



Streszczenie

Przegląd systematyczny dotyczący profilu bezpieczeństwa wybranych metod rekreacyjnego stosowania nikotyny

Analiza wybranych interwencji (rozpowszechnionych metod dostarczania nikotyny) pod względem poziomu ekspozycji na najistotniejsze szkodliwe substancje odtytoniowe, na które narażeni są użytkownicy

Wersja 2.0

Poznań, 29.03.24

Autorzy opracowania:

Krzysztof Łanda	nadzór merytoryczny, kontrola jakości, sformułowanie celu oraz założeń analizy klinicznej
Dominik Dziurda	nadzór merytoryczny, kontrola jakości, wstępne przetwarzanie danych, metaanaliza bezpośrednia oraz metaanaliza sieciowa danych
Joanna Długosz	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych, wprowadzenie, opis wyników dla poszczególnych punktów końcowych
Kamila Knapik	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych
Beata Piguła	opis charakterystyki badań włączonych do analizy, opis wyników dla poszczególnych punktów końcowych
Adrian Sobusiak	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych, charakterystyka substancji chemicznych
Nikoła Taras	opis charakterystyki badań włączonych do analizy, opis wyników dla poszczególnych punktów końcowych

Wykonawca:

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.
ul. Matejki 6/4
60-770 Poznań
NIP / VAT no.: 783-178-09-84
tel. + 48 799 048 842
biuro@formedis.pl

Aktualizacja raportu została sfinansowana i zrealizowana na zlecenie Związku Przedsiębiorców i Pracodawców

ul. Nowy Świat 33
00-029 Warszawa
tel./fax: 22 826 08 31
e-mail: biuro@zpp.net.pl
NIP: 522-295-88-64
REGON: 142553074
KRS: 0000361844

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

Streszczenie

Executive summary

SŁOWNIK SKRÓTÓW

CC	Papierosy konwencjonalne (ang. combustible cigarettes)
EC	E-papierosy (ang. e-cigarettes)
HNB	Podgrzewacze tytoniu (ang. heat-not-burn)
THP	Oznaczenie techniczne podgrzewacza tytoniu GLO™
THS	Oznaczenie techniczne podgrzewacza tytoniu IQOS™
NP	Saszetki nikotynowe (ang. nicotine pouches)
NRT	Nikotynowa terapia zastępcza
SA	Abstynencja (ang. smoking abstinence)
IS	Istotna statystycznie

GLOSSARY OF ABBREVIATIONS

CC	combustible cigarettes
EC	e-cigarettes
HNB	heat-not-burn
THP	GLO™
THS	IQOS™
NP	nicotine pouches
NRT	Nicotine replacement therapy
SA	smoking abstinence
SS	Statistically significant

1. WPROWADZENIE

Systematyczny przegląd dowodów naukowych (ang. systematic review), przeprowadzony w kontekście zdefiniowanego zagadnienia badawczego, jest badaniem wtórnym (ang. secondary research) o najwyższym poziomie wiarygodności (IA, IB) [1], który w danym problemie badawczym można osiągnąć.

Celem przeglądu systematycznego jest dostarczenie, w odpowiedzi na pytanie badawcze, skrupulatnego podsumowania wszystkich dostępnych badań pierwotnych.

Przegląd systematyczny dąży do zestawienia wszystkich dowodów, które spełniają określone na etapie protokołu badania kryteria kwalifikowalności [2].

Przegląd systematyczny zapewnia minimalizację błędów wnioskowania poprzez zastosowanie wyraźnie określonych metod identyfikacji, ekstrakcji i syntezy danych naukowych [2].

1. INTRODUCTION

A systematic review of scientific evidence, carried out in the context of a defined research topic, is secondary research with the highest level of reliability (IA, IB) [1], achievable within a specific research problem.

The purpose of a systematic review is to deliver, in response to a research question, a meticulous summary of all the available primary research in a given scope.

Systematic review seeks to collate all evidence that fits pre-specified eligibility criteria [2].

Systematic review aims to minimize bias by explicit, systematic methods of data identification, extraction, and synthesis [2].

Palenie tytoniu związane jest z rozwojem szeregu chorób nowotworowych, chorób układu oddechowego (m.in. POChP) oraz układu krążenia, w szczególności choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgu [3].

Smoking is associated with the development of various of cancers, respiratory diseases (e.g. COPD) and cardiovascular diseases, in particular ischemic heart disease, myocardial infarction, and stroke [3].

Uzależnienie od nikotyny oraz uwarunkowania społeczne powodują, że znaczący odsetek palaczy konwencjonalnych papierosów nie jest w stanie całkowicie zerwać z nałogiem, niezależnie od wdrażanych interwencji wspierających rzucenie palenia.

Nicotine addiction and social determinants cause significant percentage of conventional cigarette smokers unable to quit completely, regardless of the interventions implemented to support smoking cessation.

Niezależnie od szkodliwego wpływu zdrowotnego, czynność (rytuał) dostarczania nikotyny jest rozpowszechnionym elementem procesu socjalizacji, utrzymując atrakcyjność palenia dla osób je podejmujących.

Regardless of the harmful health effects, the act (ritual) of nicotine delivery is a widespread part of the socialization process, maintaining the attractiveness of smoking.

Utrzymujący się popyt na technologie dostarczania nikotyny, przy uznanej szkodliwości palenia, doprowadziły do opracowania i wprowadzenia na rynek nowych technologii dostarczania użytkownikowi nikotyny o postulowanym zredukowanym szkodliwym wpływie zdrowotnym.

The recognized harmfulness of smoking, along with the continued demand for nicotine delivery technologies, has led to the development and marketing of innovative technologies with the postulated reduced harmful health effects.

Nowo wprowadzane technologie wykorzystują inne niż spalanie procesy fizyczne prowadzące do wytworzenia wdychanego aerozolu.

Newly introduced technologies use physical processes other than combustion to produce inhaled aerosol.

Niniejszy dokument stanowi streszczenie wyników z przeglądu systematycznego dowodów naukowych w zakresie wpływu wybranych metod dostarczania nikotyny, w porównaniu z konwencjonalnymi papierosami (CC), na zdrowie regularnych użytkowników papierosów.

The following document summarizes the results of a systematic review of the scientific evidence on the health effects of selected nicotine delivery methods in comparison to conventional cigarettes (CC).

Kontekstem klinicznym badania jest ocena efektywności nowych technologii dostarczania nikotyny w populacji przewlekłych, regularnych użytkowników konwencjonalnych wyrobów tytoniowych (CC), którzy nie wykazują intencji

The clinical context of the study concerns the assessment of the efficacy of novel nicotine delivery technologies in a population of chronic, regular users of conventional tobacco products (CC), who have no intention to quit smoking, to reduce the health harm associated with cigarette smoking.

rzucenia palenia, celem redukcji szkód zdrowotnych związanych z paleniem papierosów.

Jest to kontekst spójny ze strategią redukcji szkód związanych z tytoniem (ang. tobacco harm reduction, THR) u palaczy, którzy nie wykazują intencji abstinencji od tytoniu, bez całkowitej abstinencji nikotynowej [4].

Kontekst kliniczny analizy w szczególności nie dotyczył efektywności alternatywnych metod dostarczania nikotyny jako wsparcia zerwania z przyzwyczajeniem do nikotyny.

Wnioski analizy nie odnoszą się do bezwzględnego bezpieczeństwa ocenianych metod u użytkowników niepalących – w szczególności elementem oceny nie było porównanie potencjału uzależniającego technologii nowych i klasycznych.

W ramach badania oceniano następujące interwencje: urządzenia wykorzystujące technologie podgrzewania tytoniu (ang. heat-not-burn, HNB; heated tobacco product, HTP), technologie wykorzystujące proces waporyzacji płynu e-papierosy (ang. e-cigarettes, EC), saszetki nikotynowe (ang. nicotine pouches, NP).

W zakresie grupy technologicznej HNB ocena dotyczyła w szczególności grup produktowych GLO™ (British American Tobacco, BAT) i IQOS™ (Philip Morris International, PMI)

The context is consistent with the tobacco harm reduction (THR) strategy without total abstinence from nicotine, for smokers who show no intention of abstinence from tobacco [4].

In particular, the clinical context of the analysis does not address the efficacy of alternative nicotine delivery methods as a support in quitting nicotine addiction. The conclusions of the analysis do not refer to the absolute safety of the methods for non-smokers – in particular, the analysis does not refer to the addictive potential of the technologies.

The following interventions were evaluated in the study: heat-not-burn devices (HNBs), e-cigarette vaping (EC) technologies, nicotine pouches (NP).

Regarding the HNB technology group, the comparative assessment concerned the product groups GLO™ (British American Tobacco) and IQOS™ (Philip Morris International (PMI)).

W ramach raportu, wpływ na zdrowie użytkowników nowych technologii (HNB, EC, NP) w porównaniu z konwencjonalnymi papierosami (CC) został analizowany względem 3 grup punktów końcowych (rodzajów efektów, torów oceny), mianowicie:

- Narażenia użytkowników na szkodliwe i potencjalnie szkodliwe składniki chemiczne (ang. Harmful and Potentially Harmful Constituents, HPHC) znajdujące się w aerozolu produkowanym przez urządzenie. Surogatem narażenia jest zawartość HPHC oznaczona metodami analitycznymi w standardowo pobranych próbkach aerozolu,

The impact of new technologies (HNB, EC, NP) in comparison to conventional cigarettes (CC) is analysed against 3 groups of endpoints (types of effects, assessment approaches), namely:

- Level of Harmful and Potentially Harmful Constituents (HPHC) in the aerosol produced by the device, expressed as the HPHC's content in standardized aerosol samples.
- Concentration of HPHC exposure biomarkers in users' body fluids
- The impact of exposure on clinically relevant patient-oriented outcomes (POOs) and surrogates of clinically relevant endpoints.

- Narazenie użytkowników na HPHC, wyrażone jako stężenie biomarkerów narażenia na HPHC w płynach ustrojowych użytkowników eksponowanych na aerozol produkowany przez oceniane urządzenia,
- Wpływ narażenia na klinicznie istotne punkty końcowe (ang. patient oriented outcomes, POO) i surogaty klinicznie istotnych punktów końcowych odnoszące się do zdrowia użytkowników.

Prezentowane poniżej wyniki trzech torów oceny: emisji substancji szkodliwych, biomarkerów narażenia i klinicznie istotnych punktów końcowych (patient-oriented outcomes) są spójne. Wyniki potwierdzają występowanie zmniejszonego narażenia na substancje szkodliwe, ale także zmniejszenie częstości występowania większości klinicznie istotnych punktów końcowych. Potwierdza to wniosek jakościowy dotyczący korzyści ze stosowania strategii THR. Wnioski oparte na analizach ilościowych wymagają modelowania w długim horyzoncie czasowym z uwagi na bardzo długi czas pomiędzy rozpoczęciem palenia konwencjonalnych papierosów, a występowaniem poważnych chorób odtytoniowych, który wynosi kilkadziesiąt lat. Trudno oczekiwać badań, których okres obserwacji wynosi 40, czy 60 lat, a przeprowadzony przegląd systematyczny potwierdza brak takich badań.

Odnalezione badania dla toru chemicznego oceny były przeprowadzone dla zawartości substancji szkodliwych w dymie tytoniowym w warunkach laboratoryjnych. Badania dla oceny biomarkerów i badania kliniczne były przeprowadzone w krótkim (kilka dni - kilka tygodni) lub średnim (kilka miesięcy - rzadko kilka lat) okresie obserwacji. Jednak wyniki wszystkich badań we wszystkich trzech torach oceny są spójne i pozwalają na wyciągnięcie wniosków jakościowych, które potwierdzają występowanie kontinuum narażenia oraz kontinuum ryzyka. Z uwagi na stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach nie można wyciągnąć wniosków ilościowych co do różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w kontinuum ryzyka – to wymaga modelowania i wielokierunkowej oceny DALY (ang. disability

The results from the three assessment approaches outlined below—emission of harmful constituents, biomarkers, and clinically important endpoints (patient-oriented outcomes)—are consistent. They not only confirm a reduction in exposure to harmful substances but also indicate a decrease in the incidence of most clinically important endpoints. These findings support the qualitative conclusion regarding the benefits of Tobacco Harm Reduction (THR). However, drawing long-term quantitative conclusions without extensive modelling is challenging, given the significant time span (several decades) between the initiation of conventional cigarette smoking and the occurrence of serious tobacco-related diseases. Anticipating studies with observation periods spanning 40 to 60 years is difficult, and the systematic review confirms the lack of such studies.

The emission studies were conducted in laboratory settings. Biomarker assessment studies and clinical trials had relatively short (a few days to a few weeks) or medium (a few months to rarely a few years) follow-up periods. Despite these variations, the results from all studies across these three assessment approaches are consistent, allowing for qualitative conclusions. These conclusions support the existence of a continuum in tobacco product exposure and a risk continuum. However, due to the relatively short observation periods in these studies, drawing quantitative conclusions about the differences between the assessed interventions in the risk continuum is not feasible. This requires modelling and a multiparametric assessment of Disability Adjusted Life Years (DALYs) in the long term, which should be one of the primary objectives of the next project stage.

adjusted life years) w długim horyzoncie czasowym, co powinno być jednym z głównych celów kolejnego etapu projektu.

2. OCENA INTERWENCJI POD WZGLĘDEM POZIOMU EMISJI SUBSTANCJI SZKODLIWYCH

2.1 SUBSTANCJE SZKODLIWE

Analizie poddano komplet substancji z reprezentatywnej listy substancji szkodliwych opracowanej przez FDA, poszerzony o substancje o klasie kancerogenności I, IA i IB zgodnie z klasyfikacją IARC. Powyższy zakres obejmował w szczególności komplet substancji znajdujących się na liście WHO TobReg, wskazanych przez WHO jako priorytet obniżenia zawartości w produktach tytoniowych.

Dym tytoniowy zawiera ponad 5000 substancji chemicznych [5].

Działając w ramach ustawy o prewencji i kontroli wyrobów tytoniowych (FSPTCA), FDA opracowała wyczerpującą listę 93 substancji chemicznych o działaniu szkodliwym lub potencjalnie szkodliwym na zdrowie użytkownika. Lista obejmowała w szczególności substancje o znanym lub potencjalnym działaniu kancerogennym, działaniu szkodliwym na układ oddechowy lub krążenia, zdrowie reprodukcyjne lub rozwój organizmu [6].

Dążąc do standaryzacji i zapewnienia powszechności raportowania składu aerozolu, FDA opracowała skróconą listę 18 substancji chemicznych stanowiących reprezentatywną próbę HPHC, obejmującą substancje z istotnych grup chemicznych, dla których powszechnie dostępne są metody analityczne [7].

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC, WHO) opracowała monografię 546 substancji, z których 128 zakwalifikowała do grupy 1 (karcinogeny dla człowieka), 95 do grupy 2A (prawdopodobnie karcinogeny dla człowieka) i 323 o możliwym działaniu kancerogennym [8].

WHO zaleca dążenie do obniżenia w dymie generowanym podczas palenia papierosów poziomu 9 substancji, uznanych za krytyczne z perspektywy

2. ASSESSMENT OF INTERVENTIONS IN TERMS OF THE LEVEL OF EMISSIONS OF HARMFUL CONSTITUENTS

2.1. HARMFUL CHEMICALS

A complete set of substances from the representative list of harmful substances developed by the FDA, extended to include substances of carcinogenicity class I, IA and IB according to the IARC classification, was analysed. This included the set of substances on the WHO TobReg list, indicated by the WHO as a priority for reducing the content in tobacco products.

Tobacco smoke contains more than 5000 chemicals [5].

Acting under the Tobacco Prevention and Control Act (FSPTCA), the FDA has established an exhaustive list of 93 constituents that are harmful or potentially harmful to the user's health. The list encompasses in particular substances with known or potential carcinogenic effects, adverse respiratory or cardiac effect, reproductive or developmental toxicants [6].

To standardize and ensure widespread aerosol reporting, FDA has developed a shortened list of 18 chemicals that constitute a representative sample of the HPHCs, representing several different chemical classes for which analytical methods are well established and widely available [7].

The International Agency for Research on Cancer (IARC, WHO) has developed monographs on 546 substances, of which 128 are classified as group 1 (carcinogenic to humans), 95 to group 2A (probably carcinogenic to humans) and 323 with possible carcinogenic effects [8].

