

**BRITISH AMERICAN TOBACCO NEDERLAND'S RESPONSE TO THE PUBLIC
CONSULTATION ISSUED BY THE MINISTRY OF HEALTH, WELLBEING AND SPORT**

ON THE

**TOBACCO AND TOBACCO PRODUCTS REGULATION ON THE PROHIBITION OF
CHARACTERISING FLAVOURINGS FOR HEATED TOBACCO PRODUCTS AND LIST OF
PROHIBITED ADDITIVES**

15 MAY 2023

CONTENTS

1.	INTRODUCTION	2
2.	THE DELEGATED DIRECTIVE IS INVALID AND SHOULD NOT BE TRANPOSED INTO DUTCH NATIONAL LAW	4
3.	THE DEFINITION AND CLASSIFICATION OF HEATED TOBACCO PRODUCTS	8
4.	HEALTH CONSEQUENCES OF IMPLEMENTING THE DELEGATED DIRECTIVE	10
5.	THE MINISTRY HAS FAILED TO COMPLY WITH ITS NOTIFICATION REQUIREMENTS UNDER THE TRIS DIRECTIVE IN RESPECT OF THE PROPOSED ADOPTION OF THE LIST OF PROHIBITED ADDITIVES	12
6.	THE DRAFT BILL GOES BEYOND THE SCOPE OF THE REGULATION OF E-CIGARETTES AND VIOLATES THE FREE MOVEMENT REQUIREMENTS OF THE TPD	13
7.	THE MINISTRY HAS FAILED TO ESTABLISH THAT ADDITIVES INCLUDED IN THE PROPOSED LIST OF PROHIBITED ADDITIVES FACILITATE INHALATION OR NICOTINE UPTAKE FOR FMC OR FOR E-CIGARETTES	14
8.	CONCLUSION.....	16

ANNEXURES

Annex 1: Report of Professor Smooke, An Assessment of the Combustion Characteristics of Glo™.

Annex 2: Report of Dr. Sally Satel MD, Analysis of the role of non-combustible products in tobacco harm reduction, 14 June 2022.

Annex 3: Report of W. Kip Viscusi, Analysis of Risk Beliefs and Usage of E-Cigarettes and other Potentially Reduced Risk Nicotine Products in Europe, 17 December 2020.

Annex 4: Report of Professor Eccles, The role of menthol and cooling compounds in electronic cigarettes in relation to inhalation and nicotine uptake, 9 May 2023.

1. INTRODUCTION

- 1.1 This submission by British American Tobacco Nederland ("**BAT Nederland**") a commercial division of British American Tobacco International (Holdings) B.V. (the "**Response**") responds to the consultation issued by the Ministry of Health, Wellbeing and Sports (the "**Ministry**") on the draft bill amending the Tobacco and Tobacco Product Regulations (the "**Regulations**") (the "**Draft Bill**").
- 1.2 BAT Nederland is a member of the British American Tobacco group of companies ("**BAT**") and is engaged in the development and commercialisation of BAT's range of new category nicotine and smoke-free tobacco products.
- 1.3 BAT is at the forefront of the development and sale of a range of nicotine and smoke-free reduced risk products¹ ("**RRPs**") that provide an alternative to smoking without burning tobacco. Tobacco harm reduction is a priority for our company. Smoking poses serious health risks and the only way to avoid these risks is not to smoke. However, many adults choose to continue to smoke, so working to develop and commercialise viable and less risky nicotine products for consumers as an alternative to smoking is a strategic priority for BAT. Through this strategy, we aim to reduce the health impact of our business for the benefit of consumers and society. BAT's growing portfolio of RRP's includes e-cigarettes, tobacco heating products (also referred to as heated tobacco products (hereafter "**HTPs**")), and oral tobacco-free nicotine pouches.
- 1.4 The Draft Bill proposes the following measures:
- 1.4.1 Implementing the EU Commission delegated directive 2022/2100/EU of 29 June 2022 (the "**Delegated Directive**")² by:
- (A) Inserting a new definition of HTPs at Article 1.1 of the Regulations; and
 - (B) Amending Article 2.5 of the Regulations to include HTPs within the existing prohibitions on marketing tobacco products with a characterising flavour or tobacco products containing flavourings in their components.
- 1.4.2 Clarifying the implementation of Article 7(6) of the EU Tobacco Products Directive ("**TPD**") by creating a list of additives that are prohibited for use in tobacco products and e-cigarettes. This includes, *inter alia*, "*an elaboration of the ban on... additives that facilitate inhalation*", which the Ministry has incorrectly extended to e-cigarettes in addition to tobacco products for smoking (see s. 7.6.d of Annex 2).
- 1.5 As explained in detail in this Response, we consider that:
- 1.5.1 the Delegated Directive is invalid under EU law and consequently should not be implemented into Dutch national law, and certainly not during the pendency of the legal challenges to the Delegated Directive that are pending in the courts (including before the CJEU). In implementing the Delegated Directive, the European Commission (the "**Commission**") has unlawfully exceeded the scope of the delegated powers conferred upon it. In particular:
- (A) By regulating a novel tobacco product, i.e., HTPs, which was never considered by the EU legislator, the Delegated Directive addresses an "essential element" within the meaning of the Article 290(1) of the Treaty on the Functioning of the European Union ("**TFEU**"), which could not have been delegated to the Commission.
 - (B) The Delegated Directive introduces a new "particular product category" under the TPD, i.e., HTPs, which goes beyond the Commission's delegated powers and infringes the general EU law principles of legal certainty and legitimate expectations.

¹ Based on the weight of evidence and assuming a complete switch from cigarette smoking. These products are not risk free and are addictive.

² Commission Delegated Directive (EU) of 29 June 2022 amending Directive 2014/40/EU of the European Parliament and of the Council as regards the withdrawal of certain exemptions in respect of heated tobacco products, C(2022) 4367 available here: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DA/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022L2100&from=EN>

- (C) The new "particular product category" introduced by the Delegated Directive is inconsistent with the system of the TPD. It is not possible for HTPs to be simultaneously a "novel tobacco product" and a "particular product category" and to comprise both "smokeless tobacco products" and "tobacco products for smoking".
 - (D) The Commission's approach to assessing the existence of a "substantial change of circumstances" is flawed and goes beyond the technical task delegated to it, in particular, because it assesses market shares on a "stick basis", as opposed to a tobacco weight basis, notwithstanding that a heated tobacco stick contains only around half the amount of tobacco than in a cigarette.
- 1.5.2 The implementation of the Delegated Directive in the Draft Bill will likely also have a negative impact on public health. In particular:
- (A) Leading public health authorities have recognised the reduced risk profile of HTPs compared to combustible tobacco products.
 - (B) The proposed flavour restrictions will negatively impact adult smokers and will likely result in unintended consequences, including adult HTP users resuming smoking or turning to the unregulated illicit market if their preferred flavours are no longer available.
 - (C) Applying rules intended for combustible tobacco products to HTPs conveys the misleading message that the risks associated with HTPs are the same as those associated with consuming combustible tobacco products. This has the effect of perpetuating the use of more hazardous combustible tobacco products and undermining their tobacco harm reduction potential.
 - (D) Ultimately, the failure to impose balanced regulation will impede HTPs from achieving their tobacco harm reduction potential.
- In light of the above, and if the Ministry of Health proceeds to transpose the Delegated Directive into Dutch law, it should wait until the last possible date to do so (i.e., 23 July 2023).
- 1.5.3 The Ministry has failed to comply with its obligations under Directive 2015/1535 on Technical Regulations, which require notification of the proposed list of prohibited additives to the Commission under the TRIS procedure.
- 1.5.4 The proposal to apply the restriction on additives for tobacco products for smoking under Article 7(6), point (d) of the TPD also to e-cigarettes violates the free movement requirements of the TPD. It is clear from the wording of Article 7(6)(d) of the TPD that the scope of the ban of additives that facilitate inhalation or nicotine uptake has been specifically limited to tobacco products for smoking. Therefore, applying article 7(6)(d) to e-cigarettes, a product category that is not for smoking, is contrary to the TPD. As such, contrary to the claim made in the explanatory memorandum, the TPD does not provide a legal basis for extending a provision only designed for tobacco products for smoking to e-cigarettes.
- 1.5.5 The Ministry has also failed to provide any evidence demonstrating that additives included in the list actually facilitate inhalation or nicotine uptake. As discussed below, expert evidence commissioned by BAT underscores that the Ministry's position that menthol and cooling compounds facilitate inhalation of cigarette smoke or e-cigarette vapour or nicotine uptake from cigarettes smoke or e-cigarette vapour by stimulation of TRPM8 receptors or other mechanisms is not supported by the relevant scientific literature.
- 1.6 This Response proceeds as follows: Section 2 explains the reasons why the Delegated Directive is invalid and why it should not be transposed into Dutch national law; Section 3 considers the definition and classification of HTPs; Section 4 discusses the health consequences of implementing the Delegated Directive; Section 5 explains how the Ministry has failed to comply with its notification requirements under Directive in respect of the

proposed adoption of the list of prohibited additives; Section 6 sets out how the Draft Bill goes beyond the scope of the regulation of e-cigarettes and violates the free movement requirements of the TPD; and Section 7 explains how the Ministry has failed to establish that additives included in the proposed list of prohibited additives facilitate inhalation or nicotine uptake for FMC or for e-cigarettes.

2. THE DELEGATED DIRECTIVE IS INVALID AND SHOULD NOT BE TRANSPOSED INTO DUTCH NATIONAL LAW

2.1 The Delegated Directive was published by the Commission in the EU Official Journal on 3 November 2022 and purports to amend and supplement the TPD by:

2.1.1 Creating a new product category that was not foreseen in the TPD and was therefore not defined thereunder, that of a "*heated tobacco product*";

2.1.2 Removing certain flavour-related exemptions for heated tobacco products ("HTPs") from requirements applied to cigarettes and roll-your-own tobacco under the Delegated Directive. These exemptions which were removed for HTPs by the Delegated Directive were nevertheless allowed to remain in place for other established product categories under Article 7(12) of the Tobacco Products Directive 2014/40/EU; and

2.1.3 Removing the possibility for Member States to exempt HTPs that are for smoking from the obligations to carry the information message and combined health warnings (Articles 9(2) and 10 TPD).

2.2 On 16 November 2022, Nicoventures and other BAT entities filed an application for annulment of the Delegated Directive before the CJEU³ On 13 December 2022, Nicoventures and other BAT entities also issued an indirect challenge of the Delegated Directive before the High Court of Ireland, seeking a referral to the CJEU.⁴ Both of these cases are ongoing.

2.3 The Delegated Directive unlawfully goes beyond the scope of the delegated powers Applicable Law

2.4 Article 290(1) TFEU provides as follows (emphasis added): "*[a] legislative act may delegate to the Commission the power to adopt non-legislative acts of general application to supplement or amend certain non-essential elements of the legislative act. The objectives, content, scope and duration of the delegation of power shall be explicitly defined in the legislative acts. The essential elements of an area shall be reserved for the legislative act and accordingly shall not be the subject of a delegation of power.*"

2.5 According to CJEU case law, an element is "essential" within the meaning of the second sentence of Article 290(1) TFEU if it requires political choices falling within the responsibilities of the EU legislature, in that it requires the conflicting interests at issue to be weighed up on the basis of a number of assessments. In addition, the characteristics and particular features of the field concerned must be taken into account.

By regulating a novel tobacco product, the Commission regulates an "essential element" and unlawfully makes political choices

2.6 As stated in the Delegated Directive itself (and as acknowledged in the Explanatory Memorandum)⁵, HTPs are "*novel tobacco products*" within the meaning of Article 2(14) TPD, meaning they have been placed on the market after 19 May 2014. HTPs can therefore not be considered as one of the existing "product categories" within the meaning of Articles 7(12) and 11(6) TPD.

2.7 The EU legislator could not have lawfully delegated to the Commission the power to regulate a novel tobacco product. To do so, the legislator would have delegated the power to regulate

³ Case T-706/22, published in the Official Journal of the European Union on 16 January 2023, see here: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A62022TN0706&qid=1673874316710>

⁴ Record No 2022/1085 JR.

⁵ Explanatory Memorandum, section 3

a new product that the EU legislator never specifically considered and that has a very different risk profile than the established tobacco product categories (see further at paragraphs [4.1] – [4.7] below). On any analysis, this involves policy choices that go beyond the "non-essential elements" that could be addressed by delegated act.

- 2.8 Four Member States raised this concern in the Tobacco Experts Group when the Commission first made available a draft version of the Delegated Directive.⁶ According to those Member States, the Delegated Directive:
- 2.8.1 "has a deep impact on the discipline of heated tobacco products" introducing a "complex and comprehensive reform"; and
- 2.8.2 "goes beyond the delegated power under Directive 2014/40/EU and involves essential elements reserved for the European legislators".
- 2.9 The Commission never responded to this concern -- neither in the Tobacco Experts Group nor in the Explanatory Memorandum accompanying the Delegated Directive.
- 2.10 The conclusion that the introduction of new rules for novel products cannot be done by delegated act is also apparent from the wording of Articles 7(12) and 11(6) TPD, which provide that the delegated powers can only be used for "a particular product category".
- 2.11 The concept "*particular product category*" used in Article 7 TPD corresponds to the well-established "categories" listed in Article 2(14)(a) TPD. That provision defines "*novel tobacco product*" as any tobacco product:
- 2.11.1 other than "cigarettes, roll-your-own tobacco, pipe tobacco, waterpipe tobacco, cigars, cigarillos, chewing tobacco, nasal tobacco or tobacco for oral use", that
- 2.11.2 is also "*novel*", i.e., placed on the market after 19 May 2014.
- 2.12 Pursuant to the clear wording of the TPD, therefore, the concept "*particular product category*" must be distinguished from the concept of "*novel tobacco product*". These are mutually exclusive groups of products since Article 2(14) TPD explicitly defines "*novel tobacco product*" as the antithesis of the "*particular product categories*".
- 2.13 The conclusion is clear. The delegated power of Articles 7(12) and 11(6) TPD contemplates that the Commission may remove certain exemptions in case some of the established categories were to reach a certain level of sales among consumers that triggered the threshold of "*substantial change of circumstances*" as defined in Article 2(28) TPD, such as e.g., cigarillos or cigars. As required by Article 290(1) TFEU, the political decision to remove these exemptions in case of increased sales of these established categories relative to other tobacco products (i.e., the essential element) was taken by the EU legislator when adopting the TPD. The delegated power is also precisely defined by the legislator, as required by Article 290(1) TFEU. This delegated power cannot be used, however, to regulate novel products that the legislator never specifically considered – that are not a "*particular product category*" within the meaning of Articles 7(12) and 11(6) TPD – and with a fundamentally different risk profile than the established tobacco product categories.
- 2.14 The Explanatory Memorandum accompanying the Delegated Directive makes very similar points: "Article 7(12) and Article 11(6) of Directive 2014/40/EU do not confer discretion on the Commission but leave it with the technical task of establishing whether there has been a substantial change of circumstances for a particular product category, [...]. The policy choice to prohibit the placing on the market of tobacco products with characterising flavours, with a view to achieving a high level of health protection, for young people in particular, has already been made by the Union legislature in Directive 2014/40/EU itself (see also recitals 19 and 26 of that Directive)."⁷ (emphasis added)
- 2.15 On any analysis, creating a new product category that the legislator never considered and then imposing the strictest rules on it despite its reduced risk profile relative to cigarettes (as the Delegated Directive does) goes beyond the "*technical task*" of applying the test of substantial change of circumstances. It also involves the exercise of significant discretion

⁶ 18th Meeting of the group of experts on tobacco policy, 09 February 2022.

⁷ Explanatory memorandum accompanying the Delegated Directive, section 2.

and the making of health policy choices. By the Commission's own admission, therefore, the adopted Delegated Directive goes beyond the powers delegated to it.

- 2.16 **The Delegated Directive unlawfully introduces a new "particular product category" and thereby also infringes the general EU law principles of legal certainty and legitimate expectations**
- 2.17 Even if it were in principle possible for the Commission to regulate a novel product using a delegated power (which it is not), the Delegated Directive goes significantly beyond the power delegated to the Commission in Articles 7(12) and 11(6) TPD.
- 2.18 As is acknowledged in the Explanatory Memorandum,⁸ the Delegated Directive introduces the new category of "*heated tobacco products*" in TPD. However, Articles 7(12) and 11(6) TPD empower the Commission only to remove an exemption for existing, well-established product categories. They do not empower the Commission to create a new "*particular product category*".
- 2.19 As noted in paragraph 2.8 above, the same view was echoed by several Member States during the process of the adoption of the Delegated Directive, including in the joint statement of the four Member States, which stated that "*the Commission, by introducing a definition of "heated tobacco products" [...] is according to us exceeding the limits of the delegation powers granted to it*".⁹
- 2.20 Furthermore, it would be illogical if the Commission were able now to create new product categories to which it could then *retrospectively* apply historical data in order to establish a "*substantial change of circumstances*". In any event, if the creation of a new product category were to be possible, the retroactive application of the test would itself be a separate ground for the invalidity of the Delegated Directive as this would violate the principles of legal certainty and legitimate expectations. There is nothing in the text of the TPD or its legislative history that suggests the Commission could rely on Articles 7(12) and 11(6) TPD to change the rules for a novel tobacco product and undermine investment decisions made pursuant to those rules. Indeed, the legal uncertainty caused by the Delegated Directive was highlighted by the Member States in their joint statement, as noted in paragraph 2.8 above.
- 2.21 **The Delegated Directive unlawfully introduces a new "particular product category" that is inconsistent with the system of the TPD**
- 2.22 The new category of heated tobacco products introduced by the Delegated Directive is also incompatible with the system of the TPD for two reasons.
- 2.23 First, the new category of heated tobacco products is simultaneously (and incongruently) both a novel tobacco product and a "*particular product category*". According to recital 4 and Article 1 of the Delegated Directive, a "*heated tobacco product*" is "*a novel tobacco product*", which therefore falls within the scope of the general category of novel tobacco products within the meaning of Article 2(14) TPD. However, as discussed above, the "*particular product categories*" and novel tobacco products are mutually exclusive groups. Consequently, a product can never be part of both groups.
- 2.24 Second, the new category of heated tobacco products as defined in the Delegated Directive comprises both tobacco products that are "*smokeless*" as well as tobacco products that are "*for smoking*". The TPD, however, clearly distinguishes between smokeless tobacco products and tobacco products for smoking,¹⁰ and sets very different and more onerous labelling and packaging rules for the latter,¹¹ reflecting their fundamentally different nature. The TPD further explicitly provides for novel tobacco products to fall within one category or the other, explaining at Article 19(4) that: "*Which of the provisions of this Directive apply to novel tobacco products depends on whether those products fall under the definition of a smokeless tobacco product or of a tobacco product for smoking*" – the difference between

⁸ Explanatory Memorandum, section 3.

⁹ 18th Meeting of the group of experts on tobacco policy, 09 February 2022.

¹⁰ See the definitions of "smokeless tobacco product" and "tobacco product for smoking" under Articles 2(5) and 2(9) TPD.

¹¹ The specific rules for tobacco products for smoking are set out in Articles 9-11 TPD, whereas the specific rules for smokeless tobacco products are set out in Article 12 TPD.

them therefore being predicated on the existence or not of "*combustion*",¹² i.e., the burning of tobacco and the consequent production of smoke.

- 2.25 It is therefore not legally possible under the TPD for a single product category for the purposes of the TPD to comprise both smokeless tobacco products and tobacco products for smoking.
- 2.26 For the above reasons, the Delegated Directive's introduction of the new category of HTPs amounts to substantive breaches of the TPD and is not a power that could have been delegated to the Commission pursuant to Article 290 TFEU.
- 2.27 **The Commission's approach to assessing the existence of a "substantial change of circumstances" exceeds the scope of the task conferred upon it**
- 2.28 In its report adopted on 15 June 2022 (the "**Commission Report**")¹³ the Commission alleges that it has established that there has been a "*substantial change of circumstances*" within the meaning of Article 2(28) TPD and concludes that the first alternative condition and the necessary condition were both satisfied.
- 2.29 With respect to its examination of the necessary condition, i.e., that the sales volume of the relevant product category at retail level exceeds 2.5% of total sales of tobacco products at EU level, the Commission Report inappropriately seeks to assess this on a "*stick*" basis. In so doing, the Commission Report engages in a series of complex data adjustments and calculations to transform products that are not sold as sticks (e.g., roll your own ("**RYO**") loose tobacco) as well as products for which stick equivalents are not relevant (e.g., pipe tobacco and chewing tobacco), as well as combining data from three different sources (including one with non-official commercial data)¹⁴.
- 2.30 In devising and relying on this flawed and complex methodology, the Commission exceeds the scope of the task conferred upon it under Articles 7(12) and 11(6) TPD, which as the Commission itself explains in its Explanatory Memorandum accompanying the Delegated Directive, "*do not confer discretion on the Commission but leave it with the technical task of establishing whether there has been a substantial change of circumstances for a particular product category*".¹⁵
- 2.31 Fundamentally, the Commission's approach in examining the different product categories on a "*stick*" basis alone is manifestly inappropriate because this is an unsuitable basis for comparison between the various product categories.
- 2.32 The amount or weight of tobacco is self-evidently the correct criterion for the purpose of the market share criterion as the entire purpose of the flavouring prohibitions in Articles 7(1) and 7(7) TPD and therefore the Delegated Directive (which removes the exemption for HTPs from those prohibitions) is to reduce tobacco consumption.¹⁶ Accurate weight-based data would also have been readily available to the Commission for all product categories in the form of the EU-CEG data.¹⁷ As such, the Commission's decision to use a "*stick*" based calculation, without taking into consideration crystal clear differences between the products in terms of the tobacco amount that each product has, amounts to comparing apples with oranges.

¹² See the definitions of "smokeless tobacco product" and "tobacco product for smoking" under Articles 2(5) and 2(9) TPD which depend on whether a "combustion process" is involved. See also the definition of "herbal product for smoking" in Article 2(15) TPD, which similarly refers to whether there is a "combustion process".

¹³ Report from the Commission on the establishment of a substantial change of circumstances for heated tobacco products in line with Directive 2014/40/EU, COM(2022) 279, 15 June 2022, available [here](#).

¹⁴ The data is drawn from the following three sources: (i) EU-CEG data and Euromonitor data for EU heated tobacco products sales (Commission Report, Table 2); (ii) Euromonitor data for total EU tobacco products sales, divided by product categories (Commission Report, Table 3); and (iii) Traceability production figures for cigarettes and roll-your-own tobacco, both time-adjusted and non-time-adjusted figures (Commission Report, Table 4).

