.*, A Cross-Sectional Survey on Oral Nicotine Pouches: Characterizing Use-Motives, Topography, Dependence Levels, and Adverse Events. *Nicotine Tob Res*, (2023).
234. S. Miluna *et al.*, The Correlation of Swedish Snus, Nicotine Pouches and Other Tobacco Products with Oral Mucosal Health and Salivary Biomarkers. *Dent J (Basel)* **10**, (2022).
235. I. Singh *et al.*, Is Sodium Carbonate in Snuff a Causative Factor for Oral Mucosal Lesions: A Cross-sectional Analysis. *J Int Soc Prev Community Dent* **8**, 339-342 (2018).
236. G. Andersson, G. Warfvinge, The influence of pH and nicotine concentration in oral moist snuff on mucosal changes and salivary pH in Swedish snuff users. *Swed Dent J* **27**, 67-75 (2003).
237. G. Andersson, T. Axell, M. Curvall, Reduction in nicotine intake and oral mucosal changes among users of Swedish oral moist snuff after switching to a low-nicotine product. *J Oral Pathol Med* **24**, 244-250 (1995).
238. S. B. Shaikh *et al.*, Flavor Classification/Categorization and Differential Toxicity of Oral Nicotine Pouches (ONPs) in Oral Gingival Epithelial Cells and Bronchial Epithelial Cells. *Toxics* **10**, (2022).
239. W. A. Pryor, K. Stone, Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci* **686**, 12-27; discussion 27-18 (1993).
240. I. K. Sundar, H. Yao, I. Rahman, Oxidative stress and chromatin remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and smoking-related diseases. *Antioxid Redox Signal* **18**, 1956-1971 (2013).

241. S. Bakand, A. Hayes, F. Dechsakulthorn, Nanoparticles: a review of particle toxicology following inhalation exposure. *Inhal Toxicol* **24**, 125-135 (2012).
242. A. Manke, L. Wang, Y. Rojanasakul, Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *Biomed Res Int* **2013**, 942916 (2013).
243. A. Husari *et al.*, Acute Exposure to Electronic and Combustible Cigarette Aerosols: Effects in an Animal Model and in Human Alveolar Cells. *Nicotine Tob Res* **18**, 613-619 (2016).
244. D. Azzopardi, C. Liu, J. Murphy, Chemical characterization of tobacco-free "modern" oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums. *Drug Chem Toxicol* **45**, 2246-2254 (2022).
245. L. Shahab *et al.*, Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* **166**, 390-400 (2017).
246. A. C. Stokes *et al.*, Association of Cigarette and Electronic Cigarette Use Patterns With Levels of Inflammatory and Oxidative Stress Biomarkers Among US Adults: Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Circulation* **143**, 869-871 (2021).
247. J. Hartmann-Boyce *et al.*, Biomarkers of potential harm in people switching from smoking tobacco to exclusive e-cigarette use, dual use or abstinence: secondary analysis of Cochrane systematic review of trials of e-cigarettes for smoking cessation. *Addiction* **118**, 539-545 (2023).
248. J. Rensch, J. Edmiston, J. Wang, X. Jin, M. Sarkar, A Randomized, Controlled Study to Assess Changes in Biomarkers of Exposures Among Adults Who Smoke That Switch to Oral Nicotine Pouch Products Relative to Continuing Smoking or Stopping All Tobacco Use. *J Clin Pharmacol*, (2023).
249. D. Azzopardi *et al.*, Assessment of biomarkers of exposure and potential harm, and physiological and subjective health measures in exclusive users of nicotine pouches and current, former and never smokers. *Biomarkers* **28**, 118-129 (2023).
250. R. P. Bowler *et al.*, Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med* **32**, 1315-1322 (2017).
251. R. S. Moheimani *et al.*, Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol* **2**, 278-284 (2017).
252. V. Bahl *et al.*, Cytotoxicity of Thirdhand Smoke and Identification of Acrolein as a Volatile Thirdhand Smoke Chemical That Inhibits Cell Proliferation. *Toxicol Sci* **150**, 234-246 (2016).
253. C. Hutzler *et al.*, Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol* **88**, 1295-1308 (2014).
254. M. J. Oldham *et al.*, Prediction of potential passive exposure from commercial electronic nicotine delivery systems using exhaled breath analysis and computational fluid dynamic techniques. *J Breath Res* **15**, (2021).
255. R. A. Grana, L. Popova, P. M. Ling, A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation. *JAMA Intern Med* **174**, 812-813 (2014).
256. K. A. Vickerman, K. M. Carpenter, T. Altman, C. M. Nash, S. M. Zbikowski, Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. *Nicotine Tob Res* **15**, 1787-1791 (2013).
257. K. Adriaens, D. Van Gucht, P. Declerck, F. Baeyens, Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *Int J Environ Res Public Health* **11**, 11220-11248 (2014).
258. C. Bullen *et al.*, Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* **382**, 1629-1637 (2013).
259. P. Caponnetto *et al.*, Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* **8**, e66317 (2013).

260. K. E. Farsalinos, G. Romagna, V. Voudris, Factors associated with dual use of tobacco and electronic cigarettes: A case control study. *The International journal on drug policy* **26**, 595-600 (2015).
261. S. P. Chou *et al.*, Prevalence, correlates, comorbidity and treatment of electronic nicotine delivery system use in the United States. *Drug and alcohol dependence* **178**, 296-301 (2017).
262. P. T. Harrell *et al.*, E-cigarettes and expectancies: why do some users keep smoking? *Addiction* **110**, 1833-1843 (2015).
263. L. Hedman, M. R. Galanti, L. Ryk, H. Gilljam, L. Adermark, Electronic cigarette use and smoking cessation in cohort studies and randomized trials: A systematic review and meta-analysis. *Tob Prev Cessat* **7**, 62 (2021).
264. J. Y. Levett, K. B. Filion, P. Reynier, C. Prell, M. J. Eisenberg, Efficacy and Safety of E-Cigarette Use for Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med* **136**, 804-813 e804 (2023).
265. J. Liu *et al.*, Nicotine pharmacokinetics and subjective responses after using nicotine pouches with different nicotine levels compared to combustible cigarettes and moist smokeless tobacco in adult tobacco users. *Psychopharmacology (Berl)* **239**, 2863-2873 (2022).
266. F. Chapman *et al.*, A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety and tolerability profiles of tobacco-free oral nicotine pouches relative to cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)* **239**, 2931-2943 (2022).
267. D. K. Hatsukami *et al.*, Randomised clinical trial of snus versus medicinal nicotine among smokers interested in product switching. *Tob Control* **25**, 267-274 (2016).
268. R. Hanewinkel, K. Niederberger, A. Pedersen, J. B. Unger, A. Galimov, E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev* **31**, (2022).