The WHO recommends striving to reduce in smoke the levels of 9 substances that are considered toxicologically critical from perspective of heart and lung disease as well as cancer. and can be reduced. The most important criterion for selecting compounds for regulation is the direct toxicity evidence, but the toxicants were also compared by examining their hazard indices [9].

toksykologicznej oraz uznanych jako możliwe do obniżenia pod względem technicznym. Kryterium toksyczności uwzględniało bezwzględny potencjał toksyczny cząsteczki oraz zawartość substancji w aerozolu [9].

Lista substancji poddanych analizie obejmowała substancje chemiczne z kilku grup chemicznych o zróżnicowanym spektrum toksyczności:

- **nitrozaminy** (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs) – NNN, NNK,
- **związki karbonylowe** (ang. carbonyls) - acetaldehyd, akroleina, formaldehyd, krotonaldehyd,
- **wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne** (ang. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) - 2-AN, 4-ABP, benz[a]antracen, benzo[a]piren,
- **lotne związki organiczne** (ang. Volatile Organic Compounds, VOCs) - 1,3-butadien, akrylonitryl, benzen, izopren, o-toluidyna, toluen,
- **gazy** - amoniak, tlenek etylenu, tlenek węgla,
- **metale ciężkie** - arsen.

The list of analysed compounds included chemicals from several groups with different spectrums of toxicity, namely:

- **Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs),**
- **Carbonyl Compounds,**
- **Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)**
- **Volatile Organic Compounds (VOCs)**
- **Gases,**
- **Heavy Metals.**

Kategoria chemiczna	Nazwa związku	Toksyczność [6] ¹	IARC [8] ²	FDA 2016 [7]	WHO TobReg 2008 [9]
Nitrozaminy	NNN	CA	1	TAK	TAK
	NNK	CA	1	TAK	TAK
Związki karbonylowe	Acetaldehyd	CA, RT, AD	1B	TAK	TAK
	Akroleina	RT, CT	2A	TAK	TAK
	Formaldehyd	CA, RT	2A	TAK	TAK
	Krotonaldehyd	CA	2B	TAK	
Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczny	2-Aminonaftalen (2-AN)	CA	1	TAK	
	4-Aminobifenyl (4-ABP)	CA	1	TAK	
	Benz[a]antracen	CA, CT	1B		
	Benzo[a]piren (BaP)	CA	1	TAK	TAK
Lotne związki organiczne	1,3-Butadien	CA, RT, RDT	1	TAK	TAK
	Akrylonitryl	CA, RT	2B	TAK	
	Benzen	CA, CT, RDT	1A	TAK	TAK

Chemical class	Name	Toxicity class [6] ¹	IARC [8] ²	FDA 2016 [7]	WHO TobReg 2008 [9]
Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs)	NNN	CA	1	YES	YES
	NNK	CA	1	YES	YES
Carbonyl Compounds	Acetaldehyde	CA, RT, AD	1B	YES	YES
	Acrolein	RT, CT	2A	YES	YES
	Formaldehyde	CA, RT	2A	YES	YES
	Crotonaldehyde	CA	2B	YES	
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)	2-Aminonaphthalene (2-AN)	CA	1	YES	
	4-Aminobiphenyl (4-ABP)	CA	1	YES	
	Benz[a]anthracene	CA, CT	1B		
	Benzo[a]pyrene (BaP)	CA	1	YES	YES
	1,3-Butadiene	CA, RT, RDT	1	YES	YES

	Izopren	CA	2B	TAK	
	o-Toluidyna (o-tol)	CA	1		
	Toluen	RT, RDT	3	TAK	
Gazy	Amoniak	RT	NC	TAK	
	Tlenek etylenu	CA, RT, RDT	1		
	Tlenek węgla	RDT	NC	TAK	TAK
Metale ciężkie	Arsen	CA, CT, RDT	1		

1. CA – Carcinogenic, RT – Respiratory toxicity, CT – Cardiovascular toxicity, RDT – Reproductive toxicity [6], 2. 1 – kancerogeny, 2 – prawdopodobnie kancerogeny, 3 – możliwe kancerogeny, A – wystarczająca ilość dowodów, B – ograniczona ilość dowodów [8].

2.2. DOWODY NAUKOWE

Do analizy włączono wszystkie odnalezione w bazach bibliograficznych publikacje, analizujące skład chemiczny aerozolu, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (2013-2023).

Zapewnia to obiektywność wnioskowania w kontekście istniejącego materiału dowodowego.

W ramach przeglądu systematycznego (PS) odnaleziono i włączono do analizy 18 badań analizujących profil emisji analizowanych urządzeń.

- 9 badań dotyczyło oceny profilu emisji substancji HPHC w aerozolu HNB (w tym 1 publikacja prezentowała wyniki dla profilu emisji GLO™ a 9 publikacji dla IQOS™), w tym 5 badań niezależnych od producenta, dotyczących produktu IQOS. [10-18]
- 6 badań dotyczyło oceny profilu emisji substancji HPHC w aerozolu EC, w tym 1 badanie niezależne od producenta. [14, 19-23]
- 15 z powyższych badań dokonywało oceny profilu emisji HPHC równoległe w aerozolu CC, w tym 5 badań niezależnych od producenta. [10-23]

Volatile Organic Compounds (VOCs)	Acrylonitrile	CA, RT	2B	YES	
	Benzene	CA, CT, RDT	1A	YES	YES
	Isoprene	CA	2B	YES	
	o- Toluidine (o-tol)	CA	1		
	Toluene	RT, RDT	3	YES	
Gases	Ammonia	RT	NC	YES	
	Ethylene oxide	CA, RT, RDT	1		
	Carbon monoxide	RDT	NC	YES	YES
Heavy Metals	Arsenic	CA, CT, RDT	1		

1. CA – Carcinogenic, RT – Respiratory toxicity, CT – Cardiovascular toxicity, RDT – Reproductive toxicity [FDA established list], 2. 1 – Carcinogenic to humans, 2 – Probably carcinogenic to humans, 3 – Not classifiable as to its carcinogenicity to humans, A – sufficient evidence, B – Limited evidence [IARC]

2.2 BODY OF EVIDENCE

The analysis included all publications found in bibliographic databases, analysing the chemical composition of aerosol, published in the last 10 years (2013-2023). This ensures the objectivity of the inference in the context of the available evidence.

A total of 18 studies analysing the emission profile of the devices were included in the systematic review.

- 9 studies concerned the assessment of the emission profile of HPHC substances in HNB aerosol (including 1 publication presenting results for the GLO™ emission profile and 9 publications for IQOS™), including 5 manufacturer-independent studies on the IQOS™ product. [10-18]
- 6 studies assessed the emission profile of HPHC substances in EC aerosol, including 1 manufacturer-independent study. [14, 19-23]
- 15 of the above studies evaluated the HPHC emission profile in parallel in the CC aerosol, including 5 manufacturer-independent studies. [10-23]
- 2 of the studies identified as part of the PS concerned the analysis of the composition of nicotine pouches. [24, 25]

- 2 badania zidentyfikowane w ramach PS dotyczyły analizy składu szaszetek nikotynowych.[24, 25]
- **Kierunek wnioskowania był spójny, niezależnie od sponsora badania, kraju badania ani nie ulegał zmianie wraz z rozwojem metod analitycznych w latach 2013-2023.**
- Włączone badania były finansowane przez: Swedish Match; Philip Morris International (PMI); British American Tobacco (BAT); Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; Mayo Clinic, USA; National Cancer Institute (CCSG), USA; National Natural Science Foundation of China, China; All-Russian Scientific Research Institute of Tobacco, Makhorka and Tobacco Products, Russia; National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, USA; Center for Tobacco Products (FDA), USA.
- **The direction of inference remained consistent, regardless of the study sponsor, the study country, nor did it change with the development of analytical methods in the years 2013-2023.**
- The included research was funded by: Swedish Match; Philip Morris International (PMI); British American Tobacco (BAT); Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan; Mayo Clinic, USA; National Cancer Institute (CCSG), USA; National Natural Science Foundation of China, China; All-Russian Scientific Research Institute of Tobacco, Makhorka and Tobacco Products, Russia; National Institute on Drug Abuse of the National Institutes of Health, USA; Center for Tobacco Products (FDA), USA.

2.3 WYNIKI OGÓLNE

Skład i preparatyka wkładów oraz specyfika zachodzących w produktach procesów fizycznych determinują profil emisji substancji szkodliwych.

Wkłady do podgrzewaczy zawierają rekonstruowany tytoń z dodatkiem glicerolu [12] natomiast papierosy zawierają mieszankę tytoniową zawierającą spreparowane liście tytoniu – pocięte i nasycone lub wymieszane z dodatkami chemicznymi [26]. Analizowane wkłady do podgrzewaczy wykazywały istotnie zmniejszony poziom nitrozamin (TSNAs) przy porównywalnej ilości nikotyny w wyjściowym produkcie [10].

Profil emisji substancji szkodliwych w uwalnianym aerzolu determinowany jest specyfiką procesów fizycznych zachodzących w urządzeniu. Dominującymi procesami w konwencjonalnych papierosach jest spalanie i pyroliza wysokotemperaturowa, w podgrzewaczach tytoniu zachodzi ewaporacja i pyroliza w zakresie temperatur 250-350°C, natomiast w e-papierosach dominuje ewaporacja.

2.3 OVERALL RESULTS

The composition and preparation of the tobacco sticks/cigarettes as well as the specificity of the physical processes taking place in the products determine the emission profile of harmful substances.

HNB sticks contain reconstituted tobacco with added glycerol [12], while cigarettes contain a tobacco blend containing reconstituted tobacco leaves, either cut and saturated or mixed with chemical additives [26]. The analysed HNB sticks showed significantly reduced levels of nitrosamines (TSNAs) with comparable nicotine levels [10].

The emission profile of harmful substances in the aerosol is determined by the specificity of the physical processes taking place in the device. The dominant processes in conventional cigarettes are high-temperature combustion and pyrolysis, in tobacco heaters evaporation and pyrolysis occur in the temperature range of 250-350°C, while in e-cigarettes evaporation dominates.

Większość HPHC emitowanych podczas stosowania CC powstaje w procesach spalania i pirolizy wysokotemperaturowej (370-800°C).

Fenole, aldehydy i ketony wydzielają się pomiędzy 167 a 500°C. Amoniak oraz związki karbonylowe powstają już podczas nisko-temperaturowej pirolizy 300-350°C. Fenole powstają w wyniku depolimeryzacji celulozy w wyniku pirolizy w temperaturze ~400°C. CO i CO₂ są głównymi produktami gazowymi w temperaturach powyżej 500°C [16, 27].

Lotne związki organiczne (VOCs), nitrozaminy (TSNAs), wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAHs) produkowane są głównie w procesie wysokotemperaturowej pirolizy węglowodorów i białek [16].

W przypadku urządzeń HNB proces spalania ma nieznaczny wpływ na profil emisji aerozolu

Profil substancji emitowanych podczas pracy urządzeń HNB w środowisku beztlenowym (azot) oraz tlenowym (powietrze syntetyczne) nie różni się znacząco od siebie [12].

Poziom markerów spalania (CO, CO₂, NO, NO_x) w aerozolu THP1.0 był istotnie niższy (>97% redukcja) lub poniżej poziomu oznaczalności niż w aerozolu z 3R4F lub spalonego wkładu tytoniowego THP1.0 [13].

Zmiany technologiczne implementowane w urządzeniach HNB wpływają na zmianę profilu emisji, jednak w porównaniu z zawartością substancji w dymie CC wpływ tych zmian jest pomijalny - utrzymuje się stabilna redukcja emisji większości analizowanych substancji o ponad 90%.

Poszczególne grupy produktowe HNB (GLO™, IQOS™) wykazują redukcję emisji większości analizowanych substancji o ponad 90%. Obserwowane różnice mają niepewne znaczenie kliniczne i mogą nie być stabilne wraz z wprowadzanymi zmianami technologicznymi.

Most of the HPHCs emitted during the use of CC are produced by combustion and high-temperature pyrolysis processes (370-800°C).

CO, CO₂, phenols, aldehydes, and ketones are emitted between 167 and 500 °C. Ammonia and carbonyl compounds are formed already during low-temperature pyrolysis of 300-350 °C. Phenols are formed by depolymerization of cellulose by pyrolysis at ~400°C. CO and CO₂ are the main gaseous products at temperatures of >500 °C [16, 27].

Volatile organic compounds (VOCs), nitrosamines (TSNAs), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are mainly produced by high-temperature pyrolysis of hydrocarbons and proteins [16].

For HNB equipment, the combustion process has a negligible impact on the aerosol emission profile.

The profile of substances emitted during the operation of HNB devices in anaerobic (nitrogen) and aerobic (synthetic air) environments do not differ significantly from each other [12].

The level of combustion markers (CO, CO₂, NO, NO_x) in the THP1.0 aerosol was significantly lower (>97% reduction) or below the quantification level than in the aerosol from 3R4F or burnt THP1.0 tobacco stick [13].

Technological changes taking place in HNB devices affect the emission profile, but in comparison with the content of substances in CC smoke, the impact of these changes is negligible - a stable reduction in emissions of most of the analysed substances by more than 95% is maintained.

Individual product groups of HNB (GLO™, IQOS™) show a reduction in emissions of most of the analysed substances by more than 95%. The observed differences are of uncertain clinical significance and may not be stable with technological changes.

FDA, USA wprowadziła procedurę oceny ryzyka zdrowotnego wyrobów tytoniowych i możliwość uzyskania specjalnych uprawnień marketingowych dla produktów wykazujących modyfikację ryzyka szkód zdrowotnych i/lub modyfikację poziomu narażenia na substancje szkodliwe.

Nadanie przez FDA statusu wyrobu tytoniowego o zmodyfikowanym poziomie narażenia użytkownika na substancje szkodliwe, stanowi stwierdzenie faktu, że taki wyrób tytoniowy lub jego dym nie zawiera lub jest wolny od substancji lub zawiera obniżoną zawartość substancji lub powoduje zmniejszone narażenie na substancję znajdującą się w dymie tytoniowym.

FDA nadała grupie produktowej IQOS™ status produktu tytoniowego o zmodyfikowanym ryzyku w zakresie modyfikacji poziomu narażenia na substancje szkodliwe.

Wynik porównań pośrednich obejmujących materiał dowodowy wykorzystany przez FDA do oceny poziomu narażenia użytkownika na substancje szkodliwe nie pokazuje istotnych różnic pomiędzy technologiami IQOS™ i GLO™ w zakresie emisji analizowanych HPHC.

The FDA, USA has introduced a procedure for assessing the health risks of tobacco products and the possibility of obtaining special marketing permissions for products that demonstrate modification of the risk of health harm and/or modification of the level of exposure to harmful substances.

The FDA's designation of a modified tobacco product for exposure to harmful substances poses a confirmation that the tobacco product or tobacco smoke contains no or reduced content of the substances or results in reduced exposure to a substance found in tobacco smoke.

The FDA has granted the IQOS™ product group the status of a modified risk tobacco product in terms of modification of the level of exposure to harmful substances.

The result of indirect comparisons involving the evidence used by the FDA to assess the user's level of exposure to harmful substances does not show any significant differences between IQOS™ and GLO™ technologies.

2.4 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE – TECHNOLOGIE PRODUKUJĄCE AEROSOL

Nitrozaminy (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs)

Stanowią najbardziej istotną grupę związków kancerogennych w tytoniu oraz dymie tytoniowym. Są to naturalnie występujące w tytoniu związki, ich poziom wzrasta podczas przechowywania, fermentacji i przetwarzania tytoniu [28]. Obecność nitrozamin w dymie papierosów konwencjonalnych jest skutkiem procesu ewaporacji z tytoniu znajdującego się w papierosie oraz procesu pirosyntezy [28]. Obniżona obecność w aerozolu HNB związana jest z ewaporacją.

Kluczowe nitrozaminy to NNN (N'-nitrosornicotine) oraz NNK (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) kancerogeny 1 klasy wg IARC.

2.4 DETAILED RESULTS - AEROSOL TECHNOLOGIES

Nitrosamines (Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs)

They are the most important group of carcinogenic compounds in tobacco and tobacco smoke. These are naturally occurring compounds in tobacco, and their levels increase during the storage, fermentation, and processing of tobacco [28]. Their presence in smoke is the result of evaporation and pyrosynthesis [28].