¹⁵ Explanatory Memorandum accompanying the Delegated Directive, section 2.

¹⁶ TPD, recital 16.

¹⁷ Among the information that must be provided under the EU-CEG system, is the "total weight of the tobacco in one product unit in mg" (a product unit is a stick or 1g for loose tobacco) – see Commission Implementing Decision (EU) 2015/2186, Annex, Section 3.

- 2.33 The Commission Report, however, is silent on the weight-based method and does not even mention that a heated tobacco stick contains only around the half the amount of tobacco in a cigarette. Given that cigarettes represent the great majority of the tobacco market¹⁸, as a matter of simple and straightforward mathematics, this implies that the market share of HTPs measured by weight will be roughly half of the market share measured by stick, i.e., around 1.65% rather than 3.33% and well below the 2.5% threshold.
- 2.34 By failing to properly examine and draw conclusions from the readily available data in an appropriate technical manner (as opposed to making unjustified methodological choices to arrive at the result it wanted to achieve), the Commission has unlawfully exceeded the scope of the task conferred and essentially manufactured the conditions for its use of the delegated powers.
- 2.35 **The Delegated Directive is invalid and should not be transposed into Dutch national law**
- 2.36 It is clear from the above that the Delegated Directive constitutes an unlawful exercise of the Commission's delegated powers. The Delegated Directive is therefore invalid under EU law and any law transposing the Delegated Directive into Dutch national law would also be invalid.
- 2.37 Furthermore, as stated at paragraph 2.2 above, the validity of the Delegated Directive is currently being challenged both before the CJEU and before the Irish Courts. In these circumstances, even if the Ministry of Health believes it must implement the Delegated Directive notwithstanding the above arguments, it should be taking a cautious approach and should not be rushing implementation. We note that Member States have until 23 July 2023 to transpose the Delegated Directive into national law. We would urge the Ministry of Health to wait until the last possible moment to transpose, in order to allow for the possibility of a CJEU judgment on the validity of the Delegated Directive prior to transposition.

3. THE DEFINITION AND CLASSIFICATION OF HEATED TOBACCO PRODUCTS

- 3.1 As stated above we do not believe the Ministry of Health should currently be transposing the Delegated Directive into Dutch law. However, should the Ministry proceed with transposition, we believe that the language proposed in the Draft Bill, and as explained in the Explanatory Memorandum,¹⁹ is appropriate for defining HTPs.
- 3.2 The Delegated Directive inserts the following into Article 7(12) TPD:
"For the purposes of the first subparagraph, 'heated tobacco product' means a novel tobacco product that is heated to produce an emission containing nicotine and other chemicals, which is then inhaled by user(s), and that, depending on its characteristics, is a smokeless tobacco product or a tobacco product for smoking" (underlining added).
- 3.3 The Delegated Directive considers that there are two types of HTPs: smokeless and smokable, and that the classification of the product as smokeless or smokeable depends on the product's characteristics.
- 3.4 As is explained in the Explanatory Memorandum,²⁰ the Draft Bill correctly appreciates this distinction between smokeless tobacco products and tobacco products for smoking and proposes inserting the following definition into Article 1.1 of the Regulations:
"Heated tobacco product: novel tobacco product that is heated to produce an emission of nicotine and other chemicals, which is then inhaled by the user and which, depending on its characteristics, is a smokeless tobacco product or a smoking tobacco product."
- 3.5 Article 2(5) TPD defines smokeless tobacco products as "a tobacco product not involving a combustion process, including chewing tobacco, nasal tobacco and tobacco for oral use" (underlining added)

¹⁸ Commission Report, Table 5.

¹⁹ Explanatory Memorandum, section 3.

²⁰ Ibid.

- 3.6 Article 2(9) TPD defines tobacco products for smoking as "*tobacco products other than a smokeless tobacco product*".
- 3.7 Accordingly, the essential difference between tobacco products that are smokeless and tobacco product that are "*for smoking*" is the presence or absence of a "*combustion process*". In other words, the relevant product characteristic for the purposes of its classification as smokeless or smokable is whether the product use involves combustion or not.
- 3.8 This conclusion is supported by a decision of the Administrative Court of Stockholm, which ruled that the sole criteria for assessing whether a HTP is a "tobacco product for smoking" or a "smokeless tobacco product" is whether combustion occurs.²¹
- 3.9 The use of BAT's HTP, glo™, does not involve a combustion process. The tobacco in these products is heated (not burned), producing a nicotine-containing aerosol that generally contains far fewer and lower levels of toxicants than conventional cigarette smoke. For example, glo heats tobacco. When cigarettes are smoked the tobacco is ignited, resulting in an exothermic process that leads to much higher temperatures, and continuous burning and smouldering.
- 3.10 The conclusion that BAT's HTP is smokeless is supported by court judgments. For example, the Administrative Court of Braunschweig (Germany) concluded that HTPs are smokeless because they do not involve a combustion process.²² The federal German regulator did not appeal this judgment, which has now become final.
- 3.11 The German court came to this conclusion after having considered the expert opinion of Professor Mitchell Smooke, an internationally renowned expert in combustion science and Professor at the Yale University School of Engineering and Applied Science. **A copy of Professor Smooke's advice is provided at Annex 1.**
- 3.12 Professor Smooke's analysis for the court explained that tobacco only ignites at temperatures between 435 °C and 455 °C, well above the operating temperatures of HTP devices and that without combustion, there can be no "*combustion process*". Professor Smooke further explained to the Court that a heated tobacco product device works in the so-called "*pre-ignition*" zone where temperatures are insufficient to result in either ignition or combustion and thus, HTP devices do not generate smoke. Professor Smooke clarified for the Court that materials heated to a "*pre-ignition zone*" and no further do not undergo "*combustion*" or a "*combustion process*".
- 3.13 This is consistent with the US Food and Drug Administration's ("**FDA**") unambiguous conclusion that HTPs do not involve a combustion process. In its recent approval of the marketing and sale of a HTP for the US market (discussed further below), the FDA referred to the HTP device and related consumables as falling within the "non-combusted" product subcategory. In describing the HTP consumables, the FDA stated that they "are designed to be electrically heated to release nicotine-containing aerosol and are not intended to be combusted". In describing the HTP device, the FDA observed that it "is electronically controlled to maintain a specific temperature range that allows generation of aerosol and prevents reaching temperatures where combustion can occur."²³
- 3.14 As BAT's glo HTPs are smokeless tobacco products, any requirement to affix the information notice set out in Article 9 (2) TPD and the de-combined health warning set out in Article 10 TPD on its glo HTPs would be invalid.

²¹ Administrative Court of Stockholm, case No. 3803-22, Philip Morris Products SA v The Public Health Authority, 26 September 2022.

²² Administrative Court Braunschweig - 4th Chamber, case No. 4-A-427/20, British American Tobacco (Germany) GmbH v. Federal Republic of Germany, represented by the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, 23 September 2021.

²³ U.S. Food & Drug Administration, Technical Project Lead Review of PMTA, at 15, dated April 29, 2019, available at <https://www.fda.gov/media/124247/download>.

4. HEALTH CONSEQUENCES OF IMPLEMENTING THE DELEGATED DIRECTIVE

4.1 HTPs are tobacco harm reduction products

4.2 As a consequence of the absence of combustion, the reduced risk profile of HTPs as compared to combustible cigarettes has been recognised by a number of public health bodies. For example, Public Health England has concluded that, "*the available evidence suggests that heated tobacco products may be considerably less harmful than tobacco cigarettes*".²⁴

4.3 Similarly, research undertaken by the UK Committee on Toxicology found that, "*the exposure to compounds of concern in using heat-not-burn tobacco products is reduced compared to that from conventional cigarette smoke. It is likely that there is a reduction in overall risk to health for conventional smokers who switch to heat-not-burn tobacco products.*"²⁵

4.4 More recently, research funded by the Dutch Food and Consumer Product Safety Authority ("**NVWA**") found that: "[o]verall, the conclusion seems to be warranted that consuming THPs instead of cigarettes will be associated with a substantial increase in life expectancy, for the subgroup of smokers who would die from cancer."²⁶

4.5 These findings are supported by BAT peer-reviewed research which demonstrates that the toxicant levels in emissions from BAT's glo HTP are significantly reduced across numerous chemical classes when compared to reference combustible cigarettes.²⁷ Recent BAT peer-reviewed clinical research has also identified significant favourable changes in biomarkers of potential harm over six months and a year in smokers switching to exclusive use of BAT's glo HTP compared with continuing to smoke cigarettes.²⁸ The research demonstrates that many of the favourable changes in biomarkers of potential harm were similar in magnitude to those participants who at study commencement had stopped smoking without taking up a heated tobacco product. This research adds to the evidence that smokers who switch to heated tobacco products therefore can reduce their relative health risks as compared to continuing to smoke.

4.6 Furthermore, the available evidence shows that there has been no significant youth uptake of HTPs and therefore no substantiated concern that HTPs could serve as a gateway to increased combustible tobacco use or increased smoking initiation.²⁹ This is corroborated by the Commission Report itself, which as explained above, found there was no significant increase in the level of prevalence of use in the under 25 years of age consumer group in Europe, and therefore that the second alternative condition for establishing a "*substantial change in circumstances*" was not met.³⁰

²⁴ McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D., Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018, A report commissioned by Public Health England, available [here](#), at 220.

²⁵ UK Committee on Toxicology, Toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products – non-technical summary, 2017, available [here](#), at 4.

²⁶ Slob W, Soeteman-Hernández LG, Bil W, Staal YCM, Stephens WE, Talhout R. A Method for Comparing the Impact on Carcinogenicity of Tobacco Products: A Case Study on Heated Tobacco Versus Cigarettes. *Risk Anal.* 2020 Jul;40(7):1355-1366, available [here](#), at 1362.

²⁷ Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C, Mariner D, Liu C, Wright C, McAdam K, Murphy J, Proctor C. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2018 Mar;93:14-33, available [here](#).

²⁸ Gale, N., McEwan, M., Camacho, O.M. et al. Changes in biomarkers after 180 days of tobacco heating product use: a randomised trial. *Intern Emerg Med* (2021) 16:2201–2212, available [here](#); and Gale, N., McEwan, M., Hardie, G, 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) 17:2017–2030, available [here](#).

²⁹ See for example, Jones, Joshua & Adamson, Jason & Kanitscheider, Claudia & Prasad, Krishna & Camacho, Oscar & Beliaeva, Ekaterina & Bauer, Hans & Keralapura, Yoga & Murphy, James. (2020). A National Cross-Sectional Survey to Assess Tobacco and Nicotine Product Usage Patterns and Behaviour Since the Introduction of Tobacco Heating Products in Japan: Wave 1. *Tobacco Regulatory Science*, Volume 7, Number 3, May 2021, pp. 210-220(11), available [here](#).

³⁰ Commission Report, section 2.1.1.

- 4.7 The marketing of HTPs is therefore in line with the principle of tobacco harm reduction that is enshrined in Article 1(d) of the WHO Framework Convention on Tobacco Control as it eliminates exposure to tobacco smoke for those smokers who switch completely to HTPs. The Delegated Directive, however, contravenes that principle, as by prohibiting HTPs characterising flavours or containing flavourings in their components, the Delegated Directive renders heated tobacco products less acceptable to existing smokers, therefore discouraging switching and perpetuating more harmful smoking (see section [4.9 - 4.13] below).
- 4.8 The EU legislator acknowledged this itself in relation to electronic cigarettes (another new product with significant tobacco harm reduction potential) by stating in recital 47 of the TPD that "[i]t could be useful for Member States to consider allowing the placing on the market of flavoured products" and that "[a]ny prohibition of such flavoured products would need to be justified".
- 4.9 **The Draft Bill and the implementation of the Delegated Directive is more likely to undermine public health than improve it.**
- 4.10 In respect of the proposed flavour restrictions, these will negatively impact adult smokers and will likely result in public health unintended consequences. BAT has commissioned an expert report from Professor Sally Satel, M.D. which was submitted in response to the European Commission's Call for Evidence for the Tobacco Product Directive / Tobacco Advertising Directive Evaluation (**A copy of Professor Satel's report is provided at Annex 2**). Dr. Satel is a physician specialising in addiction psychiatry and a resident scholar at the American Enterprise Institute with expertise in public health policy, addiction, and harm reduction. Dr Satel details her opinions on the role of non-combustible vapour products in tobacco harm reduction. She addresses many misconceptions regarding the risks to health and the effectiveness of non-combustible vapour products as substitutes for smoking, including the importance of flavours and potential unintended consequences that could arise in response to a flavour ban.
- 4.11 In her report, Professor Satel observes that limiting the appeal of non-combustible vapour products by restricting flavours will impact adult smokers – the very group for whom these products are intended. Based on the scientific literature, such smokers find flavoured non-combustible vapour products more acceptable than those that are tobacco flavour. She finds that restricting the availability of flavoured non-combustible vapour products will have a number of unintended consequences including such users resuming smoking or turning to the unregulated black market if their preferred flavours are no longer available.³¹
- 4.12 Furthermore, applying rules intended for combustible tobacco products to HTPs conveys the misleading message that the risks associated with HTPs are the same as those associated with consuming combustible tobacco products. This would have the effect of discouraging smokers from switching to RRP. These views are supported by Professor Viscusi, the Distinguished Professor of Law, Economics and Management at Vanderbilt University Law School, Nashville, United States and a renowned expert on risk perceptions and how they affect consumer behaviour (**A copy of Professor Viscusi's Report is provided at Annex 3**).
- 4.13 In his report, Professor Viscusi observes that many people believe that heated tobacco products are as harmful or more harmful than cigarettes. Cigarette smokers who do not believe that HTPs pose less harm than cigarettes "*are less likely to try these products or to currently use them*"³² whereas "[b]eliefs that heated tobacco products...are less harmful than cigarettes are positively correlated with usage of these products. Respondents who perceive heated tobacco products as being less harmful than cigarettes are 15% more likely to currently use heated tobacco products..."³³ He concludes that "*it is possible that recent regulatory efforts that treat these alternative products in the same way as combustible tobacco products may have even increased the degree of misperception regarding non-*

³¹ Satel Report at VI and 97.

³² Viscusi Report at 73.

³³ Viscusi Report at 18.

combustible tobacco and nicotine products".³⁴ As such, it is demonstrably irrational to apply measures that will have the effect of undermining, the use of alternative tobacco and nicotine products with a reduced risk profile by smokers who would otherwise continue to smoke, thereby perpetuating the use of more hazardous combustible tobacco products and undermining their tobacco harm reduction potential.

5. THE MINISTRY HAS FAILED TO COMPLY WITH ITS NOTIFICATION REQUIREMENTS UNDER THE TRIS DIRECTIVE IN RESPECT OF THE PROPOSED ADOPTION OF THE LIST OF PROHIBITED ADDITIVES

- 5.1 Directive 2015/1535 on Technical Regulations ("**TRIS Directive**"), requires Member States to immediately inform the Commission of any draft technical regulation prior to its adoption³⁵, "*except where it merely transposes the full text of an international or European standard, in which case information regarding the relevant standard shall suffice.*" From the date of notification of the draft, Member States are not allowed to adopt the proposed technical regulation for a period of 3 months.³⁶
- 5.2 We disagree with the Ministry's decision not to notify the proposed adoption of a list of prohibited additives on the basis that "*it does not concern new technical regulations, but additives that are already prohibited under the regulation*" - see section 5.2 of the Explanatory Memorandum.
- 5.3 The restriction of the additives listed in Annex 2 clearly does constitute a new technical regulation, which is defined broadly under the TRIS Directive to include "*technical specifications and other requirements or rules on services, including the relevant administrative provisions, the observance of which is compulsory, de jure or de facto, in the case of marketing, provision of a service, establishment of a service operator or use in a Member State or a major part thereof, as well as laws, regulations or administrative provisions of Member States, except those provided for in Article 7, prohibiting the manufacture, importation, marketing or use of a product or prohibiting the provision or use of a service or establishment as a service provider.*"
- 5.4 The Ministry's own documents explain that the proposed Dutch list diverges from the German and Belgian lists and that the proposed Dutch list contains substances that are not banned in Germany and Belgium (see "Advieslijst met verboden additieven in tabaksproducten en e-sigaretten"). The proposal will, therefore, ban additives that can be lawfully used in Germany and Belgium. This is a textbook example of a technical regulation that should be notified pursuant to the TRIS Directive. Even if the Ministry's approach to the implementation of TPD were to be correct (which it is not as discussed below), this would be an instance in which an EU Directive leaves Member States room for manoeuvre which can result in restrictions on trade. Such national measures must be notified and are not covered by the exemption in Article 7(1)(a) of the TRIS Directive concerning measures complying with EU law. This was clearly established by the CJEU in Case C-443/98, Unilever, para. 26-30.³⁷
- 5.5 The fact that other Member States have purported to develop prohibited additives lists does not in any way remove the requirement to notify for TRIS purposes (rather the opposite since the objective of TRIS is to avoid unnecessary differences).
- 5.6 It follows that the Dutch State is under an obligation to notify the proposed adoption of the list of prohibited additives, under the TRIS Directive, before its implementation. Under established case law, failure of a Member State to respect its obligations under the TRIS Directive renders the un-notified legislation or provision inapplicable and unenforceable.³⁸

³⁴ Viscusi Report at 107.

³⁵ Article 5(1), first paragraph.

³⁶ Article 6(1). The detailed opinion has the effect of extending the 3-month standstill period by an additional 3 months. If such detailed opinions are issued, the Member State concerned has an obligation to report to the Commission the action(s) it proposes to take in response.

³⁷ ECLI:EU:C:2000:496

³⁸ CJEU judgment of 4 February 2016, Ince, C-336/14, para. 67, ECLI:EU:C:2016:72; CJEU judgment of 10 July 2014, Ivansson and Others, C-307/13, ECLI:EU:C:2014:2058, para. 48; CJEU judgment of 8

6. **THE DRAFT BILL GOES BEYOND THE SCOPE OF THE REGULATION OF E-CIGARETTES AND VIOLATES THE FREE MOVEMENT REQUIREMENTS OF THE TPD**
- 6.1 The Draft Bill, by applying the Prohibited List of Additives *mutatis mutandis* to liquids of electronic vapor goods, wrongly extends the restriction on additives for tobacco products for smoking under Article 7(6), point (d) of the TPD also to e-cigarettes. This proposal violates the free movement requirements of Article 24 TPD by unjustifiably imposing additional restrictions on the additives contained in e-cigarettes than those under the TPD.
- 6.2 **Regulation of the composition of e-cigarettes under EU law**
- 6.3 Contrary to the assertion made in the Explanatory Memorandum for the Draft Bill, Article 7, paragraph 6 of the TPD does not also apply *mutatis mutandis* to e-cigarettes.
- 6.4 The TPD differentiates between the rules applicable to tobacco products (regulated under Title II of the Directive) and those to e-cigarettes (regulated under Title III of the Directive).
- 6.5 E-cigarettes are regulated by article 20 of the TPD. As regards to the additives that e-cigarettes may contain, Article 20(3)(c) TPD provides that "*Member States shall ensure that: [...] (c) the nicotine-containing liquid does not contain additives listed in Article 7(6).*"
- 6.6 Article 7(6) of the Tobacco Products Directive provides that Member States shall prohibit the placing on the market of tobacco products containing the following additives:
- 6.6.1 *"(a) vitamins or other additives that create the impression that a tobacco product has a health benefit or presents reduced health risks;*
- 6.6.2 *(b) caffeine or taurine or other additives and stimulant compounds that are associated with energy and vitality;*
- 6.6.3 *(c) additives having colouring properties for emissions;*
- 6.6.4 *(d) for tobacco products for smoking, additives that facilitate inhalation or nicotine uptake; and*
- 6.6.5 *(e) additives that have CMR properties in unburnt form."* (emphasis added)
- 6.7 It is thus clear from the wording of Article 7(6)(d) of the Directive that the scope of the ban of additives that facilitate inhalation or nicotine uptake has been specifically limited to tobacco products for smoking. If the EU legislator intended to extend the scope of Article 7(6)(d) of the Directive to e-cigarettes, this would have been made clear in the text of the relevant provisions. This is not the case here. In fact, the contrary is the case, Article 7(6)(d) of the TPD is expressly limited tobacco products for smoking
- 6.8 E-cigarettes function differently from cigarettes as they do not contain tobacco and there is no combustion (hence, no smoke). As such, the TPD does not impose the ban under Article 7(6)(d) to e-cigarettes or to other tobacco products that are not for smoking.
- 6.9 This is underscored by the fact that regulators in EU Member States, including Germany, which the RIVM report purports to base its list of prohibited additives on, have not extended this provision to e-cigarettes in their TPD transposition legislation. For example, the RIVM report acknowledges that "[t]he category of substances that facilitate inhalation or promote the absorption of nicotine does appear in the German list of prohibited additives, but not that of e-cigarettes."³⁹
- 6.10 Therefore, applying article 7(6)(d) to e-cigarettes, a product category that is not for smoking, is contrary to the Tobacco Products Directive. Indeed, no Member States have effectively extended the ban of article 7(6)(d) to e-cigarettes or to other smokeless tobacco products when implementing the TPD.⁴⁰

November 2007, Schwibbert, C-20/05, ECLI:EU:C:2007:652, para. 44; CJEU judgment of 30 April 1996, CIA Security International v Signalson and Securitel, C-194/94, ECLI:EU:C:1996:172, para. 54.

³⁹ RIVM (2022), Advisory list of prohibited additives in tobacco products and e-cigarettes.

⁴⁰ One Member State has attempted to extend the ban on additives under article 7(6)(d) to e-cigarettes but it has yet to come into effect and is subject to an ongoing legal challenge regarding its legality.

6.11 As such, contrary to the claim made in the explanatory memorandum, the TPD does not provide a legal basis for extending a provision only designed for tobacco products for smoking to e-cigarettes.

6.12 **Violation of the free movement requirements of the TPD**

6.13 Under Article 24(1) of the Tobacco Products Directive, "*Member States may not, for considerations relating to aspects regulated by this Directive, and subject to paragraphs 2 and 3 of this Article, prohibit or restrict the placing on the market of tobacco or related products which comply with this Directive.*" (emphasis added)

6.14 This provision clearly prohibits Member States, including the Netherlands, from banning or restricting tobacco or related products, which are compliant with the TPD and which are guaranteed free movement pursuant to Article 24(1) TPD. Imposing any additional restriction is therefore in violation of EU law.