The key ones are NNN (N'-nitrosornicotine) and NNK (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) classified as carcinogens of IARC class 1. NAB (N'-Nitrosoanabasin) and NAT (N'-nitrosoanatabine) – IARC group 3 not considered carcinogenic, ingestion toxicity, irritation [29, 30].

Their presence in CC smoke is linked with evaporation and pyrolysis, while the presence in HNB aerosol with evaporation.

NAB (N'-Nitrosoanabasin) oraz NAT (N'-nitrosoanatabine) – grupa 3 IARC nieuznawany za kancerogen, toksyczność po połknięciu, działanie drażniące [29, 30].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z IS redukcją emisji NNK w porównaniu z CC – redukcja o 96% (95%; 97%).

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z IS redukcją emisji NNN w porównaniu z CC – redukcja o 93% (91%; 95%).

W przypadku EC, w badaniach pierwotnych poziom NNK oraz NNN był poniżej granicy oznaczalności. Można stwierdzić, że stosowanie technologii EC związane jest z całkowitą redukcją emisji tych związków w porównaniu z CC.

W analizowanych publikacjach TSNA's wykazywały ponad 92% redukcji, przy czym w ramach jednego badania poziom NAB był niższy o 70% w porównaniu do CC [16].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with 96% (95%; 97%) reduction of NNK emissions in comparison to CC.

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with 93% (91%; 95%) reduction of NNN emissions in comparison to CC.

In the case of EC in primary studies, the level of NNK and NNN was below the limit of quantification, it can be concluded that the use of EC technology is associated with a near total reduction in emissions of these compounds compared to CC.

In the analysed publications, TSNA's showed over 92% reduction, in one publication the NAB level was only 70% lower compared to CC. [16]

Związki karbonylowe

Do tej grupy należą: **acetaldehyd, akroleina, formaldehyd** oraz **krotonaldehyd**. Narażenie na związki z tej grupy wiąże się z działaniem cytotoksycznym, rakotwórczym, drażniącym nabłonek, wystąpieniem rozedmy płuc oraz zapaleniem skóry.

- **Acetaldehyd** – klasa 1 IARC, działanie podrażniające komórki nabłonka dróg oddechowych oraz pęcherzyków płucnych, częsta ekspozycja wiąże się z ryzykiem rozwoju POChP [31-33].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji acetaldehydu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 86% (80%; 89%).

Carbonyl compounds

This group includes acetaldehyde, acrolein, formaldehyde and crotonaldehyde. Exposure to compounds from this group is associated with cytotoxic, carcinogenic, epithelial irritants, emphysema, and dermatitis.

- **Acetaldehyde** - IARC Class 1, irritant to airway and alveolar epithelial cells, frequent exposure is associated with the risk of COPD [31-33].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of the HNB technology is associated with a significant reduction in acetaldehyde emissions compared to the CC technology group – a reduction of 86% (80%; 89%).

- **Akroleina** – klasa 2 IARC, ekspozycja wiąże się z ryzykiem wystąpienia cukrzycy [34], stwardnienia rozsianego, choroby Alzheimera [35], chorób układu sercowo-naczyniowego [36].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji akroleiny w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 96% (93%; 97%).

- **Formaldehyd** – klasa 1 IARC, ekspozycja na opary formaldehydu skutkuje podrażnieniem lub oparzeniami skóry, oczu i górnych dróg oddechowych. Powoduje raka nosa i gardła [37].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji formaldehydu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 84% (74%; 90%).

- **Krotonaldehyd** – klasa 2B IARC, łączy się z DNA blokując działanie polimerazy, uniemożliwiając replikację DNA [38].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji krotonaldehydu w porównaniu z CC – redukcja o 95% (81%; 99%).

- **Acrolein** – IARC class 2, exposure is associated with the risk of diabetes [34], multiple sclerosis, Alzheimer's disease [35], cardiovascular disease [35].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with a significant reduction in acrolein emissions compared to the CC technology group – a reduction of 96% (93%; 97%).

- **Formaldehyde** – IARC Class 1, exposure to formaldehyde fumes results in irritation or burns to the skin, eyes, and upper respiratory tract. It causes cancer of the nose and throat [37].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in formaldehyde emissions compared to the CC technology group – a reduction of 84% (74%; 90%).

- **Crotonaldehyde** – IARC class 2B, binds to DNA to block the action of polymerase, preventing DNA replication [38].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction of crotonaldehyde emissions compared to CC – a reduction of 95% (81%; 99%).

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (ang. Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)

Związki należące do tej grupy wykazują silne działanie rakotwórcze. Do PAHs należą m.in. 2-AN, 4-ABP, benz[a]antracen oraz benzo[a]piren. Stosowanie podgrzewaczy tytoniu wiąże się z IS, wysoką redukcją poziomu związków z grupy PAHs w aerozolu w porównaniu do papierosów konwencjonalnych, redukcja od 93% do 100% (poziom w aerozolu podgrzewaczy poniżej progu oznaczenia).

- **2-Aminonaftalen (2-AN)** – klasa 1 IARC, silny kancerogen [8].

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

Compounds belonging to this group have a strong carcinogenic effect. PAHs include e.g. 2-AN, 4-ABP, benz[a]anthracene and benzo[a]pyrene. The use of HNB is associated with a high reduction in the level of PAHs in aerosol compared to conventional cigarettes, a reduction from 93% to 100% (the level in the aerosol of the heaters below the threshold of the marking).

- **2-Aminonaphthalene (2-AN)** - IARC Class 1, a potent carcinogen. [8]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji 2-aminonaftalenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (100%; 100%).

- **4-Aminobifenyl (4-ABP)** – klasa 1 IARC, ekspozycja na 4ABP jest związana z występowaniem raka pęcherza [39].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji 4-aminobifenylu w porównaniu z CC – redukcja o 100% (99%; 100%), poziom tego związku w aerozolu generowanym przez HNB był poniżej poziomu oznaczalności.

- **Benz[a]antracen** – klasa 2B IARC, wpływ na rozwój raka płuc [40, 41]

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji benz[a]antracenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 93% (94%; 93%).

- **Benzo[a]piren (BaP)** – klasa 1 IARC, ekspozycja na benzo[a]piren wiąże się ze szkodliwymi efektami genotoksycznymi, ale także neurotoksycznymi, wydzielniczymi, rozrodczymi i immunologicznymi [42].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji benzo[a]pirenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 96% (95%; 97%).

2-aminonaphthalene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (100%; 100%).

- **4-Aminobiphenyl (4-ABP)** - IARC class 1, exposure to 4ABP is associated with the occurrence of bladder cancer [39]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in 4-aminobiphenyl emissions compared to CC – a reduction of 100% (99%; 100%), the level of this compound in the aerosol generated by HNB was below the level of quantification.

- **Benz[a]anthracene** - IARC class 2B, effects on the development of lung cancer [40, 41]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in benz[a]anthracene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 93% (94%; 93%).

- **Benzo[a]pyrene (BaP)** - IARC class 1, exposure to benzo[a]pyrene is associated with harmful genotoxic but also neurotoxic, secretory, reproductive, and immune effects. [42]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction of benzo[a]pyrene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 96% (95%; 97%).

Lotne związki organiczne VOCs (Volatile organic compounds)

Do tej grupy należą (1,3-butadien, izopren, akrylonitryl, benzen, toluen, o-toluidyna) – związki z tej grupy wykazują działanie rakotwórcze, hematotoksyczne, neurotoksyczne, drażniące. Stosowanie podgrzewaczy tytoniu wiąże się z IS, wysoką redukcją poziomu związków z grupy VOCs w

Volatile organic compounds (VOCs)

This group includes (1,3-butadiene, isoprene, acrylonitrile, benzene, toluene, o-toluidine) – compounds from this group have carcinogenic, hematotoxic, neurotoxic and irritating effects. The use of HNB is associated with a high reduction in the level of VOCs in the aerosol compared to conventional cigarettes, a reduction from 99% to 100%.

aerozolu w porównaniu do papierosów konwencjonalnych, redukcja od 99% do 100%.

- **1,3-butadien** – klasa 1 IARC, substancja ta jest mutagenna i genotoksyczna, może powodować uszkodzenia materiału genetycznego komórek somatycznych [43].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji 1,3-butadienu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **Izopren** – klasa 2B IARC, działa drażniąco na górne oddechowce, może powodować zapalenia błony śluzowej nosa, jest depresantem ośrodkowego układu nerwowego [44].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji izoprenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (98%; 100%).

- **Akrylonitryl** – klasa 2 B IARC, udowodnione działanie neurotoksyczne. Astrocyty są szczególnie narażone na akumulację akrylonitrylu oraz wywołany nim stan zapalny [45], prowadzący do śmierci komórki [46]. W badaniach na zwierzętach wykazano działania rakotwórcze i neurotoksyczne akrylonitrylu, uszkodzenia wątroby i nerek a także układów pokarmowego i rozrodczego [47-50].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji akrylonitrylu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **Benzen** – klasa 1 IARC, ekspozycja związana jest powstaniem nowotworów krwi takich jak białaczka czy chłoniak Hodgkina [51] oraz z rozwojem nowotworów złośliwych [52].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji benzenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **1,3-butadiene** – IARC class 1, this substance is mutagenic and genotoxic, it can cause damage to the genetic material of somatic cells [43].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in 1,3-butadiene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Isoprene** – class 2B IARC, irritating to the upper respiratory system, can cause inflammation of the nasal mucosa, is a central nervous system depressant [44].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in isoprene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (98%; 100%).

- **Acrylonitrile** – IARC class 2 B, proven neurotoxic activity. Astrocytes are particularly vulnerable to acrylonitrile accumulation and inflammation [45], leading to cell death [46]. Animal studies have shown carcinogenicity and neurotoxicity of acrylonitrile, liver and kidney damage as well as digestive and reproductive systems [47-50].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in acrylonitrile emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Benzene** – IARC class 1, exposure is associated with the development of blood cancers such as leukemia or Hodgkin's lymphoma [51] and the development of malignant tumors [52].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction of benzene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Toluen** – klasa 3 IARC, ekspozycja na ten związek wpływa na układ neurologiczny, może powodować zaburzenie akcji serca [53].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji toluenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 99% (99%; 99%).

- **o-toluidyna** – klasa 1 IARC, prowadzi do rozwoju raka pęcherza moczowego [54].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji o-toluidyny w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 99% (99%; 100%).

- **Toluene** – IARC class 3, exposure to this compound affects the neurological system, can cause cardiac dysfunction [53].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of the HNB technology is associated with an almost complete reduction in toluene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 99% (99%; 99%).

- **o-toluidine** – IARC class 1, leads to the development of bladder cancer [54].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in o-toluidine emissions compared to the CC technology group – a reduction of 99% (99%; 100%).

Gazy

Do tej grupy należą tlenek węgla, tlenek etylenu, amoniak. Są to substancje toksyczne dla układu krążenia, rakotwórcze, drażniące. Wyniki metaanaliz wskazują na wysoką redukcję zawartości tlenu węgla oraz tlenu etylenu w aerozolu emitowanym podczas stosowania podgrzewaczy w porównaniu do papierosów konwencjonalnych (99%-100% redukcji). Redukcja poziomu amoniaku w emitowanym aerozolu była IS oraz wynosiła 75% (63%; 83%).

- **Tlenek węgla** – nieklasyfikowany przez IARC, przez trwałe wiązanie z atomem żelaza hemoglobiny prowadzi do powstania methemoglobiny, która pozbawiona jest zdolności transportu tlenu. Do organów szczególnie narażonych na niedobór tlenu należą mózg i serce [55].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji poziomu tlenu węgla w porównaniu z CC – redukcja o 99% (98%; 99%).

- **Tlenek etylenu** – klasa 1 IARC, prowadzi do rozwoju białaczki, przewlekłe skutki narażenia na tlenek etylenu obejmują również toksyczność reprodukcyjną i neuropatię obwodową [56].

Gases

This group includes carbon monoxide, ethylene oxide, ammonia. These are substances that are toxic to the circulatory system, carcinogenic, irritating. The results of meta-analyses indicate a high reduction in the content of carbon monoxide and ethylene oxide in the aerosol emitted during the use of scrubbing agents compared to conventional cigarettes (99-100% reduction). The reduction in ammonia levels in the emitted aerosol was IS and amounted to 75% (63%; 83%).

- **Carbon monoxide** – not classified by IARC, by permanently binding to the iron atom of hemoglobin leads to the formation of methemoglobin, which is deprived of the ability to transport oxygen. Organs particularly vulnerable to oxygen deprivation include the brain and heart [55].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in carbon monoxide emissions compared to CC – a reduction of 99% (98%; 99%).

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji tlenku etylenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **Amoniak** – nieklasyfikowany przez IARC, po inhalacji powoduje oparzenia górnych dróg oddechowych, tchawicy, obrzęk oskrzeli i pęcherzyków płucnych, a także uszkodzenia układu oddechowego prowadzące wprost do niewydolności oddechowej [57].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji amoniaku w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 75% (63%; 83%).

- **Ethylene oxide** – IARC class 1, leads to the development of leukemia, chronic effects of ethylene oxide exposure also include reproductive toxicity and peripheral neuropathy [56].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in ethylene oxide emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Ammonia** – not classified by the IARC, when inhaled, causes burns of the upper respiratory tract, trachea, bronchial and alveolar edema, as well as damage to the respiratory system leading directly to respiratory failure [57].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with a significant reduction in ammonia emissions compared to the CC technology group – a reduction of 75% (63%; 83%).

Metale ciężkie

Do tej grupy należy np. arsen wykazujący działanie rakotwórcze, nefrotoksyczne, neurotoksyczne oraz hematotoksyczne.

- **Arsen** – klasa 1 IARC, powoduje rozwój raka płuc oraz pęcherza moczowego [58].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją ekspozycji na arsen w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 91% (90%; 93%).

Heavy metals

Linked with carcinogenicity, nephrotoxicity, neurotoxicity and haemathotoxicity.

- **Arsenic** – IARC class 1, causes the development of lung and bladder cancer [58].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with a significant reduction in arsenic exposure compared to the CC technology group – a reduction of 91% (90%; 93%).

2.5 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE – SASZETKI NIKOTYNOWE

Saszetki nikotynowe zawierają powyżej poziomu oznaczalności jedynie wybrane substancje związane z technologią wytwarzania produktu.

2.5 SPECIFIC RESULTS – NICOTINE POUCHES

In nicotine pouches, most of the analyzed harmful substances are below the detection level related to the product manufacturing technology.

Zawartość nitrozamin (TSNAs) w saszetkach nikotynowych znajduje się poniżej progu oznaczalności (ang. limit of quantification, LOQ) co stanowi wynik analogiczny do produktów nikotynowej terapii zastępczej (NRT).

Zawartość wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (PAHs) w saszetkach nikotynowych znajduje się poniżej LOQ, co stanowi wynik analogiczny do produktów nikotynowej terapii zastępczej (NRT).

Spośród analizowanych metali w saszetkach nikotynowych odnotowano zawartość powyżej progu oznaczalności chromu i niklu. Zawartość niklu była na poziomie porównywalnym lub niższym niż w NRT. Zawartość chromu była na poziomie niższym niż NRT.

Zawartość w saszetkach nikotynowych związków z grupy karbonylowych: krotonaldehydu, acetaldehydu, akroleiny znajduje się poniżej LOQ co stanowi wynik analogiczny do NRT (z wyjątkiem formy gumy o wyższym poziomie tej substancji). W produktach SNUS oznaczono zawartość acetaldehydu o rząd wielkości wyższą niż w analizowanej grupie.

W saszetkach nikotynowych zidentyfikowano poziom formaldehydu na poziomie porównywalnym z zawartością w SNUS, z wyjątkiem pojedynczego produktu grupy ZYN gdzie zawartość formaldehydu była istotnie wyższa. W produktach NRT nie zidentyfikowano zawartości formaldehydu powyżej LOQ.

W saszetkach nikotynowych ZYN (substancja nie była analizowana w grupie produktowej LYFT) odnotowano zawartość amoniaku powyżej LOQ. Zawartość amoniaku w produkcie była o rząd wielkości wyższa niż w NRT w postaci gumy. Jednocześnie zawartość amoniaku w saszetkach nikotynowych była o 2 rzędy wielkości niższa niż w produktach SNUS.

The content of nitrosamines (TSNAs) in nicotine pouches is below the limit of quantification (LOQ), which is analogous to nicotine replacement therapy (NRT) products.

The content of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in nicotine pouches is below LOQ, which is analogous to nicotine replacement therapy (NRT) products.

Among the metals analysed, the nicotine pouches contained chromium and nickel above the threshold of quantification. The nickel content was at a level comparable to or lower than that of NRT. The chromium content was lower than NRT.

The content of carbonyl compounds in nicotine pouches: crotonaldehyde, acetaldehyde, acrolein is below LOQ, which is the same result as NRT (except for the form of rubber with a higher level of this substance). The content of acetaldehyde was determined in SNUS products by an order of magnitude higher than in the analysed group. The level of formaldehyde in nicotine pouches was identified at a level comparable to that in SNUS, with the exception of a single product from the ZYN group, where the formaldehyde content was significantly higher. No formaldehyde content above LOQ has been identified in NRT products.

ZYN nicotine pouches (not analysed in the LYFT product group) had ammonia content above LOQ. The ammonia content of the product was an order of magnitude higher than that of NRT in the form of rubber. At the same time, the ammonia content of nicotine pouches was two orders of magnitude lower than that of SNUS products.

W przypadku wykorzystywania naturalnej nikotyny obecne mogą być zanieczyszczenia pochodzące z procesu izolacji nikotyny [59].

When natural nicotine is used, contaminants from the nicotine isolation process may be present [59].

2.6 OGRANICZENIA

Dla substancji Polon 210, chlorek winylu, aflatoksyna B1 nie odnaleziono danych pierwotnych pozwalających na przeprowadzenie wnioskowania.

W aerozolu generowanym przez e-papierosy zawartość większości powszechnie znanych i uznawanych za szkodliwe związków emitowanych podczas palenia papierosów jest poniżej progu oznaczalności. Nośnik aerozolu e-papierosów w większości tworzy woda oraz gliceryna i/lub glikol propylenowy. Wdychanie tych związków niesie z sobą nieznaną wpływ na układ oddechowy.

Analiza nie dotyczyła płynów do e-papierosów stosowanych jako występujące do samodzielnego uzupełniania urządzeń ani wyciągów z innych materiałów (zawierających np. THC).

2.6 LIMITATIONS

For the substance Polonium 210, vinyl chloride, Aflatoxin B1, no primary data were found that would allow for an inference.

In the aerosol generated by e-cigarettes, the content of most of the commonly known and considered harmful compounds emitted during cigarette smoking is below the threshold of quantification. The aerosol carrier of e-cigarettes is mostly made up of water and glycerin and/or propylene glycol. Inhalation of these compounds has unknown effects on the respiratory system.

The analysis did not apply to e-cigarette liquids used for self-refilling devices or extracts from other materials (containing, for example THC).

3. OCENA WPŁYWU INTERWENCJI NA POZIOM BIOMARKERÓW NAJISTOTNIEJSZYCH HPHC

3.1 BIOMARKERY NARAŻENIA

Analizie poddano biomarkery ekspozycji na kluczowe substancje szkodliwe obecne w dymie tytoniowym.

Poziom biomarkerów narażenia – w przypadku substancji o potwierdzonym związku z rozwojem określonych stanów zdrowotnych - może być traktowany jako surogat (zastępczy punkt końcowy) spodziewanego długookresowego wpływu ocenianej technologii na zdrowie użytkownika.

Aby dana substancja chemiczna została uznana za użyteczny biomarker powinna spełniać określone kryteria:

- okres półtrwania biomarkera musi być na tyle długi, aby po ekspozycji na substancję chemiczną zawartą w aerozolu tytoniowym lub tytoniu jej poziom utrzymywał się w płynie ustrojowym,

3. ASSESSMENT OF THE IMPACT OF THE INTERVENTION ON THE LEVEL OF BIOMARKERS OF THE MOST IMPORTANT HARMFUL TOBACCO SUBSTANCES

3.1. BIOMARKERS OF EXPOSURE

Biomarkers of exposure to the most important harmful substances present in tobacco smoke were analysed.

The level of exposure biomarkers - in the case of substances with a confirmed relationship with the development of specific health conditions - can be treated as a surrogate of the expected long-term impact of the assessed technology on the user's health.

For a chemical substance to be considered a useful biomarker, it should meet certain criteria:

- the half-life of the biomarker must be long enough to maintain its level in the body fluid after exposure to chemicals contained in tobacco aerosol or tobacco,
- the half-life of the biomarker cannot be too long, because then the decrease in its level is independent of the dose of the toxic substance taken,

- okres półtrwania biomarkera nie może także być zbyt długi, gdyż wówczas spadek jego poziomu jest niezależny od przyjmowanej dawki substancji toksycznej,
- powinien być specyficzny dla danej substancji toksycznej, tj. nie powinno być wielu innych źródeł tej substancji,
- powinny być to substancje, które przenikają do płynów ustrojowych,
- dostępność metod analitycznych umożliwiających analizę poziomu biomarkera
- powinien umożliwiać rozróżnienie pomiędzy użytkownikami papierosów a osobami niepalącymi, a także pomiędzy użytkownikami, którzy zaprzestali palenia lub zamienili papierosy na inną technologię dostarczania nikotyny, oraz wykazywać ilościową korelację z wielkością wchłoniętej dawki substancji szkodliwej. [60]

Lista substancji poddanych analizie obejmowała następujące biomarkery narażenia na związki chemiczne z kilku grup chemicznych o zróżnicowanym spektrum toksyczności:

- **nitrozaminy** (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs) – Całkowita NNN, Całkowity NNAL
- **związki karbonylowe** (ang. carbonyls) – 3-HPMA, HMPMA,
- **wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne** (ang. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) - 2-AN, 4-ABP, 3-OH-B[a]P, 1-OHP
- **lotne związki organiczne** (ang. Volatile Organic Compounds, VOCs) – MHBMA, CYMA, S-PMA, o-TOL, S-BMA,
- **gazy** – COHb, HEMA.

Kategoria chemiczna	Nazwa związku w aerozolu	Biomarker narażenia	Akronim	Uwzględniono w analizie
Nitrozaminy	NNN	Całkowity NNN	Całkowita NNN	Tak
	NNK	Całkowity NNAL	Całkowity NNAL	Tak
Związki karbonylowe	Acetaldehyd	-		Brak biomarkera ¹
	Akroleina	Kwas 3-hydroksypropylmerkapturowy	3-HPMA	Tak

- it must be specific to a given toxic substance, i.e. there should not be many other sources of this substance,
- these should be substances that penetrate body fluids,
- availability of analytical methods enabling analysis of the biomarker level
- they should make it possible to distinguish between cigarette users and non-smokers, as well as between users who have stopped smoking or replaced cigarettes with another nicotine delivery technology and show a quantitative correlation with the amount of absorbed dose of a harmful or potentially harmful substance.

The list of analysed substances included the following biomarkers of exposure (BoE) to chemical compounds from several chemical groups with different spectrum of toxicity:

- **Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs) BoE** – Total NNN, Total NNAL
- **Carbonyl compounds BoE** – 3-HPMA, HMPMA,
- **Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) BoE** - 2-AN, 4-ABP, 3-OH-B[a]P, 1-OHP
- **Volatile Organic Compounds (VOCs) BoE** – MHBMA, CYMA, S-PMA, o-TOL, S-BMA,
- **Gases BoE** – COHb, HEMA.

Chemical class	Name	Biomarker of Exposure (BoE)	Acronym	Included
Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs)	NNN	Total NNN	Total NNN	Yes
	NNK	Total NNAL	Total NNAL	Yes
Carbonyl Compounds	Acetaldehyde	-		Lack of an appropriate biomarker ¹
	Acrolein	3-hydroxypropylmercapturic acid	3-HPMA	Yes

	Formaldehyd	-		Brak biomarkera ¹
	Krotonaldehyd	Kwas 3-hydrokso-1-metylpropylomerkapturowy	HMPMA	Tak
Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne	2-Aminonaftalen (2-AN)	2-Aminonaftalen	2AN	Tak
	4-Aminobifenyl (4-ABP)	4-Aminobifenyl	4-ABP	Tak
	Benz[a]antracen	-		Brak biomarkera ²
	Benzo[a]piren (BaP)	3-hydrokso-benzo(a)piren	3-OH-B[a]P	Tak
	Piren	1-hydroksoypiren	1-OHP	Tak
Lotne związki organiczne	1,3-Butadien	Kwas 3-monohydroksobutenylomerkapturowy	MHBMA	Tak
	Akrylonitryl	N-Acetyl-S-(2-cyanoetylo)-L-cysteina	CYMA	Tak
	Benzen	Kwas S-fenylomerkapturowy	S-PMA	Tak
	Izopren	-		Brak biomarkera ³
	o-Toluidyna (o-tol)	o-toluidyna	o-TOL	Tak
	Toluen	N-Acetyl-S-benzyl-cysteina	S-BMA	Tak
Gazy	Amoniak	-		Brak biomarkera ⁴
	Tlenek etylenu	N-Acetyl-S-(2-hydroksoetylo)-L-cysteina	HEMA	Tak
	Tlenek węgla	Karboksohemoglobina	COHb	Tak
Metale	Arsen	Arsen	As	Nie znaleziono danych

1. Acetaldehyd oraz formaldehyd tworzą addukty DNA, których oznaczenie wymaga zaawansowanych metod laboratoryjnych, nie są powszechnie oznaczane.

2. Benz[a]antracen ma 3 możliwe do oznaczenia metabolity: 1-Hydroksobenz[a]anthracene (1-BAA), 3-Hydroksobenz[a]anthracene (3-BAA), 9-Hydroksobenz[a]anthracene (9-BAA) ([61]).

Odnalezione badania nie uwzględniały pomiaru tych biomarkerów, nie są one rutynowo badane.

3. Jako obiecujący biomarker testuje się obecnie N-acetyl-S-(4-hydrokso-2-metyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3), nie jest on jeszcze rutynowo oznaczany w moczu [62].

4. Prosty związek chemiczny nie posiada biomarkera.

	Formaldehyde	-		Lack of an appropriate biomarker ¹
	Crotonaldehyde	3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid	HMPMA	Yes
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)	2-Aminonaphthalene (2-AN)	2-Aminonaphthalene	2AN	Yes
	4-Aminobiphenyl (4-ABP)	4-Aminobiphenyl	4-ABP	Yes
	Benz[a]anthracene	-		Lack of an appropriate biomarker ²
	Benzo[a]pyrene (BaP)	3-hydroxy-benzo(a)pyrene	3-OH-B[a]P	Yes
	Pyrene	1-hydroksoypiren	1-OHP	Yes
Volatile Organic Compounds (VOCs)	1,3-Butadiene	3-monohydroksobutenylmercapturic acid	MHBMA	Yes
	Acrylonitrile	N-Acetyl-S-(2-cyanoethyl)-L-cysteine	CYMA	Yes
	Benzene	S-phenylmercapturic acid	S-PMA	Yes
	Isoprene	-		Lack of an appropriate biomarker ³
	o-Toluidine (o-tol)	o-Toluidine	o-TOL	Yes
	Toluene	N-Acetyl-S-benzyl-cysteine	S-BMA	Tak
Gases	Ammonia	-		Lack of an appropriate biomarker ⁴
	Ethylene oxide	N-Acetyl-S-(2-hydroksoetyl)-L-cysteine	HEMA	Yes
	Carbon monoxide	Carboxyhemoglobin	COHb	Yes
Heavy metals	Arsenic	Arsenic	As	No data found

1. Acetaldehyde and formaldehyde form DNA adducts, the determination of which requires advanced laboratory methods, and are not commonly determined.

2. Benz[a]anthracene transforms into 3 metabolites: 1-hydroksobenz[a]anthracene (1-BAA), 3-hydroksobenz[a]anthracene (3-BAA), 9-hydroksobenz[a]anthracene (9-BAA) [45], which are not routinely studied.

3. *N-acetyl-S-(4-hydroxy-2-methyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3) is a promising biomarker of izopren, it is not yet routinely measured in urine [46].*

4. *A simple chemical compound does not have a connected biomarker.*

3.2. DOWODY NAUKOWE

Do analizy włączono wszystkie odnalezione w bazach bibliograficznych publikacje, analizujące biomarkery narażenia u osób stosujących technologie dostarczania nikotyny, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (2013-2023).

Zapewnia to obiektywność wnioskowania w kontekście dostępnego materiału dowodowego.

W ramach przeglądu systematycznego (PS) odnaleziono i włączono do analizy 36 publikacji analizujących poziom biomarkerów u osób stosujących technologie dostarczania nikotyny.

25 badań stanowiły badania interwencyjne, natomiast 8 badań było badaniami nieinterwencyjnymi.

W analizowanych publikacjach przedstawiono wyniki z 34 badań klinicznych

- 17 badań dotyczyło poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu HNB [63-84].
- 10 badań dotyczyło poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu EC [77, 82, 85-95].
- 2 badania dotyczyły poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu NP. [96, 97].
- 27 badań dotyczyło poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu CC [63-98].
- 16 badań uwzględniło ocenę biomarkerów narażenia po okresie abstynencji od produktów tytoniowych oraz nikotynowych (SA) [65-72, 75-77, 79, 84, 85, 87, 91, 96, 97].

3.2 BODY OF EVIDENCE

The analysis included all publications found in bibliographic databases, analysing biomarkers of exposure in people, which used nicotine delivery technologies, published in the last 10 years (2013-2023).

This ensures the objectivity of the inference in the context of the available evidence.

A total of 36 publications analysing the level of exposure biomarkers associated with the use of nicotine delivery technologies were found and included in the systematic literature review (SLR).

25 studies were interventional studies, while 8 studies were non-interventional studies.

The included publications presented results from 34 clinical trials.

- 17 studies examined exposure biomarker levels following HNB use [63-84].
- 10 studies examined exposure biomarker levels following EC use [77, 82, 85-95].
- 2 studies examined exposure biomarker levels following NP use [96, 97].
- 27 studies examined exposure biomarker levels following CC use [63-98].
- 16 studies included the assessment of biomarkers of exposure after a period of abstinence from tobacco and nicotine products (SA) [65-72, 75-77, 79, 84, 85, 87, 91, 96, 97].
- The duration of intervention in the analysed studies ranged from 7 days to a year. Some studies reported measuring of biomarker levels at several time points.

- Okres stosowania interwencji w analizowanych publikacjach wynosił od 7 dni do roku. W ramach niektórych badań pomiar poziomu biomarkerów odbywał się w kilku punktach czasowych.

3.3 WYNIKI OGÓLNE

Badania o krótkim okresie obserwacji prowadzone były w środowisku kontrolowanym – w badaniach tych odnotowywano numerycznie większe spadki w poziomach biomarkerów narażenia w grupach stosujących analizowane interwencje na niż w badaniach długoterminowych prowadzonych w warunkach ambulatoryjnych.

Stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (HNB, EC, NP) wiązało się z IS obniżeniem poziomu analizowanych biomarkerów narażenia na substancje szkodliwe obecne w dymie tytoniowym.

3.4 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE

Biomarkery narażenia na nitrozaminy (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs)

Całkowita NNN

- Zmiany poziomu punktu końcowego NNN były przedstawione w 21 badaniach. W 9 badaniach porównywano poziomy NNN między CC i IQOS™. Badanie Yuki 2022 porównuje poziom NNN między użytkownikami produktów GLO™ i IQOS w odniesieniu do CC.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB oraz EC stosowane zamiast CC obniżają IS stężenie całkowitej NNN w moczu w 7 dniu stosowania interwencji, a różnice wynoszą odpowiednio 74,82% (60,64%; 89,01%) oraz 87,87% (50,43%; 125,32%). Stosowanie czasowej SA było związane z obniżeniem poziomu całkowitej NNN o 101,33% (85,08%; 175,59%).

3.3 OVERALL RESULTS

Short-term studies were conducted in a controlled environment - in these studies, numerically greater decreases in the levels of exposure biomarkers were recorded in groups using the analysed interventions than in long-term studies conducted in ambulatory settings.