6.15 In light of the above, e-cigarettes that comply with Article 20(3) of the TPD cannot be banned because they contain additives that are only prohibited for tobacco products for smoking. This would otherwise impose additional restrictions on e-cigarettes, i.e., by extending Article 7(6)(d) of the TPD to e-cigarettes, which goes beyond the wording and the harmonisation objective of the TPD.

6.16 The conclusion is confirmed by a similar situation in 2016 where Germany did intend to adopt new legislation implementing article 7(6)(d) and 20(3)(c) of the TPD into national law. Germany submitted a notification of the draft legislation to the Commission on 20 May 2016,⁴¹ which included a prohibition "*for tobacco products for smoking, electronic cigarettes and refill containers*" to contain "*additives that facilitate inhalation or nicotine uptake*". The Commission and Croatia both submitted comments and Hungary issued a detailed opinion. Ultimately, the final text that was adopted made (rightfully) no reference to the ban of additives facilitating inhalation or nicotine uptake with respect to e-cigarettes while the prohibition was preserved for tobacco products for smoking.⁴² Otherwise, Germany would have acted in violation of article 24(1) of the TPD.

6.17 For these reasons, the Draft Bill clearly breaches article 24(1) of the TPD insofar as it prohibits "*additives which facilitate the inhalation or the intake of nicotine*" for e-cigarettes, and therefore cannot proceed.

7. **THE MINISTRY HAS FAILED TO ESTABLISH THAT ADDITIVES INCLUDED IN THE PROPOSED LIST OF PROHIBITED ADDITIVES FACILITATE INHALATION OR NICOTINE UPTAKE FOR FMC OR FOR E-CIGARETTES**

7.1 The Ministry seeks to ban certain additives listed in section 4 of the proposed list of prohibited additives, on the basis that they are additives that facilitate the inhalation or absorption of nicotine. However, the Ministry has failed to establish that the listed additives do in fact facilitate inhalation or nicotine uptake for FMC or for e-cigarettes.

7.2 The proposed list of prohibited additives presented by the Ministry with the Draft Bill is derived from an advisory list of additives prepared by RIVM at the request of the Ministry. The proposed list of prohibited additives includes a category of substances headed "Additives that facilitate the inhalation or absorption of nicotine". Within this main category there are two sub-categories which are headed a) TRPM8 receptor agonist and b) The following substances obtained from plants: Oils and ingredients prepared from plants of the following genera: Mint, Eucalyptus, Basil, Thyme and Sage. This main category and sub-categories reflect the RIVM advisory list. We also understand from the RIVM report that the

⁴¹ TRIS Notification 2016/238/D (Germany), 20 May 2016, Draft Second Ordinance amending the Tobacco Products Ordinance: <https://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/tris/en/search/?trisaction=search.detail&year=2016&num=238>.

⁴² Tabakerzeugnisverordnung vom 27 April 2016 (BGBl. I S. 980), die zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 22. Oktober 2020 (BGBl. I S. 2229).

substances listed in the sub-group b) are included in the list on the basis that they are considered to be TRPM8 receptor agonists, even though they are listed separately.

- 7.3 Accordingly, the basis for the inclusion of the substances within the category of "Additives that facilitate the inhalation or absorption of nicotine" is because they are said to be considered to be TRPM8 receptor agonists. However, neither the Ministry, in the Explanatory Memorandum or the Impact Assessment, nor RIVM in its report, presents any evidence establishing that TRPM8 receptor agonists actually facilitate the inhalation or absorption of nicotine. This is not demonstrated.
- 7.4 In fact, the available evidence demonstrates that additives that are TRPM8 agonists do not facilitate inhalation or nicotine uptake. If anything, stimulation of the TRPM8 receptors from menthol or other cooling compounds used in cigarettes or e-cigarettes inhibits breathing and inhalation rather than facilitating it.
- 7.5 In this respect, BAT has commissioned an expert report from Emeritus Professor Ronald Eccles, the former director of the Common Cold Centre and Healthcare Clinical Trials at Cardiff School of Biosciences, Cardiff University.⁴³ Professor Eccles has 40 years interest and expertise in studying the effects of cooling agents on the airways and has published 24 relevant peer reviewed articles between 1983-2020. His research has covered areas such as the effects of menthol; on nasal airway resistance and nasal sensation of airflow; on the electromyographic activity of airway muscles; on effects of menthol in food and drinks; on placebo effects in cough medicines and on menthol isomers. In 1994 he published one of the first reviews on menthol and related cooling compounds which has been extensively cited in the literature (including in the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) report which is relied on in the RIVM report). **A copy of Professor Eccles's expert report is provided with this Response at Annex 4.**
- 7.6 BAT instructed Professor Eccles to determine the strength of the evidence in support of the opinion presented by RIVM and the Ministry that menthol and other cooling compounds that may be considered as TRPM8 agonists, facilitate inhalation or nicotine uptake from cigarettes and e-cigarettes.
- 7.7 In his report, Professor Eccles notes that "[i]t appears...that RIVM has assumed in developing the advisory list, that an additive that is an TRPM8 receptor agonist facilitates inhalation or nicotine uptake for cigarettes and e-cigarettes. This assumption is incorrect.... any stimulation of the TRPM8 receptors from menthol or other cooling compounds used in cigarettes or e-cigarettes inhibits breathing and inhalation rather than facilitating it."⁴⁴
- 7.8 Professor Eccles discusses the published research on menthol and other cooling compounds in both tobacco cigarettes and e-cigarettes as regards cooling actions and irritant effects. He notes that e-cigarettes are a relatively new products and most of the research on the effects of menthol on inhalation or nicotine uptake comes from studies on cigarettes which have a very long history of use. Regulatory authorities have also tended to use the research literature on cigarettes containing tobacco as their source of information, when forming opinions on the role of additives such as menthol and other cooling compounds in e-cigarettes. He explains the mechanism of action of cooling compounds and the effects of stimulation of TRPM8 receptors in the airway on inhalation. He notes "... the laryngeal effects of menthol and cooling compounds during smoking of cigarettes containing such compounds would be to inhibit and not facilitate inhalation. Since nicotine is taken up during smoking by inhalation, any effect of inhibiting inhalation would inhibit, and not facilitate, nicotine uptake."⁴⁵
- 7.9 Professor Eccles also reviews the literature cited in the RIVM report in support of its selection of the additives that are alleged to be additives that facilitate the inhalation or absorption of nicotine. Professor Eccles observes that the studies relied on:

⁴³ Eccles (2023), The role of menthol and cooling compounds in cigarettes and electronic cigarettes in relation to inhalation and nicotine uptake.

⁴⁴ Ibid. at page 5.

⁴⁵ Ibid. at page 14.

"[do] not provide evidence that menthol and other TRPM8 agonists facilitate inhalation or uptake of menthol."⁴⁶

- 7.10 Professor Eccles concludes that "[t]he opinion that menthol and cooling compounds facilitate inhalation of cigarette smoke or e-cigarette vapour or nicotine uptake from cigarettes smoke or e-cigarette by stimulation of TRPM8 receptors or other mechanisms is not supported by the relevant scientific literature discussed in this report. Accordingly, the inclusion of substances in the Netherlands proposed list of additives on the basis that they are said to facilitate inhalation or nicotine uptake because they are TRPM8 receptor agonists is not supported by the scientific evidence. Their conclusions are contrary to my extensive experience and expertise in this area of menthol research over 40+ years."⁴⁷
- 7.11 Accordingly, there is no scientific basis for banning the additives included in the proposed list on that basis that they are claimed to facilitate the inhalation or absorption of nicotine, and the proposed ban cannot be shown to be justified by the need to protect public health. As such the proposed ban on products including these additives in the Netherlands would violate the free movement requirements of the TPD.

8. CONCLUSION

- 8.1 The Ministry should be cognisant of the significant concerns that have raised regarding the legality of the Delegated Directive. The Commission has unlawfully exceeded the scope of the delegated powers conferred upon it in manifold ways. In addition to purporting to regulate a novel tobacco product that was never contemplated by the EU legislator and therefore in respect of which power could not have been delegated to the Commission, the Commission is seeking to introduce a new "particular product category" under the TPD which both exceeds the Commission's delegated powers and infringes EU law principles of legal certainty and legitimate expectations. The Commission's approach to assessing the existence of a "substantial change of circumstances" is also demonstrably flawed as it exceeds the technical task delegated to it.
- 8.2 We also urge the Ministry of Health to follow the approach of other leading public health authorities in recognising the tobacco harm reduction potential of HTPs. The proposed flavour restrictions will negatively impact adult smokers and will likely result in unintended consequences, including adult HTP users resuming smoking or turning to the unregulated illicit market if their preferred flavours are no longer available. Applying rules intended for combustible tobacco products to HTPs will also convey the misleading message that the risks associated with HTPs are the same as those associated with consuming combustible tobacco products. This will serve to perpetuate the use of more hazardous combustible tobacco products and undermine their tobacco harm reduction potential.
- 8.3 On this basis, the Ministry of Health should not implement the Delegated Directive into Dutch national law, and certainly not during the pendency of the legal challenges to the Delegated Directive that are pending in the courts (including before the CJEU). If the Ministry of Health is still minded to do so, it should at least wait until the last possible date for doing so (i.e., 23 July 2023).
- 8.4 The proposal to adopt a negative list of additives requires notification under the TRIS Directive. This cannot be disregarded. Notification under the TRIS procedure is plainly required given the technical nature of the regulations, which go beyond "*merely transpos[ing]*" the TPD and extend to supplementing the TPD provisions on additives by prescribing a negative list of additives that should be banned. Established case law demonstrates that failure to do so will render the un-notified legislation or provision inapplicable and unenforceable.⁴⁸

⁴⁶ Ibid. at page 42.

⁴⁷ Ibid. at page 42 – 43.

⁴⁸ CJEU judgment of 4 February 2016, Ince, C-336/14, para. 67, ECLI:EU:C:2016:72; CJEU judgment of 10 July 2014, Ivansson and Others, C-307/13, ECLI:EU:C:2014:2058, para. 48; CJEU judgment of 8 November 2007, Schwibbert, C-20/05, ECLI:EU:C:2007:652, para. 44; CJEU judgment of 30 April 1996, CIA Security International v Signalson and Securitel, C-194/94, ECLI:EU:C:1996:172, para. 54.

- 8.5 The proposed list of prohibited additives is also violative of the free movement requirements of the TPD. The EU legislator expressly specified that Article 7(6)(d) of the TPD only applies to tobacco products for smoking. By seeking to extend this article to e-cigarettes, a product category that is not for smoking, the Ministry of Health is seeking to implement national legislation that is contrary to the TPD.
- 8.6 The Ministry of Health has also failed to provide any evidence demonstrating that additives included on the list actually facilitate inhalation or nicotine uptake. The Ministry's position is not supported by the relevant scientific literature, which does not find that menthol and cooling compounds facilitate inhalation of cigarette smoke or e-cigarette vapour or nicotine uptake from cigarettes smoke or e-cigarette by stimulation of TRPM8 receptors or other mechanisms. If anything, stimulation of the TRPM8 receptors from menthol or other cooling compounds used in cigarettes or e-cigarettes inhibits breathing and inhalation rather than facilitating it.
- 8.7 Finally, we also wish to emphasise that Article 5.3 of the Framework Convention on Tobacco Control ("**FCTC**") cannot be used as a basis to deny BAT the right to fully participate in the consultation or to apply less weight to submissions made by the BAT. As the CJEU has recently confirmed,⁴⁹ Article 5.3 FCTC cannot be interpreted as prohibiting participation of the tobacco industry in the discussion on tobacco control regulation. As such, an approach of disregarding evidence submitted by the tobacco industry is unjustified and we request that our evidence be assessed and fully taken into account.

⁴⁹ Case C-160/20, Stichting Rookpreventie Jeugd, para. 59.

Een beoordeling van de verbrandingskenmerken van Glo™

Mitchell D. Smooke
Afdeling Mechanical Engineering
Yale Universiteit
New Haven, CT 06520-8284, VS

1. Inleiding

Dit rapport probeert de volgende twee vragen te beantwoorden:

- 1) Ondergaat Glo™ tijdens de beoogde werking het proces van verbranding?
en -
- 2) Vormt de aerosol afkomstig van Glo™ Neosticks rook?

Om de antwoorden op deze vragen beter te begrijpen, richt dit rapport zich op een gedetailleerde bespreking van de basisconcepten van verbranding die nodig zijn om mijn conclusies uit te leggen. Deze omvatten chemie, warmteafgifte, ontsteking en de bijbehorende verbrandingsproducten met betrekking tot het gedrag van brandstoffen zoals gasvormige en vloeibare koolwaterstoffen en organische materialen zoals tabak.

2. Overzicht

Naast het aandrijven van ons transportsysteem en het opwekken van elektriciteit voor onze huizen, wordt verbranding ook gebruikt in allerlei kleinere systemen zoals gastoestellen en klein elektrisch gereedschap tot recreatief gebruik bij kamperen, kookpartijtjes en bij de consumptie van tabaksproducten. De laatste van deze onderwerpen vormt voornaamste aandachtspunt van dit rapport.

Er bestaan een aantal apparaten genaamd *tabaksverwarmingsproducten* (THP's), die tabaksmaterialen gebruiken in een cilindervormige stick die een alternatief is voor het consumeren van sigaretten. Het Glo™ apparaat verwarmt cilindrische Neostick-staafjes die tabak bevatten en speciaal ontworpen zijn om alleen met het Glo™ apparaat te werken. THP's verschillen voornamelijk van sigaretten in het werkingsmechanisme voor nicotinetoediening.

In dit rapport wordt een systematische bespreking gegeven van het verbrandingsproces en wordt beoordeeld of THP's en met name het British American Tobacco produkt Glo™ verbranding ondergaat. In de volgende paragraaf wordt het belang besproken van chemische reacties, ontbranding en warmteafgifte bij het verbranden van koolwaterstof brandstoffen. Paragraaf 4 betreft het verbranden van tabak en de werking van Glo™. Het rapport sluit af met een beoordeling of Glo™ het verbrandingsproces ondergaat en of het aerosol geproduceerd door het Glo™ -apparaat rook is. Referentiemateriaal wordt verstrekt in de bijlagen die de fundamentele fysische en chemische aspecten van verbranding in perspectief brengt.

3. Chemische reacties, ontsteking en warmteafgifte

De meeste verbrandingsprocessen vinden plaats onder wat geforceerde ontsteking wordt genoemd, waarbij een warmtebron wordt toegepast op een brandstof-luchtmengsel. Brandstof-luchtmengsels zijn bijvoorbeeld hout (brandstof) dat brandt in een open haard of benzine (brandstof) die verbrandt in een motor, of tabak (brandstof) die brandt in een sigaret of pijp. Ervan uitgaande dat het mengsel binnen de ontvlambaarheidsgrenzen ligt (zie *bijlage H*), volgt verbranding een proces van meerdere stappen.

Terwijl het systeem wordt verwarmd, beginnen vluchtige gassen uit de brandstof te komen (voorverwarmingszone). Naarmate de temperatuur van het systeem blijft stijgen, worden de vluchtige materialen in de brandstof verdampt (pre-ontbrandingszone), wat gevolgd kan worden door een pyrolysegebied. Naarmate de temperatuur verder stijgt en de ontstekingstemperatuur van de brandstof wordt bereikt, begint de verbranding. Afhankelijk van de organische moleculen die verbrand worden, kunnen organische nanodeeltjes gevormd worden (soot) die ofwel geoxideerd zijn in de vlam of, in sommige gevallen, vrijkomen in de atmosfeer als rook.

Voor de doeleinden van dit rapport is het zinvol onderscheid te maken tussen een aerosol die bestaat uit verbrandings (rook) versus niet-verbrandingsproducten. Vanuit het perspectief van verbranding verwijst rook naar de gasvormige producten bij het verbranden van organische materialen met daarin kleine vaste en vloeibare deeltjes [1]. Andere definities beschouwen rook als het aerosol- of condensfase component van de verbrandingsproducten. Hoewel er deeltjes kunnen ontstaan door pyrolyse, moet de temperatuur binnen het bereik van 325C-625C vallen [2]. Een aerosol die bestaat uit niet-verbrandingsproducten (bijv. waterdamp en andere verdampte vloeistoffen) is geen rook. Dus, terwijl alle rook een aerosol is, zijn niet alle aerosolen rook.

Voor elk brandstof-luchtsysteem is het van essentieel belang om de temperatuur te begrijpen waarop de voorverwarmings-, pre-ontstekings- en ontstekingsstadia worden bereikt. Gedetailleerde onderzoeken van ontstekingstemperaturen voor een verscheidenheid aan koolwaterstofbrandstof zijn in de loop der jaren getabelleerd en een voorbeeld is opgenomen in afbeelding 4 in *bijlage H* [3]. Het is duidelijk dat de temperatuur een kritische rol speelt bij de verbranding van brandstof-lucht systemen. Ongeacht of de brandstof een vaste stof, een vloeistof of een gas is, er zal geen verbranding plaatsvinden tot de temperatuur boven de ontstekingswaarde ligt.

4. Tabaks-, tabaksverwarmingsproducten en de werking van Glo™

Tabak is een plant uit de Solanaceae-familie, beter bekend als *Nicotiana* (geslacht). Deze familie bestaat uit ongeveer 2000 soorten, waaronder kruidachtige planten, struiken, bomen en wijnstokken.. Er zijn verschillende soorten tabak [4] zoals Brightleaf, Burley, Corojo, Dokha, Habano, Latakia, Perique, Shade, enz. *Nicotiana tabacum*, of gewone tabak, is de primaire bron van tabak bij de productie van sigaretten.

Tabaksplanten bestaan uit een verscheidenheid aan chemische stoffen, waaronder nicotine, chlorofyll, water, suikers, een verscheidenheid aan mineralen, enz. Nicotine, een chemische stof die van nature aanwezig is in de tabaksplant, bestaat bijvoorbeeld uit koolstof-, waterstof- en stikstofatomen met de chemische formule $C_{10}H_{14}N_2$. Nicotine heeft een specifieke verdampingstemperatuur binnen het bereik van de bedrijfstemperatuur van het Glo™ apparaat [5].

Het oogsten van tabak vindt plaats wanneer het rijp is, d.w.z. wanneer de bladeren geel worden. De tabaksbladeren worden vervolgens gedroogd, waardoor er chlorofyl snel wordt vernietigd (het blad verkleurt van groen naar bruin), zetmeel in suikers wordt omgezet en het vocht wordt verminderd dat van nature aanwezig is in de bladeren.

Van cruciaal belang voor het verbranden van tabak is de ontstekings temperatuur. Onderzoeken naar de ontstekings temperatuur voor tabak dateren uit de vroege jaren 1900 ([6] en [7]). Andere onderzoeken werden uitgevoerd in de jaren 40 ([8] en [9]). De meeste van deze onderzoeken waren gericht op tabaksbladeren, waarvoor een groot aantal bladeren nodig was om de effecten van de variabiliteit van de tabaksbladeren als gevolg van de verschillende niveaus van vocht, meststoffen, chemische toevoeging enz. te minimaliseren. Om dergelijke effecten te verminderen, werden verschillende onderzoeken uitgevoerd waarbij gebruik werd gemaakt van gemalen tabak, die werd gevormd tot een pellet en vervolgens verbrand, zowel door Weybrew [10] als door Elliot en Vickery [11]. Aanvullend onderzoek werd uitgevoerd door McKee [12] en Tibbitts [13] aan het eind van de jaren 50 en begin van de jaren 60.

In de resultaten gerapporteerd in [13] werd met name een verwarmings element van 15 inch (lengte) met een uniforme temperatuur gradiënt gebruikt om de ontstekings temperatuur van de tabak te bepalen. Het verwarmings element bestond uit een keramische buis die was omwonden met een nitroom V-draad. Door de afstand van de ene draaiing tot de andere te regelen, werd het mogelijk een lineaire temperatuur gradiënt langs de buis te genereren. Thermokoppels werden gebruikt om de temperatuur te meten en de gehele unit werd omsloten om convectieve effecten van lokale luchtstromen te voorkomen. De temperatuur van het verwarmings element werd geregeld met een variabele transformator. Ontstekings temperaturen werden bepaald door tabak op het verwarmings element te zeven. Het zeefproces begon aan het koelere uiteinde en ging verder over het element naar het heetste gedeelte van het keramische element.

Het punt waarop het grootste deel van de gemalen tabak ontbrandde, werd geregistreerd als de ontstekings temperatuur van het monster [13]. Voor elk monster werden meerdere testen uitgevoerd. De resultaten van het onderzoek waren redelijk consistent in die zin dat de ontstekings temperaturen van de monsters varieerden van 442C tot 488C. Het onderzoek bevestigde eerdere resultaten door McKee [12] waarbij ontstekings temperaturen tussen 435C en 455C werden vastgesteld. Ondanks de leeftijd van deze onderzoeken komen de resultaten overeen met recentere onderzoeken uitgevoerd in 2005 en 2007 ([14] en [15]). Deze onderzoeken bepalen dus op betrouwbare wijze de ontstekings temperatuur van tabak tussen 435C en 455C. Op dezelfde manier geeft een collegiaal getoetste gepubliceerde thermogravimetrische analyse aan dat ontsteking van de tabaksstaaf in de Glo™ Neostick plaatsvindt bij temperaturen boven 400C [16].

Fabriekssigaretten zijn de belangrijkste vorm van tabak die wereldwijd wordt gebruikt. Bij roken wordt de tabak verbrand bij temperaturen die hoger kunnen zijn dan 800C. Naast de vrijgekomen hitte produceert het branden van sigaretten rook die kan bestaan uit meer dan 6500 geïdentificeerde chemicaliën [17] (zie ook [16] en [18]). Een aantal van deze bestanddelen worden beschouwd als toxische middelen [19]. Langdurige blootstelling aan deze chemische stoffen kan na verloop van tijd leiden tot een verscheidenheid aan gezondheidsproblemen zoals hart- en vaatziekten en kanker [20]. Net als bij koolwaterstofbrandstoffen zijn de primaire producten van tabaksverbranding H_2O , CO_2 , CO en de oxides van stikstof NO , NO_2 en, meer in het algemeen, NO_x .

British American Tobacco's Glo™ is een rookvrije THP die een elektronisch apparaat met batterijvoeding gebruikt om speciaal ontworpen tabakssticks met de naam Neosticks te verwarmen om een aerosol te produceren die voornamelijk bestaat uit nicotine, glycerine, smaakstoffen en water (zie afbeelding 1). Het Glo™-product van BAT verschilt van sigaretten doordat de tabak wordt verhit tot temperaturen in de buurt van $242 \pm 5C$ met een elektrisch verwarmingsapparaat. Deze temperaturen liggen aanzienlijk lager dan het 800C-bereik van gewone sigaretten.