The use of alternative nicotine delivery technologies (HNB, EC, NP) was associated with a reduction in the level of analysed biomarkers of exposure to harmful substances present in tobacco smoke.

3.4 DETAILED RESULTS

Biomarkers of exposure to tobacco-specific nitrosamines (TSNAs)

Total NNN

- Changes in the level of total NNN were reported in 21 clinical trials. Nine studies compared total NNN urinary levels between CC and IQOS™ users. The Yuki 2022 study compares the level of NNN between users of GLO™ and IQOS™ products in relation to CC.
- The results of the network meta-analysis indicate that HNB and EC used instead of CC reduce statistically significantly the concentration of total NNN in urine on the 7th day of the intervention, and the differences are 74.82% (60.64%; 89.01%), 87.87%, respectively. (50.43%; 125.32%). Temporary SA was associated with a reduction in the level of total NNN by 101.33% (85.08%; 175.59%).

Całkowity NNAL

NNAL jest metabolitem NNK, jest to specyficzny dla tytoniu biomarker narażenia z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 10–18 dni [69].

- Poziom NNAL u użytkowników produktów dostarczających nikotynę był raportowany w 23 publikacjach. W 9 badaniach porównywano poziomy NNAL pomiędzy użytkownikami CC i IQOS. Produkty z linii GLO™ oceniano w 3 badaniach. Badanie Yuki (2022) dostarcza porównania poziomu NNAL między użytkownikami produktów GLO™ i IQOS w odniesieniu do palaczy CC [81].
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast CC w sposób istotny obniżają stężenie NNAL w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 50,26% (43,98%; 56,55%), 63,25% (45,36%; 81,15%) oraz 64,84% (29,73%; 99,96%). Stosowanie czasowej SA było związane z obniżeniem poziomu NNAL o 63,44% (55,46%; 71,43%).

Biomarkery narażenia na związki karbonylowe

3-HPMA

- Zmiany poziomu 3-HPMA w moczu osób korzystających z analizowanych interwencji były przedmiotem 22 włączonych do analizy badań.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast CC w sposób istotny przyczyniają się do obniżenia stężenia 3-HPMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 64% (56%; 73%), 83% (63%; 103%) i 76% (44%; 107%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności EC i NP do obniżania stężenia 3-HPMA w moczu

HMPMA

- Zmiany w poziomie HMPMA w moczu osób stosujących analizowane interwencje były raportowane w 13 odnalezionych badaniach.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast palenia CC w sposób IS przyczyniają się do obniżenia poziomu

Total NNAL

NNAL is a metabolite of NNK, a tobacco-specific exposure biomarker with an elimination half-life of 10–18 days [69].

- The level of urinary total NNAL in nicotine delivery products users was reported in 23 studies. Nine studies compared total NNAL levels in urine between CC and IQOS™ users. The level of total NNAL urinary biomarker associated with use of GLO™ were evaluated in 3 studies. Yuki (2022) presents NNAL levels comparison between GLO™ and IQOS™ users in relation to CC smokers [81].
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC are associated with significant reduction of the urinary concentration of total NNAL, and the differences are 50.26% (43.98%; 56.55%), 63.25% (45.36%; 81.15%) and 64.84% (29.73%; 99.96%). Temporary abstinence (SA) was associated with a reduction in the total NNAL urinary level by 63.44% (55.46%; 71.43%).

Biomarkers of exposure to carbonyl compounds

3-HPMA

- Changes in the level of 3-HPMA in the urine of people using analysed interventions were reported by 22 studies.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC, are associated with significant reduction of the urinary concentration of 3-HPMA, and the differences are 64% (56%; 73%), 83% (63%; 103%), and 76% (44%; 107%), respectively.
- There were no statistically significant differences with SA in the ability of EC and NP to reduce urinary 3-HPMA concentration.

HMPMA

- Changes in the level of urinary HMPMA in people using the analysed interventions were reported by 13 studies.

HMPMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 68% (57%; 79%), 76% (51%; 101%), 75% (49%; 101%).

- Nie stwierdzono IS różnic z SA co do zdolności HNB, EC oraz NP do obniżania stężenia HMPMA w moczu.

• The result of network meta-analysis indicates that HNB, EC and NP used instead of smoking CC, were associated with a significant reduction in urinary HMPMA levels, and the differences are 68% (57%; 79%), 76% (51%; 101%), 75% (49%; 101%), respectively.

• There were no statistically significant differences with SA in the ability of HNB, EC and NP to reduce the concentration of HMPMA in urine.

Biomarkery narażenia na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (ang. Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)

2-AN

- Zmiany poziomu 2-AN w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 18 włączonych do analizy badań.
- Wynik meta-analizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB, EC oraz NP zamiast CC w sposób istotny związane jest z obniżeniem stężenia 2-AN w moczu, różnica wynosi odpowiednio 88% (83%; 93%), 92% (78%; 100%) i 86% (51%; 120%).

4-ABP

- Zmiany poziomu 4-ABP w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 16 włączonych do analizy badań.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP, stosowane zamiast CC w sposób istotny związane są z obniżeniem stężenia 4-ABP w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 82% (78%; 86%), 89% (77%; 101%) i 82% (68%; 96%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB, EC i NP do obniżania stężenia 4-ABP w moczu.

3-OH-B[a]P

- Zmiany poziomu 3-OH-B[a]P w moczu osób korzystających z analizowanych interwencji były raportowane w 13 odnalezionych badaniach.

Biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

2-AN

• Changes in the level of urinary 2-AN in people using the analysed nicotine delivery technologies were the subject of 18 studies included in the analysis.

• The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC are associated with significant reduction of the concentration of 2-AN in urine, the difference is 88% (83%; 93%), 92% (78%; 100%), and 86% (51%; 120%), respectively.

4-ABP

• Changes in the level of 4-ABP in the urine of people using the analyzed nicotine delivery technologies were the subject of 16 studies.

• The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP, used instead of CC, are associated with significant reduction of the concentration of 4-ABP in urine, and the differences are 82% (78%; 86%), 89% (77%; 101%), and 82% (68%; 96%), respectively

• There were no statistically significant differences with SA in the ability of HNB, EC and NP to reduce urinary 4-ABP concentration.

3-OH-B[a]P

• Changes in the urinary 3-OH-B[a]P level in people using the analysed interventions were reported by 13 studies.

• The result of the network meta-analysis indicates that the use of HNB instead of CC is associated with a reduction in urinary 3-OH-B[a]P level by 65% (60%;

- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB zamiast CC związane jest z redukcją poziomu 3-OH-B[a]P w moczu o 65% (60%; 69%). Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono IS różnic w potencjale HNB oraz abstynencji (SA) do obniżenia poziomu 3-OH-B[a]P w moczu – mean difference wynosi -0,05 (-0,11; 0,01).

1-OHP

- Zmiany poziomu 1-OHP w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 19 włączonych do analizy badań.
- Wynik meta-analizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB oraz EC zamiast CC w sposób istotny związane jest z obniżeniem stężenia 1-OHP w moczu, różnica wynosi odpowiednio 55% (48%; 66%) i 58% (35%; 81%).
- W krótkim okresie obserwacji poziom obniżenia stężenia 1-OHP jest zbliżony do pełnej abstynencji, a różnica nie jest istotnie statystycznie różna w stosunku do efektu uzyskiwanego dzięki abstynencji od wyrobów nikotynowych.

Biomarkery narażenia na lotne związki organiczne VOCs (Volatile organic compounds)

MHBMA

- Zmiany poziomu MHBMA w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 14 włączonych do analizy badań. W 10 badaniach mierzono poziom MHBMA po 7 dniach od zmiany stosowanej technologii dostarczania nikotyny z papierosów konwencjonalnych na HNB. W 2 badaniach porównywano bezpośrednio poziom MHBMA między użytkownikami produktów z grupy GLO™ i IQOS™.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB, EC oraz NP zamiast CC w sposób istotny obniża stężenie MHBMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 89% (81%; 97%), 91% (74%; 108%) i 88% (59%; 116%).

69%). Based on the obtained results, no statistically significant differences were found in the potential of HNB and abstinence (SA) to reduce the level of 3-OH-B[a]P in urine - the mean difference is -0.05 (-0.11; 0.01).

1-OHP

- Changes in the level of 1-OHP in the urine of people using the analysed nicotine delivery technologies were the subject of 19 studies.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB and EC technologies, used instead of CC, are associated with significant reduction of the concentration of 1-OHP in urine, the difference is 55% (48%; 66%) and 58% (35%; 81%), respectively.
- In the short observation period, the level of reduction in 1-OHP concentration is similar to SA, and the difference is not statistically significantly different in relation to the effect obtained by abstinence from nicotine products (SA).

Biomarkers of exposure to volatile organic compounds (VOCs)

MHBMA

- Changes in the urinary MHBMA levels in people using the analysed interventions were the subject of 14 studies. In 10 studies, MHBMA levels were measured 7 days after changing the nicotine delivery technology from conventional cigarettes to HNB. Two studies directly compared urinary MHBMA levels between users of GLO™ and IQOS™ products.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP, used instead of CC, are associated with significant reduction of the concentration of MHBMA in urine, and the differences are 89% (81%; 97%), 91% (74%; 108%), and 88% (59%; 116%), respectively

- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB, EC i NP do obniżania stężenia MHBMA w moczu.

CYMA

- Zmiany poziomu CYMA w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 14 włączonych do analizy badań.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB oraz EC zamiast CC w sposób istotny obniżają stężenie CYMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio -83% (-88%; -77%) i -87% (-98%; -76%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB i EC do obniżania stężenia CYMA w moczu.

S-PMA

- Zmiany poziomu S-PMA w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 21 włączonych do analizy badań.
- Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że stosowanie HNB, EC oraz NP zamiast CC w sposób istotny obniża stężenie S-PMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 95% (-100%; -91%), 106% (-119%; 93%) i 89% (-118%; -61%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB, EC i NP do obniżania stężenia S-PMA w moczu.

o-TOL

- Zidentyfikowano łącznie 17 badań raportujących poziom o-TOL w moczu użytkowników produktów tytoniowych. W 15 badaniach zmierzono zmianę poziomu o-TOL w okresie 7 dni, w 8 badaniach okres 14 dni, w 7 badań okres obserwacji wynosił między 90 a 360 dni.

- There were no statistically significant differences with SA in the ability of HNB, EC and NP to reduce urinary MHBMA concentrations.

CYMA

- Changes in the urinary levels of CYMA in f people using the analysed interventions were the subject of 14 studies.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB and EC used instead of CC are associated with significant reduction of the concentration of CYMA in urine, and the differences are -83% (-88%; -77%) and -87% (-98%; -76%), respectively.). However, there are no significant differences between HNB and EC; MD: -0.04 (-0.16; 0.07)
- No statistically significant differences were found between SA and HNB nor SA and EC in the ability to reduce urinary CYMA concentrations.

S-PMA

- Changes in the level of S-PMA in the urine of people using the analysed nicotine delivery technologies were the subject of 21 studies included in the analysis.
- The results of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC are associated with significant reduction of the concentration of S-PMA in urine, and the differences are 95% (-100%; -91%), 106% (-119%; 93%) and 89% (-118%; -61%), respectively.
- In terms of the ability to reduce the urinary S-PMA level, there were no statistically significant differences between abstinence (SA) and the analysed interventions (HNB, EC, NP).

o-TOL

- A total of 17 studies reporting urinary o-TOL levels in tobacco product users were identified. In 15 studies, the change in o-TOL levels was measured over a period of 7 days, in 8 studies over a period of 14 days, and in 7 studies the observation period ranged from 90 to 360 days.

- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB stosowane zamiast CC w sposób istotny związane jest z obniżeniem stężenia o-TOL w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio -55% (-61%; -48%).
- W jednym badaniu po zmianie stosowanej technologii z CC na EC zanotowano spadek poziomu o-TOL o 84,21% [77].

S-BMA

- Zidentyfikowano 3 badania raportujących poziom S-BMA u osób stosujących analizowane interwencje.
- Wynik analizy jednego badania wskazywał na IS obniżenie poziomu S-BMA u osób stosujących HNB zamiast CC, poziom był obniżony o 16% (11%; 21%). U osób z ramienia SA obserwowano podobny względny poziom obniżenia S-BMA w moczu - o 16% (10%; 23%). [70]
- Poziom S-BMA, biomarkera narażenia na toluen nie był raportowany w niektórych badaniach np. w badaniu opublikowanym przez Haziza (2020) wskazano, że ze względu na brak różnic w poziomie S-BMA pomiędzy analizowanymi ramionami (THS, CC oraz SA) nie podano wyników dla poziomu tego biomarkera [69].

- The result of the network meta-analysis indicate that HNB used instead of CC are associated with significant reduction of the concentration of o-TOL in urine, and the differences are -55% (-61%; -48%), respectively. Based on one study switching from CC to EC resulted in decrease in the level of o-TOL by 84.21% [77].

S-BMA

- 3 studies reported urinary S-BMA levels in people using the analysed interventions.
- The result of the analysis of one study indicated statistically significant reduction of urinary S-BMA levels in people who switched from CC to HNB, the level was reduced by 16% (11%; 21%). In the SA arm, a similar relative level of reduction in S-BMA levels in urine was observed - reduction by 16% (10%; 23%). [70]
- The level of S-BMA, a biomarker of exposure to toluene, was not reported in some studies, e.g. in the study published by Haziza (2020) it was indicated that due to the lack of differences in the level of S-BMA between the analysed arms (THS, CC and SA), the level of this biomarker was not reported [69].

Biomarkery narażenia na gazy

HEMA

- Zidentyfikowano 17 badań raportujących poziom HEMA w moczu w trakcie stosowania analizowanych interwencji
Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że zmiana z CC na HNB, EC lub NP związana jest z IS obniżeniem poziomu HEMA w moczu, różnice wynoszą odpowiednio 54% (48%; 59%), 55% (39%; 70%) oraz 62% (39%; 86%). Nie stwierdzono IS różnic z ramieniem stosującym abstynencję (SA)

Biomarkers of exposure to gases

HEMA

- 17 studies reporting HEMA levels in urine during the analysed interventions were identified in SLR.
- The result of the network meta-analysis indicates that switching from CC to HNB, EC or NP is associated with statistically significant reduction in the level of urinary HEMA, the differences are 54% (48%; 59%), 55% (39%; 70%) and 62% (39%; 86%), respectively There were no statistically significant differences

a analizowanymi interwencjami w względnym obniżeniu poziomu HEMA w moczu.

COHb

- W 17 badaniach raportowano poziom karboksyhemoglobiny we krwi u osób stosujących analizowane interwencje. W 10 badaniach porównywano poziom karboksyhemoglobiny we krwi u osób po zmianie z palenia papierosów na produkty z grupy HNB. W 6 badaniach mierzono poziom karboksyhemoglobiny u osób po zmianie z CC na EC.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast CC w sposób istotny obniżają stężenie COHb, a różnice wynoszą odpowiednio -63% (-72%; -55%), -79% (-103%; -56%) i -60% (-83%; -36%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB EC i NP do obniżania stężenia COHb.

between the abstinence (SA) arm and the analysed interventions in the relative reduction of urinary HEMA levels.

COHb

- 17 studies reported blood carboxyhemoglobin levels in people receiving analysed interventions. 10 studies compared the level of carboxyhemoglobin in the blood after switching from smoking CC to HNB. 6 studies measured carboxyhemoglobin levels in people after switching from CC to EC.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC are associated with significant reduction of the concentration of COHb, and the differences are -63% (-72%; -55%), -79% (-103%; -56%), and -60% (-83%; -36%), respectively.
- In terms of the ability to reduce the COHb level, there were no statistically significant differences between abstinence (SA) and the analysed interventions (HNB, EC, NP).

3.6 OGRANICZENIA

Nie dla wszystkich analizowanych HPHC istnieją substancje, które mogą spełniać rolę ich biomarkera. Wynika to z charakteru substancji oraz procesu metabolizmu, któremu podlegają w organizmie. Proste związki jak acetaldehyd czy formaldehyd tworzą addukty DNA, trudne do analizy. Niektóre substancje są metabolizowane do prostszych związków chemicznych których nie można bezpośrednio powiązać z ekspozycją na substancję lub grupę substancji.

3.6 LIMITATIONS

Not all important HPHC substances have biomarkers, this is due to methodological limitations - simple compounds such as acetaldehyde or formaldehyde form DNA adducts, difficult to analyse, some substances are metabolized into simple chemical compounds that cannot be directly associated with exposure to the substance or group substances.

W badaniach o dłuższym okresie obserwacji (3 miesiące do 1 roku) spada stopień stosowania się pacjentów do protokołu badania klinicznego (compliance). Zmianie podlega zarówno częstość wykorzystania urządzeń, jak też zwiększa się stosowanie przez użytkowników kilku technologii

In studies with a longer observation period (3 months to 1 year), patient compliance rate decreases over time. In real-life environment the frequency of device use is changing, and the number of dual users increases (use of several

równocześnie (ang. dual users). Przyczynia się to do utrudnionego wnioskowania o izolowanym wpływie ocenianej interwencji.

technologies by users increases). This makes it difficult to draw conclusions about the isolated impact of the intervention.

4. OCENA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI W ZAKRESIE BEZPOŚREDNIEGO WPŁYWU NA ZDROWIE UŻYTKOWNIKÓW

4. ASSESSMENT OF INTERVENTIONS IN TERMS OF DIRECT IMPACT ON USERS' HEALTH

4.1 PROBLEM ZDROWOTNY

4.1 HEALTH PROBLEM

Palenie tytoniu związane jest z rozwojem chorób nowotworowych, szeregu chorób układu oddechowego (m.in. POChP) oraz układu krążenia (w szczególności choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgu).

Tobacco smoking is associated with the development of cancer, a number of diseases of the respiratory system (including COPD) and the cardiovascular system (in particular ischemic heart disease, heart attack and stroke).

Brak jest wyników badań klinicznych odnoszących się bezpośrednio do wpływu nowych technologii na zapadalność na choroby nowotworowe oraz na śmiertelność (ang. mortality). Związane jest to z faktem podejmowania użytkowania nowych technologii w przeważającej mierze przez ludzi młodych o niskim poziomie ryzyka podstawowego, ograniczonym do kilku lat dostępnym okres obserwacji oraz dynamiką rozwoju chorób związanych z dymem papierosowym zwykle wyrażaną w dziesiątkach lat od początku użytkowania [3].

There are no results of clinical trials directly relating to the impact of new technologies on the incidence of cancer and mortality. This is due to the fact that new technologies are used mainly by young people with a low level of basic risk, limited observation period to a few years and the dynamics of development of diseases related to cigarette smoke, usually expressed in decades from the beginning of use [3].

Palenie tytoniu związane jest z rozwojem szeregu chorób układu oddechowego w szczególności przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), obejmującą komponentę zapalną przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz uszkodzenie struktury pęcherzyków płucnych.

Tobacco smoking is associated with the development of a number of respiratory diseases, in particular chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which includes the inflammatory component of chronic bronchitis and damage to the structure of the pulmonary alveoli.

Ocena wpływu interwencji na czynność układu oddechowego może być dokonywana z wykorzystaniem:

The impact of an intervention on respiratory function can be evaluated through:

- istotnych klinicznie punktów końcowych np. częstość zaostrzeń POChP, częstość występowania chorób układu oddechowego,
- postrzeganych przez pacjenta symptomów dysfunkcji układu oddechowego np. kaszel, świszczenie, duszność,

- clinically important endpoints, e.g. frequency of COPD exacerbations, incidence of respiratory diseases,
- symptoms of respiratory dysfunction perceived by the patient, e.g. cough, wheezing, shortness of breath,

- mierników funkcji układu oddechowego, w szczególności FEV1 (nasilona pierwszo-sekundowa objętość wydechu, ang. forced expiratory volume in 1st second).
- measures of respiratory function, in particular FEV1 (forced expiratory volume in 1 second).

Palenie tytoniu (CC) związane jest z rozwojem szeregu chorób układu krążenia w szczególności choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, udaru mózgu.

Ocena wpływu interwencji na czynność układu krążenia może być dokonywana z wykorzystaniem:

- istotnych klinicznie punktów końcowych np. częstość występowania chorób układu krążenia,
- mierników funkcji układu krążenia np. SBP (ciśnienie skurczowe, ang. systolic blood pressure), DBP (ciśnienie rozkurczowe, ang. diastolic blood pressure), PWV (prędkość fali tętna, ang. pulse wave velocity), HR (częstotliwość tętna, ang. heart rate).

Tobacco smoking (CC) is associated with the development of a number of cardiovascular diseases, in particular ischemic heart disease, heart attack and stroke.

The impact of an intervention on cardiovascular function may be assessed with:

- clinically important endpoints, e.g. incidence of cardiovascular diseases,
- measures of circulatory system functions, e.g. SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure), PWV (pulse wave velocity), HR (heart rate).

Ocena wpływu interwencji na zdrowie może być dokonywana z wykorzystaniem wskaźników:

- **stresu oksydacyjnego** - 8-epi-PGF2 α , MDA (malondialdehyde), białka karbonylowane (ang. protein carbonyls)
- **metabolizmu lipidów** - HDL-cholesterol
- **dysfunkcji śródbłonna naczyńowego** - s-ICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule)
- **stanu zapalnego** - WBCC (liczba białych krwinek, ang. white blood cell count)

The impact of interventions on health may be assessed using indicators:

- **oxidative stress** - 8-epi-PGF2 α , MDA (malondialdehyde), protein carbonyls
- **lipid metabolism** - HDL-cholesterol
- **vascular endothelial dysfunction** - s-ICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule)
- **inflammation** - WBCC (white blood cell count)

4.2 DOWODY NAUKOWE

W oparciu o protokół badania, przeprowadzono przegląd systematyczny (PS) identyfikujący publikacje raportujące wyniki badań oceniających wpływ

4.2 BODY OF EVIDENCE

Based on a study protocol a systematic literature review (SLR) was conducted aiming at identification of studies assessing the impact of selected nicotine

wybranych technologii dostarczania nikotyny: EC, HNB (z uwzględnieniem linii produktowych IQOS™ i GLO™) oraz CC.

W ramach PS zidentyfikowano 38 publikacji, raportujących wyniki 36 badań klinicznych.

- Spośród 24 badań eksperymentalnych 10 spełniało kryteria RCT i ocenia wpływ interwencji w krótkim okresie obserwacji 1 miesiąc – 12 miesięcy [64, 66, 68, 73, 75, 86, 90, 98-102].
- 14 badań ocenia wpływ pojedynczego zastosowania interwencji, 11 o konstrukcji cross-over i 3 w grupach równoległych [101-114].
- Włączono do analizy 9 badań obserwacyjnych (8 przekrojowych, 1 longitudinalne) [83, 115-124].
- Jedno badanie kliniczne analizuje wpływ produktu GLO™, większość materiału dowodowego dotyczyła wpływu technologii EC.

delivery technologies: EC, HNB (including the IQOS™ and GLO™ product lines) and CC on health.

The SLR found 38 publications reporting the results of 36 clinical trials.

- Of the 24 experimental studies, 10 met the criteria for an RCT and assessed the impact of the intervention over a short observation period of 1 month - 12 months [64, 66, 68, 73, 75, 86, 90, 98-102].
- 14 studies assessed the impact of a single use of the intervention, 11 in a cross-over design and 3 in parallel groups [101-114].
- 9 observational studies were included in the analysis (8 cross-sectional, 1 longitudinal) [83, 115-124].
- One clinical trial examines the effects of GLO™, most of the evidence focused on the effects of EC technology.

4.3 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE W ZAKRESIE WPŁYWU NA FUNKCJONOWANIE UKŁADU ODDECHOWEGO

Wyniki badań w zakresie wpływu technologii na wartość parametru nasilonej pierwszo-sekundowej objętości wydechowej (FEV1)

Wartość średniej FEV1 w ramieniu CC analizowanych badań ulega obniżeniu w okresie obserwacji. Wartość w ramieniu abstynencji (SA) pozostaje stabilna w okresie obserwacji. Zmiana średniej w grupach EC oraz THP jest zbliżona do ramienia abstynencji.

Metaanaliza wyników 6 RCT z 90-dniowego okresu obserwacji wskazuje, że przejście z CC na opcjonalne technologie dostarczania nikotyny wiąże się ze statystycznie istotnie wyższą wartością FEV1% w porównaniu z kontynuacją CC.

Wyniki pojedynczych RCT dla technologii IQOS™ i GLO™ w 180 dniu obserwacji wskazują, że ich zastosowanie związane jest z IS różnicą na korzyść interwencji w zakresie zmiany FEV1%.

4.3 DETAILED RESULTS - IMPACT ON THE FUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM

Results regarding the impact of technology on the FEV1 value

The mean FEV1 value in the CC arm of the analysed studies decreased during the observation period. The value in the abstinence arm (SA) remained stable during the observation period. The mean change in the EC and THP groups is similar to the abstinence arm.

A meta-analysis of the results of 6 RCTs over a 90-day observation period indicates that switching from CC to optional nicotine delivery technologies is associated with a statistically significant higher FEV1% value in comparison to CC continuation.

The results of single RCTs comparing switching from CC to IQOS™ or GLO™ indicate that on day 180 of observation their use is associated with a statistically significant difference in favor of intervention in terms of FEV1%.

Meta-analiza wyników 3 RCT w okresie obserwacji 180 dni wskazuje, że przejście na opcjonalne technologie dostarczania nikotyny (HNB, EC) z CC, związane jest z IS różnicą na korzyść interwencji w zakresie zmiany FEV1%.

Wynik pojedynczego RCT dla technologii GLO™ w 360 dniu obserwacji wskazuje, że zastosowanie GLO™ zamiast CC związane jest z IS różnicą na korzyść GLO™ w zakresie zmiany FEV1%.

Użytkownicy HNB (NTV) od co najmniej 3 miesięcy mieli IS większą natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV1%) w porównaniu do grupy palącej papierosy konwencjonalne ¹ [83].

W populacji osób z ponad 20-letnią historią palenia CC, wyłączni użytkownicy HNB (NTV) (>3 miesiące) mieli poziom FEV1% oraz wskaźnika FEV1/FVC IS wyższy niż osoby kontynuujące palenie CC ² [83].

A meta-analysis of the results of 3 RCTs over a 180-day observation period indicates that switching to optional nicotine delivery technologies (HNB, EC) with CC is associated with a statistically significant difference in favor of intervention in terms of FEV1%.

The result of a single RCT for GLO™ at 360 day of observation indicates that the use of GLO™ instead of CC is associated with a statistically significant difference in favor of intervention in terms of FEV1%.

HNB (NTV) users for at least 3 months had higher forced expiratory volume in first second (FEV1%) compared to the group smoking conventional cigarettes [83].

In a population of people with more than 20 years of CC smoking history, exclusive HNB (NTV) users (>3 months) had FEV1% and FEV1/FVC IS ratio levels higher than those who continued CC smoking [83].

Wyniki badań populacyjnych w zakresie związku interwencji z występowaniem chorób i objawów ze strony układu oddechowego.

UWAGA

Ze względu na konstrukcję badania – badanie przekrojowe (cross-sectional) możliwości wyciągania wniosków przyczynowo-skutkowych są ograniczone. Możliwe jest wystąpienie błędu wynikające z braku reprezentatywności próby.

Results of cross-sectional studies regarding the relationship between interventions and the occurrence of respiratory diseases and symptoms.

CAUTION

Due to the structure of the study - a cross-sectional study - the possibilities of drawing cause-and-effect conclusions are limited. An error may occur due to the lack of representativeness of the sample

In cross-sectional studies of the US and Swedish populations, CC users have a significantly higher **incidence of respiratory symptoms** (OR from 2.09 to 3.30) compared to non-smokers [120]. The increased frequency concerns people who

¹ Badanie przekrojowe, Populacja: Japonia, 2019, uczestnicy badania: 459 osób w wieku 21-65 lat 83. Sakaguchi, C., et al., *Differences in Levels of Biomarkers of Potential Harm Among Users of a Heat-Not-Burn Tobacco Product, Cigarette Smokers, and Never-Smokers in Japan: A Post-Marketing Observational Study*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **23**(7): p. 1143-1152.

² Badanie przekrojowe, Populacja: Japonia, 2019, subpopulacja: 168 osób z ponad 20-letnią historią palenia CC (obecni oraz byli palacze) 83. Ibid.

W badaniach przekrojowych populacji USA³ oraz Szwecji⁴ osoby stosujące CC mają istotnie wyższą częstość występowania **objawów ze strony układu oddechowego** (OR od 2,09 do 3,30) w porównaniu z osobami niepalącymi [120]. Podwyższona częstość dotyczy osób palących CC, byłych palaczy oraz użytkowników dwóch technologii jednocześnie (DUAL=CC+EC) [119].

Osoby stosujące CC mają IS wyższe ryzyko rozwinięcia **chorób układu oddechowego** w porównaniu do populacji niepalącej (OR=2,56; p<0,001), w tym w zakresie dla POChP (OR=5,79; p=0,008)⁵ [121].

Przejście z palenia CC na EC wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju chorób układu oddechowego (OR=0,58) w stosunku do osób kontynuujących palenie CC⁵ [121].

Wyniki badań populacyjnych w zakresie wpływu EC na występowanie chorób i objawów ze strony układu oddechowego nie są spójne w zakresie IS wyników, pokazując:

- w badaniu w Szwecji u osób stosujących EC (CCA - combustible cigarettes abstinence) częstość wystąpienia jakiegokolwiek symptomu układu oddechowego nie różniła się IS od częstości w populacji osób niepalących⁴ [119],
- wyniki badania w USA wskazują, że u użytkowników EC ryzyko wystąpienia świszczącego oddechu i powiązanych objawów ze strony układu oddechowego było zwiększone w porównaniu z osobami niepalącymi (OR od 1,37 do 1,78)³ [120],

smoke CC, former smokers and users of two technologies at the same time (DUAL=CC+EC) [119].

People using CC have a higher risk of developing **respiratory diseases** compared to the non-smoking population (OR=2.56; p<0.001), including COPD (OR=5.79; p=0.008) [121].

Switching from smoking CC to EC is associated with a reduced risk of developing respiratory diseases (OR = 0.58) compared to people who continue smoking CC [121].

The results of population studies regarding the impact of EC on the occurrence of respiratory diseases and symptoms are not consistent in terms of statistically significant results, showing:

- in a study in Sweden in people using EC (CCA - combustible cigarettes abstinence), the incidence of any respiratory symptom did not differ statistically significant from the incidence in the population of non-smokers [119],
- the results of a study in the USA indicate that EC users had an increased risk of wheezing and related respiratory symptoms compared to non-smokers (OR from 1.37 to 1.78) [120],
- the results of a study in the USA indicate that EC use is an independent risk factor for respiratory diseases (OR=1.29; p=0.026) compared to non-smokers. There was no statistically significant increased risk of developing COPD [121].

³ Badanie przekrojowe, Populacja USA, 2014-2015, PATH Fala 2 (Population Assessment of Tobacco and Health). Liczba respondentów 28 362 dorosłych.120. Li, D., et al., *Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2*. Tob Control, 2020. **29**(2): p. 140-147.

⁴ Badanie przekrojowe, Populacja: Szwecja, 2016, OLIN (Obstructive Lung Disease in Northern Sweden) oraz WSAS (West Sweden Asthma Study), Liczba respondentów: 30 272 dorosłych.119. Hedman, L., et al., *Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms*. JAMA Netw Open, 2018. **1**(3): p. e180789.

⁵ Badanie przekrojowe; longitudinalne: Populacja USA, 2013-2016, PATH Fala 1-3 (Population Assessment of Tobacco and Health), Liczba respondentów 19 475 dorosłych. 121. Bhatta, D.N. and S.A. Glantz, *Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis*. Am J Prev Med, 2020. **58**(2): p. 182-190.

- wyniki badania w USA wskazują, że używanie EC jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu oddechowego (OR=1,29; p=0,026) w stosunku do osób niepalących. Nie wykazano IS zwiększonego ryzyka dla rozwoju POChP⁵ [121].

4.3 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE W ZAKRESIE WPŁYWU NA FUNKCJONOWANIE UKŁADU KRAŻENIA

Wyniki badań populacyjnych w zakresie wpływu technologii na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego.