Afbeelding 1 - Illustratie van het Glo™-product. Herdrukt met toestemming van British American Tobacco.

De Neostick bevat het tabaksmateriaal en een filter. Bij verwarming trekt de gebruiker de aerosol uit de Neostick. Een elektronisch verwarmingselement met batterijvoeding levert de warmtebron. Wanneer de Neostick in het verwarmingselement wordt geplaatst, wordt het tabaksmateriaal verwarmd tot ongeveer 242C en ontstaat er een aerosol die de gebruiker inademt.

De batterij is een lithium-ionbatterij die 30 sessies kan meegaan. Een reeks kleine gaatjes aan de onderkant van het apparaat zorgt ervoor dat er lucht in het apparaat komt. Het apparaat heeft een micro USB-oplaadpoort en het verwarmingsapparaat, de Neostick en de batterij bevinden zich in een aluminium behuizing die het apparaat beschermt en helpt de temperatuur te behouden zodat het apparaat koel blijft bij aanraking.

Zoals hierboven besproken, vindt er geen verbranding plaats wanneer de temperatuur lager is dan de ontstekingstemperatuur van tabak en ontstaat er geen rook. Voor de Glo™-inhalator manifesteert dit zich met slechts sporen van toxische middelen zoals CO , CO_2 , NO en NO_x . Bovendien dwingen dergelijke lage niveaus van toxische stoffen in Glo™-aerosol-emissies (in vergelijking met rook van traditionele sigaretten) eveneens tot de conclusie dat Glo™-emissies geen tabaksrook vormen. In feite zijn de lage niveaus van gerapporteerde toxische middelen in Glo™-emissies het gevolg van verwarmingsprocessen die optreden bij temperaturen die ver onder de ontstekingstemperatuur liggen die vereist is voor het verbranden van tabak en de rookproductie. De extreem verlaagde niveaus van dergelijke toxische middelen in de Glo™-aerosol in vergelijking met sigarettenrook bewijzen de afwezigheid tijdens Glo™-werking van zowel een verbrandingsproces als de rookvorming waarvan bekend is dat deze de hoge aantallen en niveaus van toxische middelen in sigarettenrook produceert.

5. Conclusie

In de voorgaande paragrafen en de daaropvolgende bijlagen wordt de complexe interactie van vloeistofmechanica, warmteoverdracht, straling en chemie in het verbrandingsproces van koolwaterstofmoleculen besproken. Het verbranden van een brandstofmolecuul ondergaat een meerstappenprocedure die een voorverwarmings-, pre-ontstekings-, pyrolyse -en ontstekingszone omvat.

Om een niet-spontane verbranding te laten plaatsvinden, moet de brandstof worden verwarmd met een externe ontstekingsbron. Elk koolwaterstofmolecuul heeft een unieke temperatuur waarbij ontsteking optreedt, afhankelijk van de druk en het ontvlambaarheidsgebied. Zoals hierboven aangegeven, vindt de ontsteking van tabak plaats bij temperaturen van of boven 435C. Zodra de brandstof boven de ontstekingstemperatuur is verwarmd, wordt een snelle stijging van de temperatuur waargenomen en worden de belangrijkste verbrandingsproducten geproduceerd.

Als de temperatuur niet boven de ontstekingslimiet komt, vindt er geen verbranding plaats en werkt het systeem in de voorverwarmings-, pre-ontstekings-, of pyrolysezone. Op basis van de temperatuur- en verwarmingsspecificaties van British American Tobacco's THP Glo™ en het feit dat tabak niet ontbrandt bij temperaturen onder ongeveer 435C, vindt bij het product Neosticks geen verbranding plaats.

In plaats daarvan werkt Glo™ in een pre-ontbrandingsomgeving, d.w.z. in een temperatuurregime waarbij de primaire verbrandingsproducten, zoals CO , CO_2 , verschillende koolwaterstofmoleculen en de stikstofoxiden aanzienlijk worden gereduceerd tot slechts sporenniveaus. Bovendien produceert het apparaat geen aerosol die geclassificeerd kan worden als tabaksrook, aangezien er geen tabaksbranding plaatsvindt.

Disclaimer: Dit rapport onderschrijft of ontmoedigt het gebruik van tabaksverwarmingsproducten niet. De standpunten die hierin worden uitgedrukt, zijn die van de auteur.

Overzicht van de bijlagen

Praktische verbrandingssystemen worden beheerst door grote systemen van sterk gekoppelde, sterk niet-lineaire partiële differentieële vergelijkingen (PDE's) en algebraïsche beperkingen die het behoud van totale massa, momentum en energie en de evolutie van individuele soortenmassa beschrijven onder de mechanismen van convectie, moleculaire diffusie en chemische reactie. In de volgende bijlagen worden de verschillende submodellen besproken die inherent zijn aan de wiskundige modellering van verbrandingsprocessen. De paragraaf eindigt met een bespreking van de ontvlambaarheidslimieten en ontsteking.

Bijlage A
Heersende vergelijkingen

Het is mogelijk om de heersende vergelijkingen af te leiden uit overwegingen betreffende het controlevolume, zoals vaak in leerboeken wordt gedaan. Een rigoureuzere afleiding is ook mogelijk met behulp van de Boltzmann-vergelijking van kinetische theorie, onder de veronderstelling dat een continuïmbenadering gerechtvaardigd is en afwijkingen van het lokale thermodynamisch evenwicht klein zijn. Dit is het geval wanneer de molecuulair gemiddelde vrije baan veel korter is dan andere relevante lengteschalen in het systeem, of gelijkwaardig, wanneer het Knudsen getal veel minder is dan eenheid. Statistische mechanica toont aan dat de gemiddelde vrije baan direct evenredig is met de temperatuur en omgekeerd evenredig is met de druk, en dat het Knudsen-getal ongeveer 1,5 maal de verhouding is tussen het Mach-getal en het Reynoldsgetal. Hieruit volgt dat er bij terrestriale (of verhoogde) drukken en typische vlamtemperaturen geen twijfel bestaat over de validiteit van de klassieke continuïm-vergelijkingen voor het modelleren van deflagraties. Aangezien hun afleiding op veel andere plaatsen wordt gepresenteerd (bijv. [21, 22]), worden ze hier gereproduceerd in vectorvorm.

Behoud van totale massa:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \mathbf{u} = 0 \quad (1)$$

Behoud van momentum:

$$\frac{\partial \rho \mathbf{u}}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \mathbf{u} \mathbf{u} = \nabla \cdot \mathbf{S} + \mathbf{f} \quad (2)$$

Behoud van energie

$$\frac{\partial \rho e}{\partial t} + \nabla \cdot \rho \mathbf{u} e = \nabla \cdot (\mathbf{u} \cdot \mathbf{S}) - \nabla \cdot \mathbf{q} + \mathbf{u} \cdot \mathbf{f} + \mathbf{Q} \quad (3)$$

"Behoud" van individuele soorten k :

$$\frac{\partial \rho Y_k}{\partial t} + \nabla \cdot \rho Y_k \mathbf{u} = -\nabla \cdot \mathbf{j}_k + \mathbf{R}_k \quad (4)$$

Waar hier, zoals altijd, de soorten index k varieert over de N_{sp} -leden van de verzameling soorten in het chemiemodel, S . Aan deze reeks differentiële vergelijkingen moet de toestandsvergelijking voor een ideaal gas worden toegevoegd, die de dichtheid aan de andere thermodynamische variabelen koppelt:

$$P = \rho R T \sum_{k \in S} \frac{Y_k}{W_k} . \quad (5)$$

De onbekenden in de regerende vergelijkingen zijn de "primitieve variabelen": P , wat de totale druk aangeeft; \mathbf{u} , vloeistofsnelheidsvector; T , temperatuur; Y_k , massafractie van soort k ; en Δ , dichtheid. De andere hoeveelheden die in de vergelijkingen verschijnen, zijn t , tijd; \mathbf{S} , spanningstensor; $\mathbf{f} = \sum_{k \in S} \mathbf{f}_k$, lichaamskrachtvector, waarbij de kracht in theorie kan variëren afhankelijk van de chemische soort (bijv. als gevolg van elektromagnetische velden in een plasma), maar in dit werk zal het gewoon een constante kracht zijn vanwege de zwaartekracht (g); e , specifieke totale energie (chemisch, voelbaar, en kinetisch); \mathbf{q} , diffusieve energiefluxvector; \mathbf{V} , volumetrische energiebron (bijv. als gevolg van een ontstekingsbron of een laser), die in dit werk wordt genegeerd; \mathbf{j}_k , diffusieve massaflux van soorten k ; \mathbf{R}_k , volumetrische massaproductiesnelheid van soort k als gevolg van een chemische reactie; R , universele gasconstante; en W_k , moleculaire massa van soort k .

Het symbool ∇ is de vector afgeleide operator. Merk op dat hoewel de totale massa van elk afzonderlijk chemisch *element* wordt geconserveerd, strikt genomen, de massa van elk van de soorten in S niet wordt geconserveerd.

Een aantal hoeveelheden in de heersende vergelijkingen moet worden gedefinieerd in termen van de elementaire thermochemische en vloeistof dynamische variabelen, waaronder de stresstensor en de andere transportfluxen met hun respectievelijke transportcoëfficiënten, evenals modellen voor moleculaire diffusie, chemische reactie en straling. Experimenten tonen aan dat in een brede vloeistofklasse, bekend als Newtonian, de spanningsbelastingrelatie ongeveer lineair is. Voor dergelijke vloeistoffen staan de twee componenten van de vector momentum behoudvergelijking bekend als de Navier-Stokes-vergelijkingen. De bijbehorende transportfluxen zijn beschreven in *bijlage B* met beperkingen voor massabehoud en diffusiemodellen die worden besproken in respectievelijk *bijlage C* en *D*. De evaluatie van thermodynamische eigenschappen en transportcoëfficiënten is een cruciaal en vaak tijdrovend onderdeel van gedetailleerde berekeningen van de reactiestromen. De thermodynamische eigenschappen die in de regelende vergelijkingen verschijnen, zijn de soorten en mengselspecifieke hittede, de soortelijke enthalpie en, samen met de vereiste transportcoëfficiënten zoals de dynamische viscositeit, de thermische conductiviteit en de gemiddelden van het mengsel diffusiecoëfficiënten, worden besproken in *bijlage E*. In feite worden alle transportcoëfficiënten gevormd door een soort middelingsproces gegeven de relevante coëfficiënten voor elke component in het mengsel. Deze door het mengsel gemiddelde benadering van transportmodellering is al lang de *de facto* standaard in verbrandingsmodellering vanwege de integratie ervan in verschillende softwarepakketten.

Bijlage B
Transportstromen

Zoals besproken in bijlage A, bevat het systeem van regulatievergelijkingen een aantal hoeveelheden die moeten worden gedefinieerd in termen van de elementaire thermochemische en vloeistof dynamische variabelen. Specifiek heeft de spanningstrekker de volgende bekende vorm:

$$\mathbf{S} = -P\mathbf{I} + \mathbf{T} \quad (6)$$

$$\mathbf{T} = \mu \left((\nabla \mathbf{u}) + (\nabla \mathbf{u})^T \right) - \frac{2}{3} \mu \nabla \cdot \mathbf{u} \mathbf{I} , \quad (7)$$

d.w.z. de som van de isotrope druktensor en de viskeuze stresstensor (\mathbf{T}). Hier is μ de dynamische viscositeit van het mengsel en \mathbf{I} de unit-tensor. Zoals gebruikelijk in het onderzoek naar lagesnelheidsstromen van verdunde gassen, wordt aangenomen dat de viscositeit van de bulk verwaarloosbaar is. De dynamische viscositeit is een functie van de thermodynamische toestand van het mengsel, net als de andere transportcoëfficiënten; de diffusieve fluxen van energie en massa worden gegeven door de expressies:

$$\mathbf{q} = -\lambda \nabla T + \sum_{k \in S} h_k \mathbf{j}_k + \mathbf{q}_{rad} \quad (8)$$

$$\mathbf{j}_k = \rho Y_k \mathbf{u}_k . \quad (9)$$

De diffusiesnelheden \mathbf{u}_k worden hieronder besproken. De termen in de energieflux hebben betrekking op geleiding (Wet van Fourier, met λ de coëfficiënt van thermische conductiviteit), het transport van enthalpy door moleculaire diffusie (h_k , specifieke enthalpy van soorten k) en het netto effect van straling (\mathbf{q}_{rad}). De differentiatie van de radiatieve flux wordt afzonderlijk van de andere warmteoverdrachtsverschijnselen behandeld. Het Dufour-effect, waarbij een energieflux ontstaat uit concentratiegradiënten, is doorgaans verwaarloosbaar bij verbrandingsprocessen met hoge warmteafgifte en wordt hierboven dus weggelaten.

Eén verandering van opmerking betreft de energievergelijking, die wordt omgezet in een vergelijking voor temperatuur met behulp van verschillende thermodynamische relaties voor energie en enthalpy. De afleiding ervan is omslachtig en omdat dit elders wordt geschetst [23], wordt het hier gewoon geciteerd:

$$\rho c_P \frac{DT}{Dt} = \omega'_T + \frac{DP}{Dt} + \nabla \cdot (\lambda \nabla T) - \left(\rho \sum_{k \in S} c_{P,k} Y_k \mathbf{u}_k \right) \cdot \nabla T - \nabla \cdot \mathbf{q}_{rad} + \mathbf{T} : \nabla \mathbf{u} . \quad (10)$$

In deze vergelijking zijn c_P en $c_{P,k}$ de specifieke hitte bij constante druk van respectievelijk het mengsel en de soort k ; $\omega'_T = - \sum_{k \in S} h_k W_k \dot{\omega}_k$, de warmtebron door chemische reactie, met $\dot{\omega}_k$ de molaire productiesnelheid van soort k ; en D/Dt geeft het materiaalderivaat aan. De term met de viskeuze tensor beschrijft de toevoeging van warmte door viskeuze effecten in de vloeistof ("wrijving"); zowel deze als de materiële afgeleide van de druk, gerelateerd aan mechanische arbeid, zijn verwaarloosbaar klein voor niet-gesloten stromingen met lage snelheid. De term die voortvloeit uit arbeid ten gevolge van lichaamskrachten is weggelaten, aangezien deze identiek nul is voor het geval van een constante kracht die alle soorten gelijkelijk beïnvloedt. Deze conclusie volgt uit de tweede van de beperkingen voor massabehoud die hieronder worden gepresenteerd.

Bijlage C
Beperkingen met betrekking tot massabehoud

Uit de definities van de mengdichtheid en massagemiddelde snelheid qua de (gedeeltelijke) verdichtingen en stroomsnelheden van de individuele soorten volgt dat de N_{sp} massafracties en de N_{sp} diffusiesnelheden niet a priori onafhankelijk zijn maar voldoen aan de volgende beperkingen:

$$\sum_{k \in \mathcal{S}} Y_k = 1 \quad \sum_{k \in \mathcal{S}} Y_k \mathbf{u}_k = 0 . \quad (11)$$

Hieraan kan men nog een massabehoudsbeperking toevoegen die afgeleid is van de chemische brontermen:

$$\sum_{k \in \mathcal{S}} \mathbf{R}_k = \sum_{k \in \mathcal{S}} W_k \dot{\omega}_k = 0 . \quad (12)$$

Deze beperkingen geven wiskundige expressie aan de fysieke onmogelijkheid van een netto creatie van massa of een netto diffusie van massa ten opzichte van de massa-gemiddelde bulkflow. Met hen is het gemakkelijk om aan te tonen dat de totale massabehoudsvergelijking het resultaat is van het samenvatten van alle soortenvergelijkingen. Dit bewijst echter eens te meer dat de vergelijkingenreeks overgedetermineerd is en vragen op roept over welke vergelijkingen in het model moeten worden opgenomen en hoe de heersende vergelijkingen en beperkingen gelijktijdig moeten worden gehandhaafd.

De eerste beperking op de som van de massafracties kan op twee manieren worden aangepakt. Voor sterk verdunde vlammen die branden in de lucht, is het mogelijk om Y_{N_2} uit de beperking te berekenen en de vergelijking weg te laten die het transport in het stroomveld regelt. Bij deze "asymmetrische" behandeling van de massafracties worden alle fouten samengevoegd in de massafractie van de (inerte) verdunner. Dit zal duidelijk niet voldoende zijn wanneer deze fouten relatief groot kunnen zijn in vergelijking met de typische waarde, bijv. in zuurstofvlammen [23, p. (16) De meer algemene (en misschien meer uitdagende) aanpak is om alle massafracties op een vergelijkbare manier te behandelen door de volledige reeks wetten inzake de balans van soorten op te lossen. In dit geval kan de beperking niet worden opgelegd, maar moet deze eerder worden "afgeleid uit de heersende vergelijkingen" [24, p. 8].

De beperking van de tweede massa-instandhouding vereist dat de soortendiffusiefluxen op elk punt in de stroming gelijk zijn aan nul. De berekening van de diffusiesnelheden zal kort worden besproken; voor nu is het voldoende om aan te nemen dat ze beschikbaar zijn. Bij het berekenen van sterk verdunde vlammen met bij benadering transportcoëfficiënten is een gangbare en geaccepteerde aanpak het "samenvoegen" van alle fouten in de diffusiesnelheid van stikstof, d.w.z.

$$\mathbf{u}_{N_2} = -\frac{1}{Y_{N_2}} \sum_{k \in \mathcal{S}, k \neq N_2} Y_k \mathbf{u}_k , \quad (13)$$

die inderdaad aan de beperking voldoet. Net als bij de "asymmetrische" behandeling van de hierboven onbekende massafracties kan deze aanpak problematisch zijn voor vlammen waar stikstof niet overmatig aanwezig is. Een meer algemene manier om ervoor te zorgen dat deze beperking wordt bereikt, is door op elk punt in het stroomveld een correctiesnelheid toe te voegen aan de diffusiesnelheid van elke soort. Dit is een gevestigde aanpak die een generatie geleden werd geïntroduceerd [25, 26].

De correctiesnelheid wordt gedefinieerd als

$$\mathbf{u}^c = - \sum_{k \in \mathcal{S}} Y_k \mathbf{u}_k . \quad (14)$$

Merk op dat het probleem waarvoor deze correctiesnelheid een oplossing is, voortkomt uit de onderlinge incompatibiliteit van de diffusiesnelheden zoals berekend uit gemeenschappelijke bij *benadering* geldende formules; als het best bekende model voor deze snelheden werd gebruikt om ze te berekenen, zouden ze automatisch voldoen aan de beperking en zou de correctiesnelheid verdwijnen.

Bijlage D
Diffusiemodel

De modellering van moleculaire diffusie in gasmengsels met meerdere componenten is een zeer gecompliceerd onderwerp op zich. Zoals gewoonlijk geformuleerd, is het probleem het berekenen van de diffusiesnelheid \mathbf{u}_k van elke chemische soort k op elk punt van de stroom, gegeven de concentraties, concentratiegradiënten en andere thermodynamische variabelen in het stroomveld. Dit vereist de oplossing van lineaire systemen van dimensie N_{sp} op elk punt van het berekeningsdomein. Deze lineaire systemen zijn afgeleid van de zogenaamde multicomponente diffusievergelijkingen, die een generalisatie zijn van de Stefan-Maxwell-vergelijkingen voor binaire diffusie [21, app. E.2.1] :

$$\nabla X_k = \sum_{l \in S} \frac{X_l X_k}{D_{lk}} (\mathbf{u}_l - \mathbf{u}_k) + \sum_{l \in S} \left[\frac{X_l X_k}{\rho D_{lk}} \left(\frac{D_{T,l}}{Y_l} - \frac{D_{T,k}}{Y_k} \right) \right] \left(\frac{\nabla T}{T} \right) + (Y_k - X_k) \frac{\nabla P}{P}. \quad (15)$$

De eerste term heeft betrekking op gradiënten van de molfractie op relatieve diffusiesnelheden; het tweede tot thermoforese, of het Soret-effect, dat anders is dan het 'reciprocal', het Dufour-effect, is niet noodzakelijkerwijs verwaarloosbaar in verbranding; en het derde tot drukgradiënten in het stroomveld, dit is slechts een differentieel effect dat wordt gevoeld wanneer het moleculaire gewicht van de soorten aanzienlijk varieert ten opzichte van het gemiddelde moleculaire gewicht van het mengsel. Hier wordt aangenomen dat de lichaamskrachten f_k die op elke soort werken gelijk zijn, anders zou er nog een andere term ontstaan. De moedervlekfracties X_k zijn gerelateerd aan de massafracties door

$$X_k = \frac{Y_k}{W_k} \left(\sum_{l \in S} \frac{Y_l}{W_l} \right)^{-1}, \quad (16)$$

waarbij de hoeveelheid tussen haakjes het omgekeerde is van het moleculaire gewicht van het mengsel.

Deze typische formulering van het multicomponent diffusiemodel is over het algemeen van toepassing wanneer de heersende vergelijkingen in de tijd worden geïntegreerd met behulp van een expliciete methode, d.w.z. wanneer de staatsvariabelen aan het begin van elke tijdsstap als bekend worden beschouwd; wanneer echter een volledig impliciete probleemoplossing wordt toegepast op een vlamprobleem, is het niet langer strikt mogelijk om deze variabelen op te lossen en de diffusiesnelheden op deze manier op te lossen [27, p. 15]. In deze situatie is de aanbevolen aanpak het gebruik van een ander (en meer esoterisch) formalisme waarbij de diffusiefluxen of, gelijkwaardig, de diffusiesnelheden worden uitgedrukt als lineaire combinaties van diffusiestimulerende krachten. Hier wordt de diffusiematrix die deze lineaire combinaties definieert, gevuld door coëfficiënten die zelf moeten resulteren uit de oplossing van transportlineaire systemen. De praktische ontwikkeling van deze multicomponent transportmodellen is grotendeels het werk van Giovangigli en Ern [24, 28]. Dankzij hun EGLIB-softwarebibliotheek is het nu mogelijk om het volledige multicomponent diffusieprobleem veel efficiënter op te lossen dan in het verleden [29].

Dit wil echter niet zeggen dat deze snelle transportalgoritmen goedkoop zijn, of een realistische optie bij typische vlamberekeningen; in het algemeen hebben ze nog steeds de geschatte iteratieve oplossing van een lineaire matrixvergelijking nodig voor de diffusiematrix op elk punt in het domein en bij elke tijdsstap van een voorbijgaande berekening. Bovendien is het voordeel van al dit extra werk niet altijd duidelijk. Voor het onderzoek naar zeer lichte of zeer zware brandstoffen waarvan verwacht wordt dat het effect van Soret significant is, kan het de moeite waard zijn en in sommige gevallen noodzakelijk zijn voor het nauwkeurig modelleren van gevoelige verschijnselen, zoals thermodifusieve instabiliteit [30-32]; maar voor een standaard laminaire koolwaterstofvlam is een geavanceerd multicomponent diffusiemodel over het algemeen overbodig.

In plaats daarvan kan vaak een zeer vereenvoudigd diffusiemodel worden gebruikt - de wet van Fick met de gemiddelde diffusiecoëfficiënten van het mengsel:

$$Y_k \mathbf{u}_k = -D_{km} \nabla Y_k , \quad (17)$$

waarbij D_{km} een effectieve gemiddelde diffusiecoëfficiënt van soorten k in het mengsel is. De berekening van deze diffusiecoëfficiënten wordt hieronder besproken.

Duidelijk moet worden vermeld dat deze benadering niet het beste eenvoudige diffusiemodel is dat beschikbaar is. Er kan worden aangetoond dat de benadering van Hirschfelder en Curtiss met mengsel-gemedieerde diffusiecoëfficiënten, d.w.z.

$$X_k \mathbf{u}_k = -D_{km} \nabla X_k , \quad 18.$$

leidt, samen met de benadering van de correctiesnelheid die in *bijlage C is geïntroduceerd*, tot de beste eerste-orderbenadering van de oplossing van de Stefan-Maxwell-vergelijkingen [23, p. 14. Toegegeven, het verschil hier met de benadering van de Wet van Fick lijkt gering. Desalniettemin is de Fickiaanse aanpak op basis van massafracties vaak eenvoudiger uit te voeren omdat de Y_k onmiddellijk beschikbaar is, terwijl X_k moet worden berekend uit vergelijking (16). Merk op dat de twee benaderingen gelijkwaardig zijn als de ruimtelijke gradiënten van het moleculaire gewicht van het mengsel verdwijnen.

Bijlage E
Thermodynamische eigenschappen en transportcoëfficiënten

De evaluatie van thermodynamische eigenschappen en transportcoëfficiënten is een cruciaal en vaak tijdrovend onderdeel van gedetailleerde berekeningen van de reactiestromen. De thermodynamische eigenschappen die in de regelende vergelijkingen verschijnen, zijn de soorten en mengsels van specifieke hitte en de soorten entalpieën. De vereiste transportcoëfficiënten zijn de dynamische viscositeit, de thermische conductiviteit en de door het mengsel gemiddelde diffusiecoëfficiënten. In feite worden alle transportcoëfficiënten gevormd door een soort middelingsproces gezien de relevante coëfficiënten voor elke component in het mengsel. Deze mengsel-gemiddelde benadering van transportmodellering is lang de feitelijke standaard in verbrandingsmodellering geweest vanwege de integratie ervan in de Chemkin-softwarebibliotheek; de bruikbaarheid van meer complete modellen, zoals die beschikbaar zijn in het EGLIB-softwarepakket, wordt vergeleken met deze standaard.

De originele Chemkin-software werd geschreven bij Sandia en in twee afzonderlijke pakketten gepubliceerd in de vroege jaren 80, waarbij de ene te maken had met chemische kinetiek en thermodynamiek en de andere met de berekening van transporteigenschappen [33, 34]. Op sommige plaatsen is het gebruikelijk om naar het eerste pakket te verwijzen als "Chemkin" en het tweede als "Transport" (de laatste naam werd niet door de auteurs van de software gegeven). Een tweede generatie Chemkin, bekend als Chemkin-II, werd tien jaar later verspreid, waarna ook een bijgewerkt transportpakket werd geïntroduceerd [35, 36]. Deze twee versies van Chemkin hebben elk hun eigen "tolk" software voor het lezen van speciaal geformatteerde chemische soorten en kinetische informatie. De versies zijn onderling onverenigbaar. Meer recente versies bestaan ook in de vorm van commerciële software. Alle vroege versies van Chemkin werden geschreven voor schaalcomputers en er werd derhalve ontdekt dat ze suboptimale prestaties vertoonden op de nieuwere vector en parallelle computers die eind jaren 80 in gebruik kwamen. Dit tekort werd oorspronkelijk aangepakt door Giovangigli en Darabiha, die veel kritische subroutines in zowel de chemokinverpakkingen eruit haalden en deze vectoren, wat leidde tot aanzienlijke snelheidsverhogingen in deze routines en, tot op zekere hoogte, in de algehele vlamoplosser [37].

De evaluatie van de energievergelijking in de temperatuurvariabele vereist de drie thermodynamische eigenschappen van het hierboven genoemde mengsel, evenals de mengseldichtheid, die wordt teruggewonnen uit de ideale gaswet (ook via een Chemkin-oproep). De specifieke warmtecapaciteit bij constante druk voor de k^{th} -soort is alleen afhankelijk van de temperatuur. Het wordt efficiënt berekend op basis van polynomiale pasvormen op basis van gegevens in de JANNAF Thermochemische tabellen, zoals bijvoorbeeld gevonden in de database van de NASA chemische equilibriumcode [38], die ook door Chemkin wordt gebruikt. De mengselspecifieke warmte bij constante druk wordt dan beschouwd als het massagemiddelde van de soortspecifieke hitte. De soortspecifieke enthalpieën worden wiskundig gegeven door een duidelijke integraal van de soortspecifieke warmte over een voorgeschreven temperatuurbereik; door Chemkin worden deze hoeveelheden echter efficiënter berekend als eenvoudige polynomiale pasvormen van de gepubliceerde gegevens.

Er is meer dan één manier om gemiddeld mengsel-gemiddelde transportcoëfficiënten te definiëren. Voor de thermische conductiviteit en de viscositeit zijn semi-empirische formules beschikbaar, evenals meer gecompliceerde expressies. Een voorbeeld van dit laatste is de formule voor de warmtegeleidingscoëfficiënt van het mengsel volgens Wilke, met een dubbele sommatie en verhoudingen van de eigenschappen van de soorten tot gehele en niet gehele machten (de vergelijkingen zijn te vinden in vele referenties, bijvoorbeeld [37]). Vanwege de kosten van de berekening van Wilke's formule wordt de thermische conductiviteit van het mengsel vaak berekend aan de hand van de semi-empirische formule:

$$\lambda = \frac{1}{2} \left[\sum_{k \in S} X_k \lambda_k + \left(\sum_{k \in S} X_k \lambda_k \right)^{-1} \right], \quad (19)$$

waarbij de thermische geleiding λ_k van de soort wordt gegeven door polynomiale pasvormen geldig zijn over een reeks temperaturen, of, om precies te zijn, door de exponentiële van een polynomiale in sterktes van het logaritme van de temperatuur. De viscositeit van het mengsel wordt berekend met een vergelijkbare semi-empirische formule. De gemiddelde diffusiecoëfficiënt van het mengsel wordt gedefinieerd door

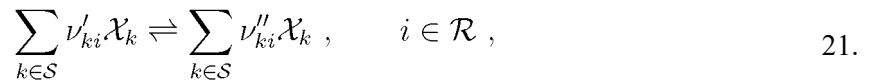
$$D_{km} = (1 - Y_k) / \sum_{l \in S, l \neq k} X_l / \mathcal{D}_{kl}, \quad (20)$$

waarbij $D_{kl} = D_{lk}$ de binaire diffusiecoëfficiënt is van soort k in soort l , of andersom. Net als bij de andere transportcoëfficiënten zijn de bouwstenen voor de mengsel-gemiddelde diffusiecoëfficiënt, de diffusiecoëfficiënten van de binaire soort, functies van de temperatuur, waarbij $\log D_{kl}$ wordt benaderd door een polynomiale in sterktes van $\log T$. Hoewel het mengselgemiddelde verspreidingsmodel een enorme vereenvoudiging vertegenwoordigt in vergelijking met het volledige multicomponent diffusiemodel, is het belangrijk om te benadrukken dat zelfs het gebruik van dit eenvoudigere model aanzienlijke kosten met zich mee kan brengen. Aangezien de berekeningskosten van het evalueren van alle D_{km} -schalen ruwweg als het kwadraat van het aantal soorten in S , kunnen chemi modellen met een groot aantal soorten leiden tot vlamrekeningen waarbij een aanzienlijk deel van de CPU-tijd wordt besteed aan de transportmodule van de code.

Bijlage F
Chemiemodellen

Een van de resterende fronten van de verbrandingswetenschap is het ontwerp van betrouwbare gedetailleerde kinetische modellen voor realistische brandstoffen, bijv. transport, en de uiteindelijke inzet van dergelijke modellen om uitdagende, slecht begrepen verbrandingsregimes te bestuderen in technologisch relevante vlamsystemen, bijvoorbeeld die welke gekenmerkt worden door vorming van vervuiling en deeltjes of door sterke interacties tussen vloeistofdynamische en chemische effecten. Een belangrijke vereiste voor vooruitgang op deze gebieden blijft de ontwikkeling van numerieke codes die dergelijke gedetailleerde chemiemodellen aankunnen. De uitdaging ontstaat zowel uit de grootte van de modellen als de hoeveelheid berekening die ze eisen, en uit de brede ongelijkheid van door hen ondersteunde tijdschalen, wat leidt tot het probleem van "stijfheid".

De reactieset van een willekeurig complex, gedetailleerd chemie-model kan in symbolische vorm worden geschreven als



waar k en i respectievelijk de soorten- en reactie-indices zijn; ν'_{ki} en ν''_{ki} , de stoichiometrische coëfficiënten van reactant k in zowel de voorwaartse als de omgekeerde reactie i ; \mathcal{X}_k , het chemische symbool van soort k ; en \mathcal{R} , de reeks van N_{reac} -reacties. Een percentage voortgang Q_i kan worden gedefinieerd voor elke elementaire reactie i volgens de wet van massawerking, en de som van de percentages voortgang voor alle reacties met betrekking tot diersoorten k , vermenigvuldigd met de juiste netto stoichiometrische coëfficiënt, geeft de molaire productiesnelheid voor deze soort:

$$Q_i = k_i^f(T) \prod_{k \in S} \left(\frac{\rho Y_k}{W_k} \right)^{\nu'_{ki}} - k_i^r(T) \prod_{k \in S} \left(\frac{\rho Y_k}{W_k} \right)^{\nu''_{ki}} \quad (22)$$

$$\dot{\omega}_k = \sum_{i \in \mathcal{R}} (\nu''_{ki} - \nu'_{ki}) Q_i. \quad (23)$$

De voorwaartse en achterwaartse snelheidsconstanten voor reactie i worden k_i^r respectievelijk aangeduid met k_i^f en. Deze "constanten" zijn helemaal niet constant maar wel sterk afhankelijk van temperatuur, en de relatie voor de voorwaartse coëfficiënt wordt gemodelleerd door een gemodificeerde Arrhenius expressie:

$$k_i^f(T) = A_i T^{\beta_i} \exp(-E_i/RT). \quad (24)$$

De pre-exponentiële factor A_i , de temperatuur exponent β_i en de activeringsenergie E_i , die allemaal door het kinetisch mechanisme worden gespecificeerd, worden doorgaans geschat door experimentele technieken en afgestemd zoals nodig is om bepaalde referentiewaarden te bereiken, zoals de juiste voorspelling van voorgemengde laminaire vlamnelheden of ontstekings- en extinctiecriteria. Hoewel het mogelijk is om de parameters van Arrhenius afzonderlijk te specificeren voor de omgekeerde reactie, is de standaardinstelling van Chemkin om de omgekeerde snelheidsconstante terug te zetten van de

voorwaartse snelheidsconstante en de evenwichtsconstante, waarbij de laatstgenoemde wordt bepaald op basis van een thermodynamische berekening [33]. De empirische aard van het Arrhenius-model is een reden voor deze afhankelijkheid van de equilibriumconstante, waarvoor de formule vanuit theoretisch oogpunt goed is gebaseerd.

Tabel I illustreert een mechanisme voor monsterreacties voor methaan-luchtmengsels. Het systeem omvat 16 chemische soorten en 46 elementaire reacties [39]. Meer gecompliceerde mechanismen kunnen honderden soorten en duizenden chemische reacties bevatten [40]. Er zijn gedetailleerde theoretische en experimentele onderzoeken uitgevoerd om netwerken met hoge betrouwbaarheid van elementaire reacties te genereren die kunnen worden gebruikt bij de voorspelling van verbrandingsverschijnselen, zie bijv. [41].

TABEL I

Percentagecoëfficiënten reactiemechanisme in de vorm $k_f = AT\beta \exp(-E_0/RT)$.
Eenheden zijn mollen, kubieke centimeters, seconden, Kelvin's en calorieën/mol.

REACTIE	A	β	V
1. $CH_4 + M \rightleftharpoons CH_3 + U + M$	1,00E+17	0.000	86000.
2. $CH_4 + O_2 \rightleftharpoons CH_3 + HO_2$	7,90E+13	0.000	56000.
3. $CH_4 + H \rightleftharpoons CH_3 + H_2$	2,20E+04	3.000	8750.
4. $CH_4 + O \rightleftharpoons CH_3 + OH$	1,60E+06	2.360	7400.
5. $CH_4 + OH \rightleftharpoons CH_3 + H_2O$	1,60E+06	2.100	2460.
6. $CH_2O + OH \rightleftharpoons HCO + H_2O$	7,53E+12	0.000	167.
7. $CH_2O + H \rightleftharpoons HCO + H_2$	3,31E+14	0.000	10500.
8. $CH_2O + M \rightleftharpoons HCO + U + M$	3,31E+16	0.000	81000.
9. $CH_2O + O \rightleftharpoons HCO + OH$	1,81E+13	0.000	3082.
10. $HCO + O \rightleftharpoons CO + H_2O$	5,00E+12	0.000	0.
11. $HCO + M \rightleftharpoons H + CO + M$	1,60E+14	0.000	14700.
12. $HCO + H \rightleftharpoons CO + H_2$	4,00E+13	0.000	0.
13. $HCO + O \rightleftharpoons O + CO$	1,00E+13	0.000	0.
14. $HCO + O_2 \rightleftharpoons HO_2 + CO$	3,00E+12	0.000	0.
15. $CO + O + M \rightleftharpoons CO_2 + M$	3,20E+13	0.000	-4200.
16. $CO + O \rightleftharpoons CO_2 + U$	1,51E+07	1.300	-758.
17. $CO + O_2 \rightleftharpoons CO_2 + O$	1,60E+13	0.000	41000.
18. $CH_3 + O_2 \rightleftharpoons CH_3O + O$	7,00E+12	0.000	25652.
19. $CH_3O + M \rightleftharpoons CH_2O + U + M$	2,40E+13	0.000	28812.
20. $CH_3O + H \rightleftharpoons CH_2O + H_2$	2,00E+13	0.000	0.
21. $CH_3O + OH \rightleftharpoons CH_2O + H_2O$	1,00E+13	0.000	0.
22. $CH_3O + O \rightleftharpoons CH_2O + OH$	1,00E+13	0.000	0.
23. $CH_3O + O_2 \rightleftharpoons CH_2O + HO_2$	6,30E+10	0.000	2600.
24. $CH_3 + O_2 \rightleftharpoons CH_2O + OH$	5,20E+13	0.000	34574.
25. $CH_3 + O \rightleftharpoons CH_2O + H$	6,80E+13	0.000	0.
26. $CH_3 + OH \rightleftharpoons CH_2O + H_2$	7,50E+12	0.000	0.
27. $HO_2 + \rightleftharpoons CO_2 + OH$	5,80E+13	0.000	22934.
28. $H_2 + O_2 \rightleftharpoons 2OO$	1,70E+13	0.000	47780.
29. $OH + H_2 \rightleftharpoons H_2O + H$	1,17E+09	1.300	3626.
30. $H + O_2 \rightleftharpoons OH + O$	2,20E+14	0.000	16800.
31. $O + H_2 \rightleftharpoons OH + H$	1,80E+10	1.000	8826.
32. $H + O_2 + M \rightleftharpoons HO_2 + M^a$	2,10E+18	-1.000	0.
33. $H + O_2 + O_2 \rightleftharpoons HO_2 + O_2$	6,70E+19	-1.420	0.
34. $H + O_2 + N_2 \rightleftharpoons HO_2 + N_2$	6,70E+19	-1.420	0.
35. $O + HO_2 \rightleftharpoons H_2O + O_2$	5,00E+13	0.000	1000.
36. $H + HO_2 \rightleftharpoons 2OH$	2,50E+14	0.000	1900.
37. $O + HO_2 \rightleftharpoons O_2 + OH$	4,80E+13	0.000	1000.
38. $2O \rightleftharpoons O + H_2O$	6,00E+08	1.300	0.
39. $H_2 + M \rightleftharpoons H + H + M^b$	2,23E+12	0.500	92600.
40. $O_2 + M \rightleftharpoons O + O + M$	1,85E+11	0.500	95560.
41. $H + OH + M \rightleftharpoons H_2O + M^c$	7,50E+23	-2.600	0.
42. $H + HO_2 \rightleftharpoons H_2 + O_2$	2,50E+13	0.000	700.
43. $HO_2 + HO_2 \rightleftharpoons H_2O_2 + O_2$	2,00E+12	0.000	0.
44. $H_2O_2 + M \rightleftharpoons OH + OH + M$	1,30E+17	0.000	45500.
45. $H_2O_2 + H \rightleftharpoons HO_2 + H_2$	1,60E+12	0.000	3800.
46. $H_2O_2 + O \rightleftharpoons H_2O + HO_2$	1,00E+13	0.000	1800.

^a Derde lichaamsefficiëntie: $k_5(H_2O) = 21k_5(Ar)$, $k_5(H_2) = 3,3k_5(Ar)$, $k_5(N_2) = k_5(O_2) = 0$.

^b Derde lichaamsefficiëntie: $k_{12}(H_2O) = 6k_{12}(Ar)$, $k_{12}(H) = 2k_{12}(Ar)$, $k_{12}(H_2) = 3k_{12}(Ar)$.

^c Derde lichaamsefficiëntie: $k_{14}(H_2O) = 20k_{14}(Ar)$.

Bijlage G

Stralingsmodel

Het uiteindelijke submodel dat gespecificeerd moet worden, betreft de afwijking van de netto radiatieve flux in de energievergelijking. In een onbesloten geometrie werkt gasstraling om de vlam te koelen, meestal met niet-verwaarloosbare effecten op dichtheid, snelheid en reactiesnelheid, evenals een aantal andere vlameigenschappen. Stralingswarmteoverdracht is een ingewikkeld proces waarbij emissie, reabsorptie en verstrooiing van fotonen in een driedimensionale omgeving betrokken zijn. Aangezien de straling die door een bepaald punt in het stroomveld gaat op elk ander punt kan ontstaan en daartussen in transit verzwakt kan worden, moet de fysica wiskundig gemodelleerd worden door een ingewikkeld integraal over de gehele ruimte (alle propagatierichtingen) en alle frequenties. Als echter de reabsorptie en verstrooiing van stralingsenergie kunnen worden verwaarloosd, wordt de modellering aanzienlijk vereenvoudigd in wat de "optisch dunne" of emissie-gedomineerde grens wordt genoemd, in welk geval de niet-lokale, anisotropische term in de integrand verdwijnt en de formule voor de afwijking van de stralingsflux afneemt tot

$$\nabla \cdot \mathbf{q}_{rad} = 4\pi \int_0^\infty K_a(\nu) I_b(\nu, T) d\nu, \quad 25.$$

waarbij ν een golfgetal-variabele is (d.w.z. inverse golflengte), K_a de frequentieafhankelijke absorptiecoëfficiënt is, en I_b de Planck-functie die de spectrale uitstraling geeft die wordt uitgezonden vanuit een zwart lichaam bij absolute temperatuur T .¹ De discretisatie van deze integraal in golfgetalruimte wordt geleid door het feit dat bijna alle door moleculaire gassen geabsorbeerde en uitgestraalde straling geassocieerd is met een paar smalle gebieden, of "banden", in hun spectra. De functie van Planck wordt geëvalueerd in de centra van deze banden en wordt beschouwd als constant in elk van deze banden. De absorptiecoëfficiënt voor de n ste absorptieband van soort k wordt gemodelleerd door een piekfunctie met een gespecificeerde bandbreedte, waarvan de integraal kan worden uitgedrukt als het product van een geïntegreerde bandintensiteit en de gedeeltelijke dichtheid van deze soort in het mengsel. Waarden voor deze intensiteiten (a_{kn}) en de centrale golfgetallen van de banden ($\nu_{kn}^{(0)}$) worden getabelleerd in [43] voor de meest optisch actieve soort, H_2O , CO_2 en CO . Het resultaat is een eenvoudige dubbele som voor de bestralingsterm:

$$\nabla \cdot \mathbf{q}_{rad} = 4\pi \sum_k \sum_n \alpha_{kn} \rho_k I_b(\nu_{kn}^{(0)}, T). \quad 26.$$

Deze hoeveelheid is belangrijk omdat het een bovengrens geeft aan stralingsverliezen in een vlam. In sommige omstandigheden, bijvoorbeeld bij hoge druk of lage reksnelheid, kan het gas echter voldoende dicht zijn of de vlam voldoende dik dat de optisch dunne benadering niet meer te rechtvaardigen is. In dat geval zou een ingewikkelder stralingsmodel nodig zijn, waarvan een voorbeeld wordt gepresenteerd

¹ Hier wordt het formalisme van [42] gebruikt zonder de notatie ervan volledig te volgen. In het bijzonder wordt, in overeenstemming met [43], ω gebruikt voor het golfgetal in plaats van ν , aangezien ω zeer vergelijkbaar is met het symbool dat eerder werd geïntroduceerd voor de molaarproductiesnelheid ($\dot{\omega}$). Als dit gebeurt, is ω ook een veelvoorkomend symbool voor frequentie, dat proportioneel is aan, maar niet gelijk is aan golfgetal. Het is belangrijk om al deze dingen recht te houden bij het overwegen van de functie van Planck om verwarring te voorkomen. De functie van Planck wordt doorgaans uitgedrukt in termen van frequentie of golflengte, waarbij de vormen deels verschillen door grote constante factoren die voortkomen uit de verandering van variabelen; in dit werk echter, ook na [43], wordt het uitgedrukt in termen van golfgetal als: $I_b(\omega, T) = 2hc^2 / \omega^3 (\exp(hc/\omega/k_B T) - 1)$, waarbij h de constante van Planck is, c de lichtsnelheid en k_B de Boltzmann-constante.

in [42]. Een goede algemene bespreking van stralingstransportmodellen voor numerieke verbranding is te vinden in [44].