UWAGA

Ze względu na konstrukcję badania – badanie przekrojowe (cross-sectional) możliwości wyciągania wniosków przyczynowo-skutkowych są ograniczone. Możliwe wystąpienie błędów wynikające z braku reprezentatywności próby.

4.3 DETAILED RESULTS – IMPACT ON THE FUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Results of cross-sectional studies on the impact of technology on the occurrence of cardiovascular diseases.

CAUTION

Due to the design of the study - a cross-sectional study - drawing cause-and-effect conclusions is limited. Possible error resulting from sample selection (non-representative sample).

Zawał serca

- Osoby palące CC mają IS wyższą częstość występowania zawału serca w porównaniu do osób niepalących. Wyniki są spójne dla dwóch badań na podstawie danych z NHIS odpowiednio (OR=2,72 [CI: 2,29; 3,24])⁶ oraz (OR=3,13 [CI: 2,63; 3,73])⁷ [116, 117].
- Osoby stosujące EC mają wyższą częstość występowania zawału serca w porównaniu do osób niepalących, jednak badania nie są spójne pod względem IS wyniku. W analizie opartej o dane z lat 2014, 2016⁶ szansa wystąpienia zawału serca wynosi OR=1,79 [CI: 1,20; 2,66] w

Myocardial infarction

- CC smokers have a higher incidence of heart attack compared to non-smokers. The results are consistent for the two studies based on NHIS data, respectively (OR=2.72 [CI: 2.29, 3.24]) and (OR=3.13 [CI: 2.63, 3.73]) [116, 117].
- EC users have a higher incidence of heart attack compared to non-smokers, but studies are not consistent in terms of IS outcome. In the analysis based on data from 2014 and 2016, the chance of having a heart attack is OR=1.79 [CI: 1.20; 2.66] compared to non-smokers. However, in

⁶ Badanie przekrojowe, Populacja: USA, 2014, 2016, The National Health Interview Surveys, NHIS, Respondenci: 66 900 osób ≥18 lat. 116. Alzahrani, T., et al., *Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction*. Ibid.2018. **55**(4): p. 455-461.

⁷ Badanie przekrojowe, Populacja: USA, 2016, 2017, The National Health Interview Surveys (NHIS), Respondenci: 59 770 osób ≥18 lat. 117. Farsalinos, K.E., et al., *Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys*. Ther Adv Chronic Dis, 2019. **10**: p. 2040622319877741.

porównaniu do osób niepalących. Natomiast w analizie opartej o dane z lat 2016, 2017⁷ wynik nie był IS (OR=1,35 [CI: 0,80; 2,27]) [116, 117].

the analysis based on data from 2016 and 2017, the result was not statistically significant (OR = 1.35 [CI: 0.80; 2.27]) [116, 117].

Choroba niedokrwienna serca

- Osoby palące CC mają IS wyższą częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (OR=1,73 [CI: 1,46; 2,05]) w porównaniu do osób niepalących⁷ [117].
- Osoby stosujące EC nie mają IS wyższej częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (OR=1,31 [CI: 0,79; 2,17]) do osób niepalących⁷ [117].

Ischemic heart disease

- CC smokers have a higher incidence of coronary heart disease (OR=1.73 [CI: 1.46, 2.05]) compared to non-smokers [117].
- EC users do not have a higher incidence of coronary heart disease (OR=1.31 [CI: 0.79, 2.17]) than non-smokers [117].

Występowanie udaru

- Osoby palące CC mają IS wyższą częstość występowania udaru (OR=2,54 [CI: 1,16; 5,56]) w porównaniu do osób niepalących⁸ [118].
- Osoby stosujące EC mają porównywalną częstość występowania udaru (OR=0,69 [CI: 0,34; 1,42]) do osób niepalących⁸ [118].
- Osoby stosujące EC mają IS niższą częstość występowania udaru (OR= 0,43 [CI: 0,20; 0,93]) w porównaniu do palących CC⁸ [118].

Incidence of stroke

- CC smokers have an statistically significant higher incidence of stroke (OR=2.54 [CI: 1.16, 5.56]) compared to non-smokers [118].
- EC users have a comparable incidence of stroke (OR=0.69 [CI: 0.34, 1.42]) to non-smokers [118].
- EC users have a lower incidence of stroke (OR= 0.43 [CI: 0.20, 0.93]) compared to CC users [118].

Wyniki badań populacyjnych w zakresie wpływu technologii na parametry funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego.

Wskaźnik wzmocnienia tętna (Aix)

Results of population studies on the impact of technologies on the parameters of cardiovascular functioning.

Augmentation index (Aix)

- CC smoking compared to abstinence is associated with an increased value of the Augmentation Index (Aix) (p= 0.003) [115].

⁸ Badanie przekrojowe, Populacja: USA, 2016, 2017, Behavior Risk Factor Surveillance System (BRFSS), Respondenci: 161 529 osób 18-44 lat. 118. Parekh, T., S. Pemmasani, and R. Desai, *Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults*. *Am J Prev Med*, 2020. **58**(3): p. 446-452.

- Palenie CC w porównaniu do abstynencji od wyrobów tytoniowych i nikotynowych wiąże się z IS podwyższoną wartością wskaźnika wzmocnienia (Aix) ($p=0,003$) [115].
- Stosowanie EC (DUAL) oraz CC nie wiąże się z IS różnicą w zakresie wpływu na wartość wskaźnika wzmocnienia (Aix) [115].
- The use of EC (DUAL) and CC is not associated with statistically significant difference in terms of the effect on the value of the augmentation index (Aix) [115].

4.3 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE W ZAKRESIE WPŁYWU NA MIERNIKI STANU ZDROWIA

Wskaźniki stresu oksydacyjnego

W ramach odnalezionych badań klinicznych oceniano wpływ interwencji na zmianę stężenia 8-epi-PGF2, Malondialdehydu (MDA) oraz białek karbonylowanych (ang. *protein carbonyls*, PC).

Włączone badania kliniczne są spójne w zakresie obserwowanego obniżenia stężenia biomarkerów stresu oksydacyjnego po wdrożeniu przez palaczy CC opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC, HNB).

Przejęcie na stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC/HNB) wiąże się z obniżeniem poziomu biomarkera **8-epi-PGF2** w porównaniu do kontynuacji palenia CC w 90 dniu stosowania technologii (ROM = 0,94 (0,89; 0,98)), zmiana utrzymuje się w całym okresie obserwacji (180, 360 dni). Zmiana stężenia wskaźnika w ramieniu (EC/HNB) była nieistotnie różna od zmiany w ramieniu abstynencji.

W okresie obserwacji 1 miesiąca w ramieniu EC i HNB zaobserwowano odpowiednio redukcję poziomu **malondialdehydu (MDA)** o odpowiednio 9,8 i 17,2%. W badaniu RCT średnia różnica zmiany poziomu **MDA** w 4 miesiącu obserwacji w ramieniu EC w porównaniu do CC wyniosła 26,4% ($p=0,035$).

W okresie obserwacji 1 miesiąca w zaobserwowano redukcję poziomu **białek karbonylowanych (PC)** w ramieniu HNB o 42,7% (MD -49,5% $p<0,05$).

Wskaźniki gospodarki lipidowej

4.3 DETAILED RESULTS ON HEALTH MEASURES IMPACT

Indicators of oxidative stress

Included clinical trials evaluated the effect of the intervention on altering the concentration of 8-epi-PGF2, Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyls (PC).

The included clinical trials are consistent in terms of the observed reduction in oxidative stress biomarkers after the implementation of optional nicotine delivery technologies (EC, HNB) by CC smokers.

Switching to EC/HNB instead of CC continuation is associated with a reduction of **the 8-epi-PGF2** on day 90 - ROM = 0.94 (0.89, 0.98)). The change was maintained throughout the follow-up period (day 180 and 360). The change in the EC/HNB arm does not significantly differ from the change in the abstinence arm.

During the 1-month follow-up, reductions in **malondialdehyde (MDA)** levels of 9.8% and 17.2%, respectively, were observed in the EC and HNB arms. In RCT, the mean difference in **MDA** change in month 4 in the EC arm as compared to CC equaled 26.4% ($p=0.035$).

During the 1-month follow-up period, a 42.7% reduction of **protein carbonyls (PC)** was observed in the HNB arm (MD -49.5% $p<0.05$).

Lipid metabolism

Przejęcie na stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC/HNB) wiąże się z podwyższeniem poziomu cholesterolu HDL w porównaniu do kontynuacji palenia CC w 90 i 180 dniu stosowania technologii - ROM 1,07 (1,03; 1,10). Zmiana stężenia wskaźnika w ramieniu (EC/HNB) była nieistotnie różna od zmiany w ramieniu abstynencji.

Jedynie badanie raportujące zmianę dla wdrożenia technologii HNB w 360 dniu obserwacji nie wykazało IS różnicy względem CC – na uwagę zasługuje istotny wzrost HDL zaobserwowany w ramieniu CC.

Switching to EC/HNB instead of CC continuation is associated with an increase in HDL cholesterol levels on day 90 and 180 of using the technology - ROM 1.07 (1.03, 1.10). The change observed in the EC/HNB arm is not significantly different from the change in the abstinence arm.

The only study reporting a change for the implementation of HNB technology on day 360 showed no statistically significant difference versus CC – noteworthy is the significant increase in HDL observed in the CC arm, which can't be reasonably explained.

Wskaźniki dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych

Wdrożenie EC/HNB zamiast CC wiązało się z postępującym w czasie spadkiem biomarkera s-ICAM-1 – ROM 0,93 (0,87; 0,99) i 0,87 (0,78; 0,97) odpowiednio w okresie obserwacji 90 i 180 dni. Brak IS różnic między ramieniem EC/HNB i abstynencją w 90 dniu obserwacji.

Jedno badanie raportujące wpływ wdrożenia HNB w 360 dniu obserwacji wskazuje na 15% (5%;24) redukcję s-ICAM-1.

Vascular endothelial dysfunction

Switching to EC/HNB instead of CC continuation is associated with a progressive decrease of the s-ICAM-1: ROM 0.93 (0.87, 0.99) and 0.87 (0.78, 0.97) on day 90 and 180 of the follow-up, respectively. No statistically significant differences were observed between the EC/HNB arm and abstinence on day 90 of follow-up.

The only study reporting the impact of implementing HNB on the 360th day of follow-up, indicates 15% (5%; 24%) reduction of s-ICAM-1.

Wskaźnik aktywacji płytek krwi

Przejęcie na stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC/HNB) wiąże się z obniżeniem poziomu wskaźnika 11-DTX-B2 w porównaniu do kontynuacji palenia CC w 30 dniu stosowania technologii, zmiana utrzymuje się w całym okresie obserwacji (90, 180, 360 dni).

Platelet Activation Rate

Switching to EC/HNB instead of CC continuation is associated with a reduction of 11-DTX-B2 on day 30. The change is maintained throughout the follow-up period (90, 180, 360 days).

BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych, in Wersja 3.0*, A.O.T.M.i. Taryfikacji, Editor. 2016.
2. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)*. 2023, Cochrane.
3. in *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. 2004: Atlanta (GA).
4. Simonavicius, E., et al., *Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review*. *Tob Control*, 2019. **28**(5): p. 582-594.
5. Soleimani, F., et al., *Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: A comprehensive systematic review*. *Sci Total Environ*, 2022. **813**: p. 152667.
6. FDA, *Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke; Established List*. 2012.
7. FDA. *Harmful and Potentially Harmful Constituents” in Tobacco Products as Used in Section 904(e) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (Revised)*. 2016 [cited 2023; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/Labeling/RulesRegulationsGuidance/UCM241352.pdf>].
8. WHO, *IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazard to humans*. International Agency for Research on Cancer.
9. Burns, D.M., et al., *Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: a description of the World Health Organization TobReg proposal*. *Tob Control*, 2008. **17**(2): p. 132-41.
10. Bekki, K., et al., *Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes*. *J uoeh*, 2017. **39**(3): p. 201-207.
11. Bentley, M.C., et al., *Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening*. *Anal Bioanal Chem*, 2020. **412**(11): p. 2675-2685.
12. Cozzani, V., et al., *An experimental investigation into the operation of an electrically heated tobacco system*. *Thermochimica Acta*, 2020. **684**: p. 178475.
13. Eaton, D., et al., *Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018. **93**: p. 4-13.
14. Farsalinos, K.E., et al., *Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette*. *Addiction*, 2018. **113**(11): p. 2099-2106.
15. Forster, M., et al., *Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018. **93**: p. 14-33.
16. Li, X., et al., *Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes*. *Nicotine Tob Res*, 2019. **21**(1): p. 111-118.
17. Perezhogina, T.A., et al., *Investigation of Volatile Organic Compounds and Benzo[a]pyrene Contents in the Aerosols of Cigarettes and IQOS Tobacco Heating System Using High-Performance Gas Chromatography/Mass Spectrometry*. *BioNanoScience*, 2021. **11**(4): p. 939-945.
18. Salman, R., et al., *Free-Base and Total Nicotine, Reactive Oxygen Species, and Carbonyl Emissions From IQOS, a Heated Tobacco Product*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2018. **21**(9): p. 1285-1288.

19. Cunningham, A., et al., *The Evolving E-cigarette: Comparative Chemical Analyses of E-cigarette Vapor and Cigarette Smoke*. *Front Toxicol*, 2020. **2**: p. 586674.
20. Margham, J., et al., *Chemical Composition of Aerosol from an E-Cigarette: A Quantitative Comparison with Cigarette Smoke*. *Chem Res Toxicol*, 2016. **29**(10): p. 1662-1678.
21. Margham, J., et al., *The Chemical Complexity of e-Cigarette Aerosols Compared With the Smoke From a Tobacco Burning Cigarette*. *Front Chem*, 2021. **9**: p. 743060.
22. Pinto, M.I., et al., *Chemical characterisation of the vapour emitted by an e-cigarette using a ceramic wick-based technology*. *Sci Rep*, 2022. **12**(1): p. 16497.
23. Tayyarah, R. and G.A. Long, *Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014. **70**(3): p. 704-10.
24. Azzopardi, D., C. Liu, and J. Murphy, *Chemical characterization of tobacco-free "modern" oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums*. *Drug Chem Toxicol*, 2022. **45**(5): p. 2246-2254.
25. Back, S., et al., *Harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) in two novel nicotine pouch products in comparison with regular smokeless tobacco products and pharmaceutical nicotine replacement therapy products (NRTs)*. *BMC Chem*, 2023. **17**(1): p. 9.
26. Greenhalgh EM, S., MM and Winstanley, MH. *Tobacco in Australia. Facts & Issues*. 2023 [cited 2023 16-10-2023]; Available from: <https://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-12-tobacco-products/12-8-construction-of-cigarettes-and-cigarette-filters>.
27. Liu, B., Li, Y.-M., Wu, S.-B., Li, Y.-H., Deng, S.-S., and Xia, Z.-L., *Pyrolysis characteristic of tobacco stem studied by Py-GC/MS, TG-FTIR, and TG-MS*. *BioRes*, 2013. **8**(1): p. 220-230.
28. Edwards, S.H., et al., *Tobacco-Specific Nitrosamines in the Tobacco and Mainstream Smoke of U.S. Commercial Cigarettes*. *Chem Res Toxicol*, 2017. **30**(2): p. 540-551.
29. *PubChem: N'-Nitrosoanabasine*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14335>.
30. *PubChem: N-Nitrosoanatabine*.
31. Sinharoy, P., et al., *Environmental Aldehyde Sources and the Health Implications of Exposure*. *Adv Exp Med Biol*, 2019. **1193**: p. 35-52.
32. Tulen, C.B.M., et al., *Disruption of the Molecular Regulation of Mitochondrial Metabolism in Airway and Lung Epithelial Cells by Cigarette Smoke: Are Aldehydes the Culprit?* *Cells*, 2023. **12**(2).
33. Houghton, A.M., M. Mouded, and S.D. Shapiro, *Common origins of lung cancer and COPD*. *Nat Med*, 2008. **14**(10): p. 1023-4.
34. Feroe, A.G., R. Attanasio, and F. Scinicariello, *Acrolein metabolites, diabetes and insulin resistance*. *Environ Res*, 2016. **148**: p. 1-6.
35. Sanotra, M.R., et al., *Acrolein adducts and responding autoantibodies correlate with metabolic disturbance in Alzheimer's disease*. *Alzheimers Res Ther*, 2023. **15**(1): p. 115.
36. Moghe, A., et al., *Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease*. *Toxicol Sci*, 2015. **143**(2): p. 242-55.
37. LoPachin, R.M. and T. Gavin, *Molecular mechanisms of aldehyde toxicity: a chemical perspective*. *Chem Res Toxicol*, 2014. **27**(7): p. 1081-91.
38. Sanchez, A.B., et al., *Detection of DNA Adduct Formation in Rat Lungs by a Micro-HPLC/MS/MS Approach*. *Methods Mol Biol*, 2021. **2279**: p. 225-239.