BIJLAGE H

Ontvlambaarheidslimieten en ontsteking

Wat verbranding onderscheidt van vloeistofmechanica is chemie. Wanneer een brandstof, bijv. een koolwaterstofmolecuul, boven een bepaalde temperatuur wordt verhit, treden chemische reacties op die de brandstof verbruiken in aanwezigheid van een oxidatiemiddel zoals moleculaire zuurstof. Het resulterende proces kan grote hoeveelheden warmte afgeven met een overeenkomstige stijging van de temperatuur van het systeem. Hoewel de ultieme producten van volledige verbranding koolstofdioxide en water zijn, zijn dit zelden de enige producten die worden gevormd. In plaats daarvan verloopt de oxidatie van een brandstof door honderden (zelfs duizenden) elementaire chemische stappen met evenredige aantallen chemische soorten die tijdens het proces worden gegenereerd (zie *bijlage F*). De verbranding van brandstoffen vindt plaats in zowel een voorgemengde als een niet-gemengde modus. Bij de eerste wordt de brandstof en oxidatiemiddel gemengd vóór de verbranding en bij de laatste worden de brandstof en oxidatiemiddel gescheiden voordat de verbranding plaatsvindt. De meeste praktische verbrandingsapparaten werken (vanwege veiligheidsproblemen) in de niet-gepremixte modus.

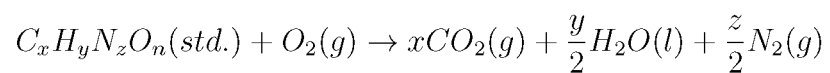
Soms kan verbranding spontaan optreden. In dergelijke gevallen begint brandbare stoffen, zoals hooi of kolen, die in bulk worden opgeslagen, een langzaam oxidatieproces (als bacteriële fermentatie of atmosferoxidatie) onder omstandigheden die geen kant-en-klare warmteafvoer mogelijk maken, bijvoorbeeld in het midden van een hooistapel of een stapel oliehoudende lappen. Oxidatie verhoogt geleidelijk de temperatuur in de massa tot het punt waarop een brand ontstaat. Gewassen worden vaak gedroogd voordat ze worden opgeslagen of, tijdens opslag, door geforceerde luchtcirculatie, om spontane verbranding te voorkomen door fermentatie te remmen. Om dezelfde reden wordt zachte kool bevochtigd om de oxidatie van de lucht te onderdrukken.

Arbitraire brandstof-luchtmengsels kunnen al dan niet branden. Het mengsel moet binnen de ontvlambaarheidslimieten voor de specifieke brandstof vallen. De ontvlambaarheidslimiet definieert de concentraties brandstofdamp die kunnen worden ontstoken en zo verbranding kunnen in stand houden. Als het mengsel buiten deze grenzen valt, kan de verbranding niet worden gehandhaafd. Dit impliceert dat, als er te veel brandstof en te weinig zuurstof is, het mengsel buiten de zogenaamde 'rijke ontvlambaarheidslimiet' zal vallen en, als er te veel zuurstof en te weinig brandstof is, zal het mengsel buiten de lage ontvlambaarheidslimiet vallen. Deze limieten zijn afhankelijk van brandstof en druk. Afbeelding 2 illustreert een voorbeeld van ontvlambaarheidslimieten voor methaan-luchtmengsels.

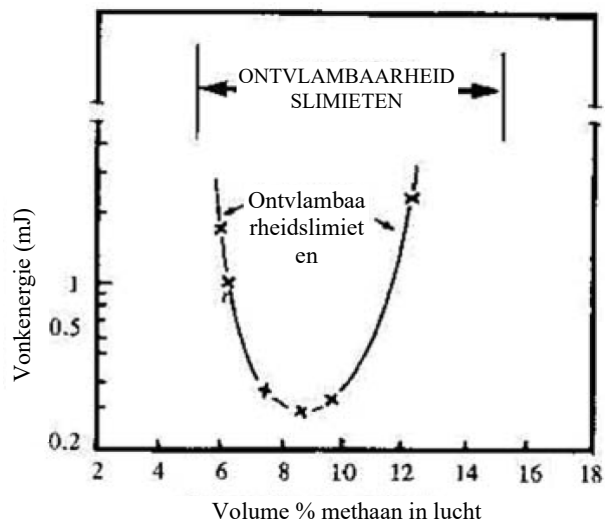
Voor het ontsteken van een brandstof-luchtmengsel is een externe energievoorziening nodig. De minimale hoeveelheid energie die nodig is voor de verbranding van een brandstof-luchtmengsel wordt de minimale ontstekingsenergie genoemd. Elke brandstof heeft een andere minimale ontstekingsenergie, afhankelijk van de hoeveelheid aanwezige zuurstof. Minimale ontstekingsenergie varieert afhankelijk van waar in de ontvlambaarheidsregio het brandstof-luchtmengsel valt. Mengsels die in de buurt van de hoge brandbaarheidsgrens liggen, hebben gewoonlijk meer energie nodig om te ontbranden dan mengsels die tussen de hoge en lage brandbaarheidsgrens vallen. Hetzelfde concept is van toepassing op mengsels nabij de lage ontvlambaarheidslimiet. In figuur 3 en 4 staan de minimale ontstekingsenergieën en de minimale ontstekingstemperaturen voor een verscheidenheid aan koolwaterstofbrandstof vermeld.

Uit figuur 4 blijkt dat de ontstekingstemperatuur van alkanen, alkenen en alkyne in het algemeen ligt tussen 225C-525C. Als de temperatuur van het brandstof-luchtmengsel boven de ontstekingstemperatuur komt, ervaart het systeem een snelle temperatuurstijging. Dit is een direct gevolg van de hitte van de verbranding van de specifieke brandstof. Het wordt gedefinieerd als de warmte die vrijkomt bij de volledige verbranding van een verbinding in haar normale toestand tot stabiele

producten in hun normale toestand, d.w.z. waterstof wordt omgezet in water (in zijn vloeibare toestand), koolstof wordt omgezet in koolstofdioxidegas en stikstof wordt omgezet in stikstofgas. Dat wil zeggen, de verbrandingswarmte, $\Delta H_{\text{verbranding}}$, is de reactiewarmte van het volgende proces:



waarbij x , y , z en n worden gebruikt om de vergelijking in evenwicht te brengen.



Afbeelding 2 - Ontvlambaarheidslimieten voor methaan. Van: Zabetakis, M.G., *Ontvlambaarheidskenmerken van brandbare gassen en dampen*, bulletin 627, U.S. Department of the Interior, Bureau of Mines, 1965.

Minimale ontstekingsenergieën

Minimale ontstekingsenergie voor geselecteerde gassen ¹	
Chemisch	Minimale ontstekingsenergie (mJ)
Acetyleen	0.020
Benzeen	0.225
1,3-butadien	0.125
<i>n</i> -Butaan	0.260
Cyclohexaan	0.223
Cyclopropan	0.180
Ethane	0.240
Etheen	0.124
Ethylacetaat	0.480
Ethyleenoxide	0.062
<i>n</i> -Heptaan	0.240
Hexaan	0.248
Waterstof	0.018
Methaan	0.280
Methanol	0.140
Methylacetyleen	0.120
Methylethylketon	0.280
<i>n</i> -Pentaan	0.220
2-Pentane	0.180
Propaan	0.250

¹ Gegevens van I. Glassman, *Verbranding*, 3d ed. (New York: Academic Press, 1996).

Afbeelding 3 - Minimale ontstekingsenergie voor diverse koolwaterstofbrandstoffen.

Gas of damp	Thermische ontstekings temperatuur (°C)
methaan, CH ₄	540
propaan, C ₃ H ₈	450
<i>n</i> -hexaan, C ₆ H ₁₄	225
<i>n</i> -octaan, C ₈ H ₁₈	220
ethaan, C ₂ H ₆	515
ethyleen, C ₂ H ₄	490
acetyleen, C ₂ H ₂	305
koolstofdisulfide, CS ₂	90
diethylether, C ₂ H ₅ OC ₂ H ₅	160
waterstof, H ₂	400

Afbeelding 4 - Minimale ontstekings temperaturen voor diverse koolwaterstofbrandstoffen.

Referenties

- [1] D. Gross, J. J. Loftus, and A. F. Robertson. Method for measuring smoke from burning materials. *American Society for Testing Materials*, ASTM STP 422:166, 1967.
- [2] G. G. Mulholland. Smoke production and properties. In P. J. DiNenno and et al., editors, *SFPE Handbook of Fire Protection Engineering, 3rd Edition*. The National Institute of Standards and Technology, 2002.
- [3] T. Ben-Avraham. <https://canvas.santarosa.edu/courses/16434>.
- [4] J. D. Ware. <https://www.tobaccopedia.org/7-major-types-of-tobacco/>.
- [5] U. S. N. L. of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/nicotine>.
- [6] W. W. Garner. Methods of testing the burning quality of cigar tobacco. *Bur. Plant. Indus. Bul.*, 100(4):1-16, 1906.
- [7] P. J. Anderson and T. R. Swanback. Effect of fertilizers on the combustion of tobacco. *Conn. Agr. Exp. Sta. Bul.*, 299:166-176, 1929.
- [8] J. Johnson. Experiments on the burn of cigars. *Wis. Agr. Exp. Sta. Res. Bul.*, 140:24, 1941.
- [9] J. Johnson, W. B. Ogden, and O. J. Attoe. Experiments on the leaf-burn of tobacco. *Wis. Agr. Exp. Sta. Res. Bul.*, 153:75, 1944.
- [10] J. A. Weybrew. Personal communication to t. w. tibbitts, 1955.
- [11] J. M. Elliott and L. S. Vickery. The effect of some physical variables on the rate of burn of ground tobacco. *Tobacco Science*, 4:186-189, 1960.
- [12] C. G. McKee. *The Effects of Fertilizer Rate, Method of Fertilizer Application and Plant Spacing on the Yield, Quality, Value and Burn of Maryland Tobacco*. PhD thesis, University of Maryland, 1959.
- [13] T. W. Tibbitts. Ignition temperature of tobacco. method of determination and relation to leaf burn. *Tobacco*, 155(19):30-33, 1962.
- [14] W. Wang and et al. Studies on thermal behavior of reconstituted tobacco sheet. *Thermochimica Acta*, 437(1):7-11, 2005.
- [15] O. Senneca and et al. Patterns and kinetics of pyrolysis of tobacco under inert and oxidative conditions. *J. Anal. and Appl. Pyrolysis*, 79(1):227-233, 2007.
- [16] D. Eaton, B. Jakaj, M. Forster, J. Nicol, E. Mavropoulou, K. Scott, C. Liu, K. McAdam, J. Murphy, and C. J. Proctor. Assessment of tobacco heating product thp1.0. part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 93:4-13, 2018.

- [17] A. Rodgman and T. A. Perfetti. *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2013.
- [18] M. Forster, S. Fiebelkorn, C. Yurteri, D. Mariner, C. Liu, C. Wright, K. McAdam, J. Murphy, and C. J. Proctor. Assessment of novel tobacco heating product thpl.0. part 3: Cpmprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 93:14-23, 2018.
- [19] J. Fowles and E. Dybing. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control*, 12(4):424-430, 2003.
- [20] *The Health Consequences of Smoking 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA, 2014.
- [21] F. A. Williams. *Combustion Theory*. Addison-Wesley, 2nd edition, 1985.
- [22] K. K. Kuo. *Principles of Combustion*. Wiley, New York, 2nd edition, 2005.
- [23] T. Poinsoot and D. Veynante. *Theoretical and Numerical Combustion*. Edwards, 2nd edition, 2005.
- [24] V. Giovangigli. *Multicomponent Flow Modelling*. Modelling and Simulation in Science, Engineering and Technology. Birkhäuser, Boston, 1999.
- [25] E. S. Oran and J. P. Boris. Detailed modeling of combustion systems. *Prog. Energ. Combust.*, 7(1):1-72, 1981.
- [26] T. P. Coffee and J. M. Heimerl. Transport algorithms for premixed, laminar steady-state flames. *Comb. and Flame*, 43:273-289, 1981.
- [27] V. Giovangigli, L. Matuszewski, and F. Dupoirieux. Detailed modeling of planar transcritical $H_2 - O_2 - N_2$ flames, 2010. CMAP Preprint 688.
- [28] A. Ern and V. Giovangigli. *Multicomponent Transport Algorithms*. Number m 24 in Lecture Notes in Physics. Springer, Berlin, 1994.
- [29] A. Ern and V. Giovangigli. EGLIB: A multicomponent transport software for fast and accurate evaluation algorithms, 2004. Retrieved from: <http://www.cmap.polytechnique.fr/www.eglib/>.
- [30] A. Ern and V. Giovangigli. Thermal diffusion effects in hydrogen-air and methane-air flames. *Comb. Theory and Modelling*, 2:349-372, 1998.
- [31] D. E. Rosner, R. S. Israel, and B. L. Mantia. Heavy species Ludwig-Soret transport effects in air-breathing combustion. *Combust. Flame*, 123(4):547-560, 2000.

- [32] J. F. Grcar, J. B. Bell, and M. S. Day. The Soret effect in naturally propagating, premixed, lean, hydrogen-air flames. Technical Report LBNL-669E, Lawrence Livermore National Laboratory, 2008.
- [33] R. J. Kee, J. A. Miller, and T. H. Jefferson. Chemkin: A general-purpose, problem-independent, transportable Fortran chemical kinetics code package. Technical Report SAND80-8003, Sandia National Laboratories, 1980.
- [34] R. J. Kee, J. Warnatz, and J. A. Miller. A Fortran computer code package for the evaluation of gas-phase viscosities, conductivities, and diffusion coefficients. Technical Report SAND83-8209, Sandia National Laboratories, 1983.
- [35] R. J. Kee, F. M. Rupley, and J. A. Miller. Chemkin-II: A Fortran chemical kinetics package for the analysis of gas-phase chemical kinetics. Technical Report SAND89-8009, Sandia National Laboratories, 1989.
- [36] R. J. Kee, G. Dixon-Lewis, J. Warnatz, M. E. Coltrin, and J. A. Miller. A Fortran computer code package for the evaluation of gas-phase, multicomponent transport properties. Technical Report SAND86-8246, Sandia National Laboratories, 1986.
- [37] V. Giovangigli and N. Darabiha. Vector computers and complex chemistry combustion. In C.- M. Brauner and C. Schmidt-Lainé, editors, *Mathematical Modeling in Combustion and Related Topics*, pages 491-503. Nijhoff, Dordrecht, 1988.
- [38] S. Gordon and B. J. McBride. Computer program for calculation of complex chemical equilibrium compositions, rocket performance, incident and reflected shocks and chapman-jouguet detonations. Technical Report SP-273, NASA, 1971.
- [39] M. D. Smooke, I. K. Puri, and K. Seshadri. A comparison between numerical calculations and experimental measurements of the structure of a counterflow diffusion flame burning diluted methane in diluted air. *Proc. of the Comb. Inst.*, 21(1):1783-1792, 1988.
- [40] J. A. Cooke, M. Bellucci, M. D. Smooke, A. Gomez, A. Violo, T. Faravelli, and E. Ranzi. Computational and experimental study of JP-8, a surrogate, and its components in counterflow diffusion flames. *Proc. of the Comb. Inst.*, 30(1):439-446, 2005.
- [41] diesel.me.berkeley.edu/gri.mech/new21/version21/text21.html.
- [42] R. J. Hall. The radiative source term for plane-parallel layers of reacting combustion gases. *J. Quant. Spectrosc. Ra.*, 49(5):517-523, 1993.
- [43] D. Edwards and A. Balakrishnan. Thermal radiation by combustion gases. *Int. J. Heat Mass Tran.*, 16(1):25-40, 1973.
- [44] E. S. Oran and J. P. Boris. *Numerical Simulation of Reactive Flow*. Elsevier, New York, 1987.

Verslag van Dr. Sally Satel MD

Analyse van de rol van niet-brandbare producten bij het verminderen van tabaksschade

14 Juni 2022

I. INLEIDING

1. Bijna een miljard mensen over de hele wereld roken dagelijks sigaretten.¹
2. Gelukkig is het zeer waarschijnlijk dat rokers die voor hun veertigste stoppen, het grootste deel van de excessieve sterfte als gevolg van roken vermijden, zo blijkt uit de baanbrekend Brits artsenonderzoek.² Immers, stoppen op welke leeftijd dan ook, betekent dat het ziekterisico aanzienlijk afneemt in vergelijking met het blijven roken, en hoe langer de periode van stoppen, hoe groter de vermindering van ziekterisico's. Volgens het US Surgeon General Report on Smoking Cessation: "Hoewel de voordelen van stoppen groter zijn naarmate iemand eerder in het leven stopt, bevestigt dit rapport dat het nooit te laat is om te stoppen met roken. Zelfs personen die jarenlang hebben gerookt of die veel hebben gerookt, kunnen gezondheids- en financiële voordelen realiseren door te stoppen met roken." ³ Toch zijn de stoppercentages zeer laag, van 3 procent tot 12 procent per jaar, en de terugvalpercentages zijn ook hoog, van 75 procent tot 80 procent in de eerste zes maanden en tussen 30 procent en 40 procent, zelfs na één jaar onthouding.⁴
3. Daarom verdienen tabak- en nicotineproducten met een verlaagd risico die een alternatief vormen voor conventionele sigaretten en daardoor het aantal rokers kunnen verminderen, serieuze aandacht. Elektronische sigaretten (e-sigaretten) en Heat Not Burn ("HNB") apparaten (samen "niet-brandbare" middelen) zijn veelbelovend bij het bereiken van dit doel van het verminderen van tabaksschade door het vervangen van roken.

E-sigaretten

4. Ter informatie: E-sigaretten zijn op batterijen werkende apparaten die een gearomatiseerde oplossing met nicotine verhitten en en omzetten in een inhaleerbare, of 'verdampbare' aerosol. Deze producten zijn een veelbelovend risicobeperkend alternatief voor rokers die anders niet zouden stoppen. Omdat e-sigaretten geen tabak verbranden, stoten zij slechts een fractie van de kankerverwekkende en gevaarlijke gassen uit dan conventionele sigaretten bevatten.

Heat Not Burn Producten

5. HNB-producten zijn een andere vorm van niet-brandbare sigaret alternatieven. In tegenstelling tot e-sigaretten bevatten HNB-producten wel tabak, maar wordt die niet verbrand. In plaats daarvan verwarmen ze het materiaal genoeg om een aerosol te creëren die de gebruiker vervolgens inhaleert. Als er geen verbranding plaatsvindt, bevat de aerosol van HNB-producten veel minder en lagere concentraties giftige chemische stoffen dan sigarettenrook.

Tabaksschadevermindering

6. De filosofie van "tabaksschadevermindering" is gericht op het verminderen van schade aan de gezondheid van sigarettenrokers die niet bereid zijn om te stoppen met het gebruik van nicotine via traditionele methoden (voornamelijk roken van sigaretten) door de vervanging van andere niet-brandbare nicotineproducten aan te moedigen.

II. ACHTERGROND, MANDAAT EN SAMENVATTENDE CONCLUSIES

7. Ik ben een arts die gespecialiseerd is in verslavingspsychiatrie en een wetenschapper bij het American Enterprise Institute met expertise in volksgezondheidsbeleid, verslaving

en schadevermindering. Ik zit ook in de huidige nationale adviesraad van de Substance Abuse and Mental Health Services Administration en in 2019 heb ik getuigd voor de US House Labor, Health, and Education Appropriations Subcommittee over tiener vaping en het in evenwicht brengen van de bescherming van de jeugd met de gezondheid van rokers. Meer informatie over mijn kwalificaties en ervaring vindt u in mijn cv die bij dit rapport is gevoegd.

8. Ik ben door British American Tobacco gevraagd om een mening te geven op basis van mijn medische achtergrond, expertise en beoordeling van de wetenschappelijke literatuur en wetenschap over de rol van niet-brandbare producten bij het beperken van tabaksschade. Ik heb de ontwikkeling van e-sigaretten en HNB-producten als versturende technologieën voor de volksgezondheid nauwgezet gevolgd. Voor dit deskundigenverslag is mij gevraagd vijf vragen te beantwoorden.
9. De eerste betreft de vergelijkende risico's van e-sigaretten en HNB-producten in vergelijking met conventionele sigaretten. Hoewel e-sigaretten en HNB-producten niet lang genoeg in gebruik zijn geweest om epidemiologische gegevens op lange termijn te bevatten over gezondheidsrisico's op lange termijn, beschouwen deskundigen e-sigaretten en HNB-producten als veel veiliger dan conventionele sigaretten. Onderzoeken tonen in feite een dramatische vermindering van de blootstelling aan giftige stoffen aan, bijna tot het niveau van niet-rokers of stoppers – verantwoordelijk voor de gedocumenteerde verbeteringen in de gezondheid van rokers die overstappen op e-sigaretten en HNB-producten.
10. Het tweede punt van mijn onderzoek is conceptueel: Waarom is de vooruitgang in de volksgezondheid afhankelijk van het inzicht in het vergelijkend risico in plaats van absoluut risico? In dit rapport worden de gezondheidsrisico's van niet-brandbare producten vergeleken met de gevaren van brandbare tabaksproducten, terwijl het absolute risico het risico van niet-brandbare producten evalueert in vergelijking met het helemaal niet gebruiken van nicotineproducten. Het is een basis van gezond gezondheidsbeleid dat mensen overwegen keuzes voor zichzelf maken. Dit is alleen mogelijk als deskundigen op het gebied van volksgezondheid en geneeskunde de meest nauwkeurige informatie communiceren over de kosten en voordelen van alternatieven.
11. De derde vraag is of niet-brandbare producten een effectief vervangingsmiddel zijn voor conventioneel roken. In dit rapport laat ik zien hoe verschillende soorten wetenschappelijk bewijs samenkomen om aan te tonen dat, hoewel het niet op de markt is gebracht als apparaten voor stoppen met roken, veel rokers niet-brandbare producten gebruiken om te stoppen met roken. Het bewijs omvat gegevens afkomstig van grote populaties, van vragenlijsten ingediend bij grote groepen mensen, en van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (dat laatstgenoemde toont ongeveer twee keer zo veel effect op het stoppen van roken in vergelijking met nicotinevervangende therapie ("NRT") bij gecontroleerde omstandigheden). Met name vaping is nu het meest populaire en succesvolle product dat wordt gebruikt om te stoppen met roken.
12. Het vierde zorgdomein is smaken en hun rol in het aanmoedigen van rokers om over te schakelen van conventionele sigaretten naar e-sigaretten en HNB-producten. Gegevens tonen consequent aan dat smaken cruciaal zijn voor de voorkeur van volwassenen voor vaperen boven roken en voor het vergemakkelijken van de overgang van tabaksverbranding naar aerosol nicotine. Tegelijkertijd blijkt uit onderzoeken onder jongeren die aan vaping hebben gedaan, dat smaken niet de primaire aantrekkingskracht van vaping zijn.
13. Als vijfde ga ik in op de bezorgdheid dat het gebruik van e-sigaretten (en in mindere mate HNB-producten), vooral onder jongeren, dient als een introductie tot toekomstig roken van sigaretten (de gatewayhypothese). Bewijs uit de VS en het Verenigd Koninkrijk

toont aan dat regelmatig gebruik van e-sigaretten door de jeugd zeldzaam is en dat het zo- genoemde gatewayeffect niet gematerialiseerd is. Integendeel, uit studies blijkt dat tieners in de VS nu het laagste percentage sigaretten in de geschiedenis roken en dat de prevalentie van roken juist in de periode van de populariteit van vaping ongekend is gedaald. In plaats van als een toegangspoort tot het roken te dienen, lijkt het gebruik van vaping door tieners, daar waar het voorkomt, te dienen als vervanging voor het roken door tieners. In dit opzicht verdring ik angst rond de gatewaytheorie door grote onderzoeken aan te halen die een gemeenschappelijke kwetsbaarheid voor zowel roken als vaper constateren. Met andere woorden, jongeren die ervoor kiezen om te vaper, delen vaak voorkomende risicofactoren met jongeren die roken, en zonder e-sigaretten, zouden ze in plaats daarvan misschien sigaretten hebben gerookt. Bovendien is de logica van rookpatronen inconsistent met een causaal verband tussen vaper en roken. Als e-sigaretten er immers voor zorgden dat de jeugd zou gaan roken, zouden we na de opkomst van e-sigaretten een toename van het roken hebben gezien. Maar in werkelijkheid is het tegenovergestelde gebeurd. Naarmate de experimenten met e-sigaretten en, in veel mindere mate, het regelmatige vaper door jongeren is toegenomen, is het roken afgenomen. Ten slotte, als reactie op degenen die beweren dat het gebruik van niet-brandbaar het roken heeft "gerenormaliseerd", is er geruststelling voorhanden: gegevens uit twee landen die e-sigaretten in verschillende mate hebben omarmd, het Verenigd Koninkrijk en de VS, tonen aan dat het aantal jongeren en volwassenen die roken op hun laagste niveau ooit zijn.

14. Tot slot bespreek ik de implicaties van deze huidige wetenschappelijke kennis voor het volksgezondheidsbeleid. Natuurlijk valt er meer te leren over de huidige en toekomstige producten met een lager risico. Ik citeer Sir Austin Bradford Hill, de overleden Engelse epidemioloog en statisticus,⁵ "Alle wetenschappelijke werk is onvolledig - ongeacht of het observationeel of experimenteel is. Al het wetenschappelijke werk kan worden verstoord of gewijzigd door voortschrijdende kennis. Dat geeft ons niet de vrijheid om de kennis die we al hebben te negeren of de actie die het lijkt te vereisen op een bepaald moment uit te stellen."⁶

Tot nu toe hebben we aanzienlijke kennis opgedaan over e-sigaretten en HNB-producten. Gegevens bevestigen consistent een relatieve afname in schadelijke blootstelling aan giftige stoffen die verband houden met niet-brandbare producten in vergelijking met voortgezet roken, naast de verbetering in de pulmonale en cardiovasculaire gezondheid van gebruikers, gecombineerd met de effectiviteit van niet-brandbare producten als vervanging van conventionele sigaretten.

15. Het is dan ook mijn stellige medische en wetenschappelijke mening dat beleidsmakers e-sigaretten en HNB-producten breed toegankelijk moeten maken voor volwassen rokers, zodat de producten hun potentieel voor de volksgezondheid kunnen waarmaken. In geen geval mogen zij worden verboden of onderworpen aan al te beperkende limieten inzake nicotineresterkte, smaakverboden, beperkende tabaksproductvoorschriften of belasting op de hoge tarieven die van toepassing zijn op brandbare sigaretten.

III. OVERTUIGEND BEWIJS DAT AANTOONT DAT E-SIGARETTEN EN HNB-PRODUCTEN AANZIENLIJK MINDER SCHADELIJK ZIJN DAN CONVENTIONELE SIGARETTEN

E-sigaretten

16. Sigaretten bevatten ongeveer 7.000 chemicaliën, waaronder 70 bij de mens bekende kankerverwekkende stoffen, koolmonoxide, stikstofdioxide en andere gasvormige bestanddelen. Verschillende analyses van e-sigaret-aerosol tonen aan dat hoewel het enkele toxinen en kankerverwekkende stoffen bevat, deze veel minder in aantal zijn en in veel lagere concentraties aanwezig zijn dan die welke in sigarettenrook worden aangetroffen. De kankerverwekkende stoffen in conventionele

- sigaretten overschrijden bijvoorbeeld die van e-sigaret aerosol door twee grote ordes.⁷ Met andere woorden, sommige toxische stoffen in conventionele sigaretten overschrijden bijvoorbeeld die in e-sigaret aerosol "met het 100-voudige". Zoals verwacht toont een groeiende hoeveelheid klinisch bewijs dat de blootstelling van volwassen rokers aan carcinogenen en toxische middelen aanzienlijk daalt na hun overgang naar vaping. Die spiegels zijn zelfs vergelijkbaar met die gemeten bij 'cold-turkey'-stoppers zonder hulp.⁸
17. Een van de vroegste onderzoeken naar e-sigaret aerosolen verscheen in 2012 in het tijdschrift *Tobacco Control*.⁹ Onderzoekers van het Roswell Park Cancer Institute screenen de damp die werd gegenereerd door 12 merken e-sigaretten, op vier groepen potentieel toxische en kankerverwekkende verbindingen: carbonylen (zoals formaldehyde en acetaldehyde), vluchtige organische verbindingen en nitrosamines. Uit het onderzoek bleek dat zware metalen, zoals cadmium, lood en nikkel aanwezig kunnen zijn, maar in hoeveelheden en vormen die als niet-toxisch worden beschouwd.¹⁰ "We ontdekten dat de e-sigarettdampen een aantal toxische stoffen bevatten", schrijven de auteurs, en zij merken daarbij op dat "de spiegels van de toxische middelen 9–450 keer lager waren dan in sigarettenrook en in veel gevallen vergelijkbaar waren met de sporen die in het referentieproduct werden aangetroffen."
 18. In 2015 heeft Public Health England ("PHE") een spraakmakend rapport uitgebracht over e-sigaretten waarin werd geraamd dat vaping ongeveer 95 procent veiliger is dan roken.¹¹
Analisten hebben deze schatting afgeleid uit gegevens die aantonen dat de bestanddelen van sigarettenrook die de gezondheid schaden - inclusief carcinogenen - ofwel afwezig zijn in e-sigarettdamp ofwel, indien aanwezig, ze zich meestal op niveaus bevinden die veel lager zijn dan 5 procent van de rookdosis (meestal lager dan 1 procent en ver onder de veiligheidslimieten voor beroepsmatige blootstelling).¹² "Hoewel vaping misschien niet 100 procent veilig is, zijn de meeste chemische stoffen die rookgerelateerde ziekten veroorzaken afwezig en vormen de aanwezige chemische stoffen een beperkt gevaar," aldus het agentschap. In 2016 sloot het Royal College of Physicians zich aan bij de belangrijkste bevindingen van PHE: "[a]lhoewel het niet mogelijk is om de gezondheidsrisico's op lange termijn in verband met e-sigaretten nauwkeurig te kwantificeren, suggereren de beschikbare gegevens dat het onwaarschijnlijk is dat ze meer dan 5% van de risico's in verband met gerookte tabaksproducten zullen overschrijden, en dat ze waarschijnlijk aanzienlijk lager zijn dan dit cijfer."¹³
 19. In 2018 heeft PHE het bewijs bijgewerkt in een review van zowel e-sigaretten als HNB-producten. "Onze nieuwe review versterkt de bevinding dat vaping een fractie is van het risico van roken, ten minste 95 procent minder schadelijk is en een verwaarloosbaar risico vormt voor omstanders [behoudens voor mensen met astma of andere ademhalingsaandoeningen, die kwetsbaar zijn voor talloze omgevingsirritaties]. Toch gelooft meer dan de helft van de rokers ten onrechte dat vaping even schadelijk is als roken of weet het gewoon niet," zo vatten zij samen.¹⁴
 20. Zo ook schreven de Amerikaanse National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine in 2018: "Laboratoriumtests van e-sigaret ingrediënten, in vitro toxicologische tests, en korte termijn menselijke studies suggereren dat e-sigaretten waarschijnlijk veel minder schadelijk zijn dan brandbare tabakssigaretten."¹⁵
 21. Het rapport van het UK Committee on Toxicity's ("COT") 2020, waarin zowel blootstelling aan gebruikers als blootstelling aan omgevingsfactoren werd behandeld, stelde vast dat bestanddelen zoals propyleenglycol en glycerol bij gebruikers een "laag niveau van bezorgdheid" veroorzaken. Met betrekking tot "andere bestanddelen" stelt het rapport: "Gegevens uit biomonitoringstudies ondersteunen de conclusie dat de blootstelling aan niveaus van tabaksgerelateerde toxicanten

geassocieerd met E(N)NDS-gebruik is lager dan bij conventioneel roken van sigaretten, maar niet zo laag als bij niet-gebruikers van tabaksproducten." Over het algemeen concludeerde het COT: "Het gebruik van E(N)NDS-producten, geproduceerd volgens de juiste productienormen en gebruikt zoals aanbevolen, als vervanging voor [brandbare sigaretten] roken, is waarschijnlijk geassocieerd met een vermindering van het totale risico op nadelige gezondheidseffecten, hoewel de omvang van de daling afhankelijk zal zijn van het effect in kwestie."

22. Er is ook bewijs voor verbeteringen in cardiovasculaire en longfuncties bij sigarettenrokers die volledig overstappen op e-sigaretten, volgens een recent overzichtsartikel in het *American Journal of Public Health*.¹⁶ Andere rapporten tonen aan dat tests van long- en vaatfunctie en hypertensie¹⁷ verbetering aantreffen bij rokers die overstappen op e-sigaretten. ¹⁸ In termen van waargenomen welzijn melden exclusieve gebruikers van e-sigaretten, die grotendeels ex-rokers waren, minder ademhalingsymptomen dan sigarettenrokers en dubbelgebruikers.¹⁹

Heat Not Burn Producten

23. HNB-producten worden steeds populairder en omdat ze geen tabak verbranden, brengen zij geen gezondheidsrisico's met zich mee die vergelijkbaar zijn met traditionele brandbare tabaksproducten. In een "bewijsoverzicht" uit 2018 van Public Health England,²⁰ verklaarden de auteurs: "Vergeleken met sigarettenrook zullen verwarmde tabaksproducten gebruikers en omstanders waarschijnlijk blootstellen aan lagere niveaus van stofdeeltjes en schadelijke en potentieel schadelijke verbindingen. De omvang van de gevonden vermindering verschilt per onderzoek."
24. In juli 2020 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) toestemming gegeven voor het op de markt brengen van een HNB-product. De producenten mochten beweren dat het product de productie van schadelijke en mogelijk schadelijke chemicaliën aanzienlijk vermindert en dat wetenschappelijke onderzoeken hebben aangetoond dat het volledig overschakelen van conventionele sigaretten op het product de blootstelling van de gebruiker aan schadelijke of mogelijk schadelijke chemicaliën aanzienlijk vermindert. Mitch Zeller, J.D., directeur van het Center for Tobacco Products van de FDA werd als volgt geciteerd in het persbericht van het agentschap: "Uit gegevens die door het bedrijf zijn verstrekt, blijkt dat het op de markt brengen van deze specifieke producten met de toegestane informatie, verslaafde volwassen rokers zou kunnen helpen af te stappen van brandende sigaretten en het verminderen van hun blootstelling aan schadelijke chemicaliën, maar alleen als ze volledig overschakelen." ²¹
25. HNB-producten produceren hogere niveaus van toxische middelen dan e-sigaretten, maar de spiegels zijn nog steeds aanzienlijk lager dan bij sigarettenrook.²² Uit de gepubliceerde resultaten van laboratoriumonderzoek van een HNB-product door Japanse onderzoekers, bleek dat de concentratie van tabaksspecifieke nitrosaminen ("TSNA's") een vijfde was en koolmonoxide (CO) eenhonderdste was van die van conventionele verbrandingssigaretten.²³ Uit een toxicologische productbeoordeling bleek dat het gehalte aan aldehyden ongeveer 80 tot 95 procent lager was dan bij sigaretten en dat het gehalte aan vluchtige organische stoffen ongeveer 97 tot 99 procent lager was.²⁴ Een ander toxicologisch onderzoek met behulp van een 'blootstellingsmarge'-analyse meldde dat een HNB-product het risico van blootstelling aan 9 van de 20 meest toxische verbindingen in tabak verminderde, waarbij het gebruik van HNB werd vergeleken met het roken van conventionele tabaksproducten.²⁵

26. Ikonomidis en collega's 2021²⁶ randomiseerden 50 rokers naar gewone sigaretten en een HNB-product. Gebruikers van het HNB-product vertoonden minder aantasting in endotheelfunctie, arteriële stijfheid, myocarddeformatie, oxidatieve stress en bloedplaatjesactivatie, zowel acuut als na 1 maand overschakeling op uitsluitend HNB-gebruik. Eind 2021 bevestigde een internationaal team van onderzoekers in *Nature* dat bijna 80 procent van de cytotoxische effecten op bronchiale epitheelcellen te wijten zijn aan vluchtige verbindingen in de dampfase van de rook en vond "geen cytotoxiciteit op bronchiale epitheelcellen met enig [HNB of e-sigaret] product".²⁷ Bij het afzonderlijk onderzoeken van koolmonoxide in een klinisch onderzoek bij mensen, ondervonden 12 volwassen rokers (6 mannen, 6 vrouwen) geen verhoging van de koolmonoxidespiegels, een risicofactor voor cardiovasculaire ziekte, gemeten met intervallen tot 45 minuten na gebruik.²⁸
27. Daarnaast bleek uit een gerandomiseerd controleonderzoek van 2021 dat in het Verenigd Koninkrijk werd uitgevoerd dat biomarkers van blootstelling en mogelijke schade worden verminderd wanneer rokers overschakelen van het roken van sigaretten naar exclusief gebruik van een tabaksverwarmingsproduct.²⁹ Het product dat in het onderzoek werd gebruikt, waren het glo THP-apparaat en Neostick tabaksverbruiksartikelen. Na 180 dagen observatie bleven de biologische markers van blootstelling en schade in de rokersgroep stabiel, terwijl de niveaus van de meeste biologische markers van blootstelling bij gebruikers van het glo-centrum, en dus van schade, aanzienlijk verminderden, en vergelijkbaar werden met die van controles van mensen die zich onthielden van het roken van sigaretten.

IV. EEN GEZOND GEZONDHEIDSBELEID VEREIST EEN FOCUS OP VERGELIJKENDE RISICO'S, NIET OP ABSOLUTE RISICO'S VAN NIET-BRANDBARE STOFFEN IN EEN VACUÛM

28. Wat moeten klinici, beleidsmakers en rokers denken van de beweringen dat e-sigaretten en HNB-producten "niet zonder schade" zijn?³⁰ Zeker, vaping en HNB gebruik zijn niet zonder risico. Toch vereist de vooruitgang van de volksgezondheid het evalueren van de effecten van niet-brandbare producten in vergelijking met de impact van conventionele sigaretten. Analyse van een dergelijk vergelijkend risico is van cruciaal belang voor een schade-reductiekader. Het is inderdaad een ethische noodzaak voor de volksgezondheid en medische gebieden om rokers informatie te geven over minder gevaarlijke manieren om nicotine te consumeren en om rokers die anders zouden blijven roken aan te moedigen, om niet-brandbare stoffen te proberen, zelfs als deze minder gevaarlijke vormen niet zonder risico zijn.
29. Helaas misleiden een aantal spraakmakende internationale instanties het publiek over niet-brandbare stoffen door alleen de absolute risico's te presenteren. Ongetwijfeld moeten gezondheidsdeskundigen transparant zijn over negatieve gevolgen van e-sigaretten en andere niet-brandbare stoffen, maar wanneer ze dergelijke informatie onnauwkeurig presenteren en, in een vacuüm, dat wil zeggen, zonder de vergelijkende risico's van deze producten te vergelijken met brandbare sigaretten, kunnen ze meer kwaad doen dan goed.
30. De Wereldgezondheidsorganisatie ("WHO") toont prominent de volgende waarschuwingen in haar materialen voor het publiek: "ENDS [Electronic Nicotine Delivery Systems] bevatten verschillende hoeveelheden nicotine en schadelijke emissies"; "ENDS stelt niet-rokers en omstanders bloot aan nicotine en andere schadelijke chemische stoffen"; en "Er bestaat een risico dat de apparaten lekken, of dat kinderen de vloeistof inslikken, en ENDS kunnen ernstige verwondingen veroorzaken, waaronder brandwonden, door brand en explosies."³¹ Het *Wetenschappelijk Comité voor Gezondheid, Milieu en Opkomende Risico's van de Europese Unie* ("WCGM") geeft in zijn rapport voor 2020 alleen een absolute beoordeling van de schade. Het waarschuwt voor een "matig gewicht aan

bewijs voor risico's van lokale irriterende schade aan de luchtwegen en matige, maar een groeiende hoeveelheid bewijs uit menselijke gegevens die suggereert dat elektronische sigaretten schadelijke gezondheidseffecten hebben, in het bijzonder maar niet beperkt tot het cardiovasculaire systeem." ³²

31. Deze publicaties vallen op vanwege hun methodologische gebreken. Robert Beaglehole, voormalige directeur van de afdeling chronische ziekten en gezondheidsbevordering bij de WHO, benadrukte deze gebreken en stelden de geldigheid van de uitspraken van de WHO ter discussie in een toespraak in december 2020 in het Verenigd Koninkrijk voor een publiek van e-sigarettonderzoekers.³³ Beaglehole zei dat de WHO "de weg kwijt was" en drong er bij het leiderschap op aan om te stoppen met het belemmeren van schadebeperkende inspanningen en adviseerde een onafhankelijk onderzoek naar het leiderschap van het agentschap.³⁴ Evenzo heeft het WCGM-verslag de beginselen van een gezonde analyse van de volksgezondheid met voeten getreden door zich uitsluitend te richten op het absolute risico en geen rekening te houden met de uitgebreide wetenschappelijke literatuur waaruit blijkt dat vape-aerosolen minder en aanzienlijk minder schadelijke chemische stoffen bevatten dan sigarettenrook.

Voorbeelden van overdreven risico

32. Het vinden van de juiste risico-batenbalans is cruciaal voor een gezond volksgezondheidsbeleid en vermindering van schade voor rokers, maar die evaluatie is afhankelijk van nauwkeurige schattingen van de risico's en voordelen. Met betrekking tot risico's is het belangrijk om te erkennen dat onderzoeken waarvan wordt gezegd dat ze schade ten gevolge van het vaperen hebben geïdentificeerd, deze negatieve effecten te vaak overdrijven. Hierdoor lijkt het nadeel van het vaperen groter dan het in werkelijkheid is en worden evaluaties van risico-batenverhoudingen onvermijdelijk verstoord.
33. Neem het voorbeeld van onderzoeken naar celschade. Experimenteerders stellen cellen doorgaans bloot in laboratoriumomgevingen en gaan ervan uit dat deze omgevingen lijken op de menselijke fysiologie. Maar ons lichaam beschikt over beschermende en regeneratieve mechanismen die de impact van blootstelling in het echte leven kunnen minimaliseren. Naïeve onderzoekers kunnen de resultaten dus overinterpretieren en concluderen dat hun bevindingen van werkelijke klinische relevantie zijn. Bovendien gebruiken dergelijke *in vitro* onderzoeken soms overmatige blootstellingen die niet correleren met menselijke ervaring en/of verzuimen zij de cellen bloot te stellen aan sigarettenrook als vergelijkingsconditie.
34. In het domein van onderzoek bij mensen hebben de media de neiging om zorgwekkende bevindingen te verspreiden onder alarmerende krantenkoppen. Opmerkelijke voorbeelden van gebrekkig onderzoek zijn een rapport uit januari 2015 in het *New England Journal of Medicine* getiteld "Hidden Formaldehyde in E-Cigarette Aerosols". ³⁵ De auteurs ontdekten formaldehyde in e-sigarettdamp na het verwarmen van een vaping-apparaat tot een hoge voltage-instelling. Uit deze bevinding suggereerden de auteurs dat vaping op lange termijn in verband wordt gebracht met een verhoogd levenslang kankerrisico dat vijf tot vijftien keer zo hoog is als het risico van langdurig roken. Maar -- en dit is belangrijk -- geen enkele gebruiker zou een e-sigaret zelfs hoog genoeg verhitten om de geregistreerde niveaus van formaldehyde in het onderzoek te produceren. De resulterende damp (bekend als een "droge puf") zou ondraaglijk irriterend zijn voor de keel. Toen de onderzoekers van *NEJM* hetzelfde apparaat testten op een voltageniveau dat normaal door de vapors wordt gebruikt, ontdekten ze geen formaldehyde.³⁶ In reactie daarop hebben twee deskundigen een formele klacht ingediend bij het *NEJM* die opriep tot intrekking van het artikel; veertig extra deskundigen schreven een ondersteunende brief.³⁷ Het pleidooi voor intrekking had geen succes, maar het tijdschrift *Addiction* publiceerde de klacht onder de titel "Onderzoeksbrief over

het risico op kanker door e-sigartetten was zo misleidend dat het moest worden ingetrokken." ³⁸ PHE corrigeerde ook de desinformatie rond het formaldehyde onderzoek in haar "evidence update" van 2015. ³⁹