39. Seyler, T.H. and J.T. Bernert, *Analysis of 4-aminobiphenyl in smoker's and nonsmoker's urine by tandem mass spectrometry*. Biomarkers, 2011. **16**(3): p. 212-21.
40. Bostrom, C.E., et al., *Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air*. Environ Health Perspect, 2002. **110 Suppl 3**(Suppl 3): p. 451-88.
41. Holme, J.A., et al., *Lung cancer associated with combustion particles and fine particulate matter (PM(2.5)) - The roles of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR)*. Biochem Pharmacol, 2023. **216**: p. 115801.
42. *PubChem: Benzo[a]pyrene*. [cited 2023; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2336>.
43. *PubChem: 1,3-butadiene*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7845>.
44. *PubChem: Isoprene*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6557>.
45. Watcharasi, P., et al., *Acrylonitrile induced apoptosis via oxidative stress in neuroblastoma SH-SY5Y cell*. J Appl Toxicol, 2010. **30**(7): p. 649-55.
46. Yang, B., et al., *Acute acrylonitrile exposure inhibits endogenous H(2)S biosynthesis in rat brain and liver: The role of CBS/3-MPST-H(2)S pathway in its astrocytic toxicity*. Toxicology, 2021. **451**: p. 152685.
47. Tarskikh, M.M., L.G. Klimatskaya, and S.I. Kolesnikov, *Pathogenesis of neurotoxicity of acrylates acrylonitrile and acrylamide: from cell to organism*. Bull Exp Biol Med, 2013. **155**(4): p. 451-3.
48. Nakagawa, Y., et al., *In vivo comet assay of acrylonitrile, 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate and ethanol in rats*. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2015. **786-788**: p. 104-13.
49. Hobbs, C.A., et al., *Genotoxicity of styrene-acrylonitrile trimer in brain, liver, and blood cells of weanling F344 rats*. Environ Mol Mutagen, 2012. **53**(3): p. 227-38.
50. Ghanayem, B.I., et al., *Acrylonitrile is a multisite carcinogen in male and female B6C3F1 mice*. Toxicol Sci, 2002. **68**(1): p. 59-68.
51. Yoon, J.H., W.S. Kwak, and Y.S. Ahn, *A brief review of relationship between occupational benzene exposure and hematopoietic cancer*. Ann Occup Environ Med, 2018. **30**: p. 33.
52. Guo, H., S. Ahn, and L. Zhang, *Benzene-associated immunosuppression and chronic inflammation in humans: a systematic review*. Occup Environ Med, 2020.
53. Adefegha, S.A., B.M. Okeke, and G. Oboh, *Antioxidant properties of eugenol, butylated hydroxyanisole, and butylated hydroxyl toluene with key biomolecules relevant to Alzheimer's diseases-In vitro*. J Food Biochem, 2021. **45**(3): p. e13276.
54. Yokota, Y., et al., *o-Toluidine metabolism and effects in the urinary bladder of humanized-liver mice*. Toxicology, 2023. **488**: p. 153483.
55. *PubChem: Carbon monoxide*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/281>.
56. LaDou J, H.R., *Current Occupational & Environmental Medicine*. Vol. 5th Ed. 2014, New York.
57. Yamamoto, T., et al., *Effect of Heating Temperature on Ammonia Emission in the Mainstream Aerosols from Heated Tobacco Products*. Toxics, 2022. **10**(10).
58. Rao, C.V., et al., *Biological effects and epidemiological consequences of arsenic exposure, and reagents that can ameliorate arsenic damage in vivo*. Oncotarget, 2017. **8**(34): p. 57605-57621.
59. Luch, N.M.T.S.S.M.N.D.P.L.A., *Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches*. Tobacco Control, 2022.

60. Chang, C.M., et al., *Biomarkers of Tobacco Exposure: Summary of an FDA-Sponsored Public Workshop*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. **26**(3): p. 291-302.
61. Li, Z., et al., *Concentration and profile of 22 urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in the US population*. *Environ Res*, 2008. **107**(3): p. 320-31.
62. Alwis, K.U., et al., *Measuring urinary N-acetyl-S-(4-hydroxy-2-methyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3) as a potential biomarker of isoprene exposure*. *Anal Chim Acta*, 2016. **941**: p. 61-66.
63. Bosilkovska, M., et al., *Exposure to harmful and potentially harmful constituents decreased in smokers switching to Carbon-Heated Tobacco Product*. *Toxicol Lett*, 2020. **330**: p. 30-40.
64. Cravo, A.S., et al., *A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016. **81 Suppl 1**: p. S1-s14.
65. Gale, N., et al., *Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to the glo Tobacco Heating Product: A Randomized, Controlled Ambulatory Study*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **23**(3): p. 584-591.
66. Gale, N., et al., *Changes in biomarkers after 180 days of tobacco heating product use: a randomised trial*. *Intern Emerg Med*, 2021. **16**(8): p. 2201-2212.
67. Gale, N., et al., *Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy Japanese Subjects*. *Nicotine Tob Res*, 2019. **21**(9): p. 1220-1227.
68. Gale, N., et al., *Changes in biomarkers of exposure and biomarkers of potential harm after 360 days in smokers who either continue to smoke, switch to a tobacco heating product or quit smoking*. *Intern Emerg Med*, 2022. **17**(7): p. 2017-2030.
69. Haziza, C., et al., *Reduction in Exposure to Selected Harmful and Potentially Harmful Constituents Approaching Those Observed Upon Smoking Abstinence in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 1)*. *Nicotine Tob Res*, 2020. **22**(4): p. 539-548.
70. Haziza, C., et al., *Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016. **81**: p. 489-499.
71. Haziza, C., et al., *Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016. **81 Suppl 2**: p. S139-s150.
72. Haziza, C., et al., *Biomarker of exposure level data set in smokers switching from conventional cigarettes to Tobacco Heating System 2.2, continuing smoking or abstaining from smoking for 5 days*. *Data Brief*, 2017. **10**: p. 283-293.
73. Lüdicke, F., et al., *Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product on Biologically Relevant Biomarkers to Assess a Candidate Modified Risk Tobacco Product: A Randomized Trial*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019. **28**(11): p. 1934-1943.
74. Lüdicke, F., et al., *Reduced Exposure to Harmful and Potentially Harmful Smoke Constituents With the Tobacco Heating System 2.1*. *Nicotine Tob Res*, 2017. **19**(2): p. 168-175.
75. Lüdicke, F., et al., *Evaluation of Biomarkers of Exposure in Smokers Switching to a Carbon-Heated Tobacco Product: A Controlled, Randomized, Open-Label 5-Day Exposure Study*. *Nicotine Tob Res*, 2016. **18**(7): p. 1606-13.

76. Lüdicke, F., et al., *Effects of Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1)*. *Nicotine Tob Res*, 2018. **20**(2): p. 161-172.
77. McEwan, M., et al., *A randomized controlled study in healthy participants to explore the exposure continuum when smokers switch to a tobacco heating product or an E-cigarette relative to cessation*. *Toxicol Rep*, 2021. **8**: p. 994-1001.
78. Ogden, M.W., et al., *Switching from usual brand cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 2. Biomarkers of exposure*. *Biomarkers*, 2015. **20**(6-7): p. 391-403.
79. Scherer, G., et al., *Assessment of the Exposure to Aromatic Amines in Users of Various Tobacco/Nicotine Products*. *ACS Omega*, 2022. **7**(45): p. 41775-41782.
80. Tran, C.T., et al., *Reduced levels of biomarkers of exposure in smokers switching to the Carbon-Heated Tobacco Product 1.0: a controlled, randomized, open-label 5-day exposure trial*. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 19227.
81. Yuki, D., et al., *Assessment of the exposure to selected smoke constituents in adult smokers using in-market heated tobacco products: a randomized, controlled study*. *Sci Rep*, 2022. **12**(1): p. 18167.
82. Rudasingwa, G., et al., *Comparison of Nicotine Dependence and Biomarker Levels among Traditional Cigarette, Heat-Not-Burn Cigarette, and Liquid E-Cigarette Users: Results from the Think Study*. *Int J Environ Res Public Health*, 2021. **18**(9).
83. Sakaguchi, C., et al., *Differences in Levels of Biomarkers of Potential Harm Among Users of a Heat-Not-Burn Tobacco Product, Cigarette Smokers, and Never-Smokers in Japan: A Post-Marketing Observational Study*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **23**(7): p. 1143-1152.
84. Scherer, G., et al., *Assessment of the Exposure to Tobacco-Specific Nitrosamines and Minor Tobacco Alkaloids in Users of Various Tobacco/Nicotine Products*. *Chem Res Toxicol*, 2022. **35**(4): p. 684-693.
85. Cohen, G., et al., *Changes in Biomarkers of Cigarette Smoke Exposure After 6 Days of Switching Exclusively or Partially to Use of the JUUL System with Two Nicotine Concentrations: A Randomized Controlled Confinement Study in Adult Smokers*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **23**(12): p. 2153-2161.
86. Edmiston, J.S., et al., *Biomarkers of Exposure and Biomarkers of Potential Harm in Adult Smokers Who Switch to e-Vapor Products Relative to Cigarette Smoking in a 24-week, Randomized, Clinical Trial*. *Nicotine Tob Res*, 2022. **24**(7): p. 1047-1054.
87. Goniewicz, M.L., et al., *Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes*. *JAMA Netw Open*, 2018. **1**(8): p. e185937.
88. Jay, J., et al., *Five-Day Changes in Biomarkers of Exposure Among Adult Smokers After Completely Switching From Combustible Cigarettes to a Nicotine-Salt Pod System*. *Nicotine Tob Res*, 2020. **22**(8): p. 1285-1293.
89. Morris, P., et al., *Reductions in biomarkers of exposure to selected harmful and potentially harmful constituents following exclusive and partial switching from combustible cigarettes to myblu™ electronic nicotine delivery systems (ENDS)*. *Intern Emerg Med*, 2022. **17**(2): p. 397-410.
90. Pulvers, K., et al., *Effect of Pod e-Cigarettes vs Cigarettes on Carcinogen Exposure Among African American and Latinx Smokers: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Netw Open*, 2020. **3**(11): p. e2026324.
91. Andersen, A., et al., *DNA methylation differentiates smoking from vaping and non-combustible tobacco use*. *Epigenetics*, 2022. **17**(2): p. 178-190.

92. Keith, R.J., et al., *Characterization of Volatile Organic Compound Metabolites in Cigarette Smokers, Electronic Nicotine Device Users, Dual Users, and Nonusers of Tobacco*. *Nicotine Tob Res*, 2020. **22**(2): p. 264-272.
93. Shahab, L., et al., *Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study*. *Ann Intern Med*, 2017. **166**(6): p. 390-400.
94. St Helen, G., et al., *Comparison of Systemic Exposure to Toxic and/or Carcinogenic Volatile Organic Compounds (VOC) during Vaping, Smoking, and Abstinence*. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2020. **13**(2): p. 153-162.
95. Hatsukami, D.K., et al., *A Randomized Clinical Trial Examining the Effects of Instructions for Electronic Cigarette Use on Smoking-Related Behaviors and Biomarkers of Exposure*. *Nicotine Tob Res*, 2020. **22**(9): p. 1524-1532.
96. Azzopardi, D., 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*, 2023. **28**(1): p. 118-129.
97. Rensch, J., et al., *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. **63**(10): p. 1108-1118.
98. Lüdicke, F., et al., *Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 2)*. *Nicotine Tob Res*, 2018. **20**(2): p. 173-182.
99. Haziza, C., et al., *Favorable Changes in Biomarkers of Potential Harm to Reduce the Adverse Health Effects of Smoking in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 2)*. *Nicotine Tob Res*, 2020. **22**(4): p. 549-559.
100. Ikonomidis, I., et al., *Effects of electronic cigarette on platelet and vascular function after four months of use*. *Food Chem Toxicol*, 2020. **141**: p. 111389.
101. Ikonomidis, I., et al., *Differential effects of heat-not-burn and conventional cigarettes on coronary flow, myocardial and vascular function*. *Sci Rep*, 2021. **11**(1): p. 11808.
102. Ikonomidis, I., et al., *Electronic Cigarette Smoking Increases Arterial Stiffness and Oxidative Stress to a Lesser Extent Than a Single Conventional Cigarette: An Acute and Chronic Study*. *Circulation*, 2018. **137**(3): p. 303-306.
103. Biondi-Zoccai, G., et al., *Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial*. *J Am Heart Assoc*, 2019. **8**(6): p. e010455.
104. Belkin, S., et al., *Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Cigarettes on Inflammation and Endothelial Dysfunction*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(11).
105. Franzen, K.F., et al., *The impact of heated tobacco products on arterial stiffness*. *Vasc Med*, 2020. **25**(6): p. 572-574.
106. Ioakeimidis, N., et al., *Acute effect of heat-not-burn versus standard cigarette smoking on arterial stiffness and wave reflections in young smokers*. *Eur J Prev Cardiol*, 2021. **28**(11): p. e9-e11.
107. Franzen, K.F., et al., *E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study*. *Vasc Med*, 2018. **23**(5): p. 419-425.

108. Kerr, D.M.I., et al., *Acute effects of electronic and tobacco cigarettes on vascular and respiratory function in healthy volunteers: a cross-over study.* J Hypertens, 2019. **37**(1): p. 154-166.
109. Yan, X.S. and C. D'Ruiz, *Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes.* Regul Toxicol Pharmacol, 2015. **71**(1): p. 24-34.
110. Goldenson, N.I., et al., *Abuse liability assessment of the JUUL system in two nicotine concentrations compared to combustible cigarette, nicotine gum and comparator electronic nicotine delivery system.* Drug Alcohol Depend, 2020. **217**: p. 108441.
111. Farsalinos, K.E., et al., *Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes.* BMC Cardiovasc Disord, 2014. **14**: p. 78.
112. Haptonstall, K.P., et al., *Differential effects of tobacco cigarettes and electronic cigarettes on endothelial function in healthy young people.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020. **319**(3): p. H547-H556.
113. Luca Coppeta, A.P., Andrea Magrini, Stefano Perrone, *Effects of Smoking Electronic Cigarettes on Pulmonary Function and Environmental Parameters.* The Open Public Health Journal, 2018.
114. Brozek, G.M., M. Jankowski, and J.E. Zejda, *Acute respiratory responses to the use of e-cigarette: an intervention study.* Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 6844.
115. Fetterman, J.L., et al., *Alterations in Vascular Function Associated With the Use of Combustible and Electronic Cigarettes.* J Am Heart Assoc, 2020. **9**(9): p. e014570.
116. Alzahrani, T., et al., *Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction.* Am J Prev Med, 2018. **55**(4): p. 455-461.
117. Farsalinos, K.E., et al., *Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys.* Ther Adv Chronic Dis, 2019. **10**: p. 2040622319877741.
118. Parekh, T., S. Pemmasani, and R. Desai, *Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults.* Am J Prev Med, 2020. **58**(3): p. 446-452.
119. Hedman, L., et al., *Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms.* JAMA Netw Open, 2018. **1**(3): p. e180789.
120. Li, D., et al., *Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2.* Tob Control, 2020. **29**(2): p. 140-147.
121. Bhatta, D.N. and S.A. Glantz, *Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis.* Am J Prev Med, 2020. **58**(2): p. 182-190.
122. Polosa, R., et al., *Evidence for harm reduction in COPD smokers who switch to electronic cigarettes.* Respir Res, 2016. **17**(1): p. 166.
123. Polosa, R., et al., *COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up.* Ther Adv Chronic Dis, 2020. **11**: p. 2040622320961617.
124. Polosa, R., et al., *Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: a retrospective-prospective 3-year follow-up.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018. **13**: p. 2533-2542.