35. In februari 2020 trok de *Journal of the American Heart Association* een artikel terug waarin werd beweerd dat vaping het risico op hartaanvallen verhoogde⁴⁰ — maar niet voordat andere wetenschappers krachtig bij de redactie van het tijdschrift hadden gepleit om het uit de wetenschappelijke literatuur te verwijderen omdat de bevindingen onjuist en ongeldig waren.⁴¹
36. Een recent rapport in het *American Journal of Preventive Medicine* probeerde een mogelijk verband tussen vaping en chronische longziekte vast te stellen.⁴² Onderzoekers maakten gebruik van overheidsgegevens van een cohort van rokers en vapers die met drie tussenpozen werden verzameld over een periode van vier jaar. Bij elk interval vroegen onderzoekers proefpersonen of ze waren gediagnosticeerd met chronische longziekte. Veel vapers die bij het eerste interval geen ziekte meldden, meldden deze later wel, waardoor de auteurs concludeerden dat e-sigaretten een risico vormden op chronische obstructieve longziekte, bronchitis en astma. De resultaten werden beïnvloed door het feit dat meer dan 99 procent van de onderzochte proefpersonen ex-rokers of dubbelgebruikers waren (d.w.z. ze vape-ten en rookten), wat sterk suggereert dat ze chronische longproblemen hadden lang voordat het onderzoek begon, ook al waren die aandoeningen niet formeel gediagnosticeerd. Uit een daaropvolgende analyse van dezelfde gegevens waarbij rekening werd gehouden met de vraag of de proefpersonen nooit rokers, ex-rokers of huidige rokers waren, bleek dat huidige of ex-gebruikers van e-sigaretten die nooit sigaretten hadden gerookt, geen grotere prevalentie van ademhalingsziekte hadden dan degenen die nooit brandbare tabak hadden gerookt en die nooit e-sigaretten hadden gebruikt.⁴³ Kort gezegd, bij vaperen werd geen verhoogd risico voor de onderzochte ademhalingsziekte vergeleken met mensen die niet vape-ten of rookten.
37. Tot slot, zij gewezen op een niet-gepubliceerde conferentiepresentatie dat openbaar werd gemaakt via een persbericht in 2021 door de *American Heart Association*, AHA. Het onderzoek meldde een vijftien procent hoger risico op een beroerte op jongere leeftijd voor gebruikers van e-sigaretten dan voor traditionele rokers. Hoewel het slechts een abstract en geen collegiaal getoetst tijdschriftartikel is, en dus voorlopig, kreeg de bevinding veel aandacht in de media. Een aantal deskundigen wees echter al snel op de tekortkomingen aan de hand van de samenvatting en vestigde de aandacht op drie facetten van het onderzoek: (1) dat een aantal e-sigaretgebruikers in dit cohort — waarschijnlijk een groot segment — rokers waren die mogelijk pas overgestapt waren op vaperen *nadat* ze een beroerte kregen; (2) dat geen enkele biologisch plausible hypothese kon verklaren hoe e-sigaretten het risico op een beroerte op jonge leeftijd kunnen verhogen, maar deze in de oudere groepen kunnen verlagen, zoals het onderzoek heeft vastgesteld; en (3) dat vapers in dit onderzoek in het algemeen minder kans hadden op beroertes dan personen die bleven roken — een belangrijk en verwacht resultaat dat de auteurs verdoezelden bij de presentatie van de bevindingen. ⁴⁴ De auteurs trokken het abstract en persbericht in, voorafgaand aan de AHA-conferentie.⁴⁵

Nicotine

38. Nicotine als chemische stof verdient aandacht in het kader van de risico-batenberekening omdat het publiek het regelmatig als een risicovolle component van het vaperen beschouwt. Klopt niet. Nicotine is het verslavende bestanddeel van tabak, maar het zijn de andere bestanddelen van tabaksrook, niet nicotine zelf, die voornamelijk ziekte veroorzaken bij het consumeren van sigarettenrokers.⁴⁶ Nicotine is niet carcinogeen.⁴⁷ In het algemeen

" speelt nicotine een kleine rol, of geen rol bij het veroorzaken van door roken geïnduceerde ziekten", aldus Neal Benowitz MD van het UCSF Center for Tobacco Control, Research, and Education in de *New England Journal of Medicine*.⁴⁸ Het publiek heeft echter de neiging de risico's van nicotine verkeerd te interpreteren als de zelfde of vergelijkbare risico's als die van het roken van tabak.

39. Zelfs veel artsen kennen deze feiten niet. Uit een enquête onder 826 voltijdse faculteitsleden in de scholen geneeskunde, volksgezondheid, tandheelkunde en verpleegkunde aan de Universiteit van Louisville (VS) bleek bijvoorbeeld dat 38 procent van hen dacht dat nicotine, los van roken, een hoge risicofactor is voor hartaanval en beroerte.⁴⁹

Achtendertig procent rangschikte nicotine als een hoogrisicofactor voor kanker van alle soorten en nog eens 37 procent beoordeelde het risico op nicotine als matig; en voor mondkanker waren de percentages respectievelijk 32 procent en 40 procent. In een enquête van 2019 onder 256 cursisten van de Europese Unie in de volksgezondheid, geloofde de overgrote meerderheid van de respondenten dat nicotine aanzienlijk bijdraagt aan de ziekte. Meer dan vier vijfde (82,2 procent) associeerde nicotine met alle rookgerelateerde ziekten, 59,1 procent gaf aan dat nicotine een belangrijke factor is in de ontwikkeling van longkanker, 62,1 procent dacht dat nicotine betrokken was bij de kwetsbaarheid voor kanker in andere organen en 72,7 procent achtte het verantwoordelijk voor atherosclerose.⁵⁰

Gevolgen van overdreven risico's

40. De waarschuwing voor het terugdringen van tabaksschade is dat "vapen niet veilig is". Dit is waar maar misleidend. Relatieve veiligheid in vergelijking met de ernstige gevaren van roken is wat rokers moeten weten. Slechter nog, anders gerespecteerde instanties zoals overheidsafdelingen voor volksgezondheid, non-profitorganisaties (zoals de American Lung Association en de American Academy of Pediatricians),⁵¹ en zelfs sommige medische en openbare gezondheidsscholen hebben informatie verspreid die volledig onjuist is. Voorbeelden hiervan zijn de waarschuwing dat is aangetoond dat e-vloeistof een zeer ernstige ziekte veroorzaakt die 'popcornlong' wordt genoemd, en dat het risico op een hartaanval en chronische obstructieve longziekte toeneemt.⁵²
41. Afgelopen januari heeft de American Heart Association bijvoorbeeld een pagina geplaatst met de naam "Is vapen veiliger dan roken?"⁵³ Het antwoord: "veel nadelen, weinig potentiële pluspunten". Naast andere ongegronde, tegenstrijdige beweringen, vertelt het de lezers: "De grootste bedreiging voor de volksgezondheid voor E-sigaretten kan zijn: De toenemende populariteit van vapen kan het roken 'hernormaliseren', dat al jaren is afgenomen." Een meer algemene inhoudsanalyse van media-aandacht laat ook vooroordelen zien. Uit een inhoudsanalyse van e-sigaretonderwerpen en thema's die in Amerikaanse nieuwsartikelen van 2015 tot 2018 werden behandeld, bleek bijvoorbeeld dat 70 procent van de artikelen over het vapen van genoemde risico's op e-sigaretten, terwijl slechts 37 procent de mogelijke voordelen opmerkte.⁵⁴
42. In de loop van de tijd hebben deze presentaties van de vermeende risico's van e-sigaretten invloed gehad op de publieke opinie van volwassenen. In 2012 bleek uit de Longitudinal Health Information National Trends Survey van het National Cancer Institute dat 39 procent van de respondenten geloofde dat e-sigaretten "minder schadelijk" of "veel minder schadelijk" waren dan roken.⁵⁵ Het jaar daarop was 40 procent die mening toegedaan.⁵⁶ Dat stijgende traject begon helaas in 2014 te dalen naar 17 procent in 2018 en naar 14,8 procent in 2019.⁵⁷ Een enquête van Reuters uit 2019 toonde aan dat 63 procent van de Amerikanen het oneens was met de stelling dat "vapen gezonder is dan traditionele sigaretten", een stijging van 16 procentpunt ten opzichte van de lente van 2016.⁵⁸ In het VK begon de publieke perceptie van het voordeel van vapen ten opzichte van

roken na 2015 af te nemen, volgens de Smoking Tool Kit Study,⁵⁹ die nationale rookpatronen en stopgedrag bij alle volwassenen bijhoudt. Tussen 2013 (toen het volgen van vaperen begon) en 2015 onderschreef meer dan de helft van de respondenten e-sigaretten als "minder schadelijk". In 2017 vond 44,2 procent vaperen minder schadelijk dan roken.⁶⁰ In 2020 dacht 29 procent van de huidige rokers dat vaperen minder schadelijk was dan roken.⁶¹

43. Uit de bijgewerkte feiten⁶² van PHE van maart 2020 bleek dat "[p]ercepties van schade door vaperen onder rokers steeds minder overeenkomen met het bewijsmateriaal. Het aandeel dat vond dat vaperen minder schadelijk was dan sigaretten daalde van 45% in 2014 naar 34% in 2019. Deze misvattingen komen vooral vaak voor bij rokers die niet vaperen." In het rapport werd ook geconcludeerd dat "toenemende onjuiste percepties onder het publiek over de nadelen van vaperen kunnen voorkomen dat sommige rokers die vape-producten gebruiken om te stoppen met roken". Uit het e-sigaret bewijsverslag van PHE dat in februari 2021 werd gepubliceerd, bleek ook dat "[p]ercepties van de schade veroorzaakt door vaperen in vergelijking met roken in toenemende mate niet in overeenstemming zijn met het bewijsmateriaal" en dat "[m]ispercepties van de relatieve schade van roken en vaperen moeten worden aangepakt."⁶³
44. Een onderzoek van het University College London⁶⁴ beoordeelde het verband tussen veranderingen in perceptie van schade en e-sigarettengebruik onder huidige tabaksrokers in Engeland tussen 2014 en 2019. De auteurs constateerden dat voor elke daling van 1 procent in de gemiddelde prevalentie van huidige tabaksrokers die de overtuiging onderschreven dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan brandbare sigaretten, de gemiddelde prevalentie van e-sigarettengebruik daalde met 0,48 procent. De uitspraak van de auteurs: "[...] onze resultaten benadrukken de noodzaak van een toename van media-presentaties en volksgezondheids campagnes gericht op de verminderde gezondheidsschade door over te schakelen van brandbare tabak naar e-sigaretten."
45. Kortom, het overdrijven van de risico's van niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten ondermijnt de volksgezondheidsdoelstellingen om rokers van conventionele sigaretten over te laten stappen naar minder schadelijke producten, waaronder e-sigaretten en HNB-producten.

V. OVERTUIGEND BEWIJS DAT E-SIGARETTEN EN HNB-PRODUCTEN HET ROKEN VERMINDEREN

46. Een aantal gerespecteerde gezondheidsinstanties hebben verklaard dat niet-brandbare producten minder giftig zijn dan conventionele sigaretten. Ze hebben rokers ook aangespoord om niet-brandbare sigaretten te proberen wanneer andere opties om te stoppen met roken niet werkten. Zo kondigde het Ministerie van Volksgezondheid Nieuw-Zeeland in 2020 bijvoorbeeld het volgende aan: "Er is steeds meer bewijs dat vaperen mensen kan helpen om te stoppen met roken", en dat "stoppen-met-roken diensten rokers moeten ondersteunen die ervoor kiezen vape-producten te gebruiken om te stoppen." Het ministerie overweegt ook [dat] vape-producten ongelijkheden kunnen verstoren en kunnen bijdragen aan een rookvrij 2025. ⁶⁵
47. Evenzo heeft het Royal College of Physicians vorig jaar een duidelijke verklaring afgegeven: "E-sigaretten zijn een effectieve behandeling voor tabaksverslaving en hun gebruik moet worden opgenomen en aangemoedigd in alle behandeltrajecten." ⁶⁶
48. Daarnaast onderschrijft Public Health England in haar jaarlijkse 'bewijs update' van 2021 ook vaperen als een middel om te stoppen met roken van sigaretten. Uit de PHE-update van 2021 bleek dat vape-producten de meest populaire hulpmiddelen bij het stoppen met roken zijn en dat vaperen positief samenhangt met succesvol stoppen met roken. Evenzo meldde de Britse National Health Service in 2017 dat meer dan 50.000

rokers in het Verenigd Koninkrijk stopten met roken met een vape-product en dat "[a]lternatieve nicotine toedieningsapparaten, zoals nicotine vape-producten, een cruciale rol zouden kunnen spelen bij het verminderen van de enorme gezondheidslast veroorzaakt door het roken van sigaretten." ⁶⁷ Daarnaast bevestigde een bericht begin 2020 van de Amerikaanse National Institutes of Health -- een onderzoeksupdate in plaats van een rapport of verklaring van het agentschap -- dat "gebruik van e-sigaretten ertoe kan leiden dat sommigen stoppen met traditionele sigaretten". ⁶⁸

49. Zoals hieronder besproken, en niettegenstaande de e-sigaretten niet worden verkocht als producten voor het stoppen met roken, is er een brede wetenschappelijke ondersteuning die de waarde van niet-brandbare stoffen in het verminderen van roken aantoonde.

E-sigaretten

50. Populatieonderzoeken -- retrospectieve analyses van grote groepen individuen -- analyseren veranderingen in de mate van roken of stoppen in de loop van de tijd. Dergelijke analyses zijn belangrijk bij het aantonen van het verband tussen e-sigaretgebruik en stoppen met roken. Met betrekking tot het gebruik van e-sigaretten vertonen ze een dramatische daling in de prevalentie van roken die samenvalt met de opname van vaping door de bevolking.
51. Uit onderzoek van het CDC dat in 2017 werd gepubliceerd, bleek bijvoorbeeld dat een groter percentage rokers dat probeerde te stoppen, e-sigaretten in de plaats stelden van de nicotinepleister, nicotinekauwgom of andere door de FDA goedgekeurde stopmiddelen. ⁶⁹
Daaropvolgende gegevens die hieronder worden besproken, suggereren ook dat de voorkeur zich vertaalt in succesvoller stoppen.
52. Veel onderzoeken hebben de invloed van e-sigarettengebruik op roken onderzocht. Hieronder volgt een representatieve steekproef.
53. Uit een CDC-onderzoek dat in 2020 werd gepubliceerd bleek dat 15,1 procent van de huidige exclusieve gebruikers van e-sigaretten onlangs 6 maanden of langer met succes stopten met roken.⁷⁰ Deze gegevens die in 2018 werden verzameld, overtroffen zowel het 3,3 procent stoppercentage voor mensen die andere tabaksproducten zonder sigaretten gebruiken, als het 6,6 procent stoppercentage voor mensen die geen tabaksproducten gebruiken. Opmerkelijk is dat 7,1 procent van de Amerikaanse volwassen rokers in 2018 aangaf recentelijk succesvol te zijn gestopt, dus het gebruik van e-sigaretten leverde twee keer zoveel stoppen op als alle volwassen rokers dat jaar.
54. Een rapport van 2019 in *Addiction* gebruikte maandelijks cross-sectionele enquêtegegevens die tussen 2006 en 2018 werden verzameld in het Verenigd Koninkrijk om een bijna verdubbeling van zelfgerapporteerde stopzetting onder gebruikers van e-sigaretten of varenicline te onthullen in vergelijking met andere stopproducten. "Er was weinig bewijs voor voordelen van het gebruik van andere hulpmiddelen voor het stoppen", concludeerden de auteurs. ⁷¹
55. Eind 2021 bleek uit een rapport dat werd gepubliceerd in *JAMA Network Open* dat rokers die dagelijks met vaperen begonnen meermaals eerder stopten dan degenen die nooit e-sigaretten gebruikten.⁷² In het bijzonder 5,8 procent van de volwassen dagelijkse sigarettenrokers die geen e-sigaretten gebruikten en niet van plan waren om ooit te stoppen met roken, rookten in feite helemaal geen sigaretten bij de follow-up. Ter vergelijking: 28 procent van degenen die dagelijks vaperen, zonder de intentie om te stoppen, waren rookvrij. De gegevens omvatten ongeveer 1.600 rokers uit het bevolkingsbeoordelingsonderzoek van Tobacco and Health (PATH) van de FDA (2014-2019) met name die niet van plan waren om te stoppen. "Deze bevindingen vragen om rekening te houden met rokers die niet van plan zijn om te stoppen

bij het evalueren van het risico-batenpotentieel van e-sigaretten voor het stoppen met roken in de bevolking", vatten de auteurs samen.

56. Internationale bevindingen zijn vergelijkbaar en wijzen ook op het sterke verband tussen vaperen en een grotere neiging om te stoppen met roken. In de Eurobarometer-enquête van 2017 werd bijvoorbeeld de duur van het stoppen met roken voor ex-rokers genoteerd, evenals de duur van het roken voor zowel huidige als ex-rokers in de hele Europese Unie ("EU"). Farsalinos en collega's deelden rokers in op basis van de duur van het stoppen, om het probleem te verhelpen dat alle ex-rokers, van wie velen waren gestopt lang voordat e-sigaretten beschikbaar waren, als één groep werden geanalyseerd. Uit hun onderzoeksanalyse bleek dat het huidige dagelijkse gebruik van e-sigaretten in de EU zeldzaam was bij ex-rokers van langer dan 10 jaar en positief geassocieerd was met recente (5 jaar of minder) stoppers met roken. Eerder dagelijks e-sigaretgebruik werd ook positief geassocieerd met de laatste 2 jaar of minder stoppen met roken.⁷³ Farsalinos vatte de bevindingen samen: "we vonden een sterk verband tussen huidig dagelijks e-sigaretgebruik en een voormalige (in plaats van een huidige) roker te zijn. In het bijzonder constateerden we dat dagelijks e-sigarettengebruik geassocieerd werd met een 5-voudige hogere kans op stoppen met roken in 2015-2017, en met een 3-voudige hogere kans op stoppen met roken in 2012-2015. Een andere belangrijke bevinding van het onderzoek was dat het gebruik van e-sigaretten uiterst zelden voorkwam bij ex-rokers die waren gestopt voordat e-sigaretten beschikbaar waren, waaruit bleek dat e-sigaretten niet leidden tot een terugval tot een inhalatiegewoonte voor deze ex-rokers."⁷⁴ Uit het Eurobarometeronderzoek van 2020 blijkt dat 58 procent van de Europese rokers of ex-rokers die e-sigaretten en/of verwarmde tabaksproducten gebruiken of hebben gebruikt, zeggen dat deze producten hen hebben geholpen om te stoppen met roken of te verminderen.⁷⁵
57. In Australië bleek uit een nationale representatieve steekproef van 3.868 volwassen rokers in Australië dat dagelijks gebruik van e-sigaretten sterk geassocieerd werd met rookvermindering/stopzetting, maar incidenteel gebruik niet.⁷⁶
58. Naast populatieonderzoeken zoals hierboven beschreven, bieden een aantal gerandomiseerde klinische onderzoeken ook verder bevestigend bewijs voor de doeltreffendheid van e-sigaretten bij het helpen van rokers om te stoppen met sigaretten. Het is belangrijk dat gerandomiseerde klinische onderzoeken inzicht geven in causaliteit – als variabele X wordt gemanipuleerd, zal het Y-resultaat veranderen? – in tegenstelling tot observaties in dwarsdoorsneden of in de loop van de tijd. In een jaar durend onderzoek onder leiding van Peter Hajek, directeur van de Tobacco Dependence Research Unit van het Wolfson Institute of Preventive Medicine aan de Queen Mary University of London, randomiseerde bijvoorbeeld 886 rokers naar verschillende stopmethoden. Alle proefpersonen werden gemotiveerd om te stoppen. Degenen die naar e-sigaretten gerandomiseerd waren, hadden 80 procent meer kans om zich gedurende ten minste een jaar (18 procent) te onthouden van sigaretten in vergelijking met degenen die een reeks NRT's gebruikten (pleister, tandvlees, zuigtablet, neusspray, inhalator, mondspray, mondstrip en microtabs van 9,9 procent).⁷⁷ De bevindingen verschenen in 2019 in het *New England Journal of Medicine* en kregen aanzienlijke wetenschappelijke en media-aandacht.
59. Het jaar daarop, in een zes maanden durend onderzoek uitgevoerd in Nieuw-Zeeland, randomiseerden onderzoekers 124 mensen naar één van drie groepen: alleen nicotinepleisters (21 mg), pleisters plus een nicotine e-sigaret (18 mg/l) of pleisters plus een nicotinevrije e-sigaret. De helft van de deelnemers in de groep met alleen pleister trok zich terug of raakte verloren bij de follow-up na 6 maanden, vergeleken met iets minder dan een derde van beide andere groepen. Na zes maanden onthield 2 procent van de groep met alleen pleisters zich continu

van roken, zoals bevestigd door koolmonoxidetests, vergeleken met 4 procent in de pleister met nicotinevrij apparaat en 7 procent in de pleister met nicotinebevattende e-sigaret.⁷⁸

60. In 2021 publiceerde Jonathan Foulds, hoogleraar Public Health Sciences and Psychiatry Penn State University, en zijn team de resultaten van een gerandomiseerd onderzoek onder 520 rokers die waren toegewezen aan één van vier condities van 24 weken.⁷⁹ De proefpersonen in het onderzoek kregen ofwel (1) een vape-apparaat zonder nicotine, (2) met 8 mg/ml nicotine, (3) met 36 mg/ml nicotine, of (4) een sigaretvormig buisje zonder nicotine als sigarettenvervanger. De proefpersonen meldden gemotiveerd te zijn om de nicotineconsumptie te verminderen, maar waren niet van plan om te stoppen met het gebruik van nicotine. Na 24 weken waren significant meer deelnemers in de 36 mg/ml-conditie (10,8 procent) dan in de 0 mg/ml-toestand (0,8 procent) of de "tube"-conditie (3,1 procent) onthouding van sigaretten. Van de proefpersonen in de 8 mg/ml-aandoening was 4,6 procent abstinente. De auteurs concludeerden dat als rokers bleven vaperen met sigaretachtige nicotinetoevoeging, een groter deel volledig overschakelde op een e-sigaret, in vergelijking met placebo of een sigarettenvervanger.
61. Een aantal beoordelingen van gerandomiseerde onderzoeken hebben ook geconcludeerd dat e-sigaretten effectiever zijn bij het helpen van rokers om te stoppen.
62. In september 2021 publiceerde de *Cochrane Collaboration* bijvoorbeeld een update van de voortdurende beoordeling van het effect en de veiligheid van het gebruik van e-sigaretten om rokers te helpen bij het bereiken van langdurige rookabstinentie. Deze versie van het rapport beoordeelde de resultaten van 61 onderzoeken, die 16.759 deelnemers vertegenwoordigden, waarvan 34 onderzoeken gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waren. De auteurs stelden vast dat "[m]eer mensen waarschijnlijk ten minste zes maanden stoppen met roken met nicotine e-sigaretten dan met NRT (4 onderzoeken, 1924 mensen) of nicotinevrije e-sigaretten (5-sigaretten, 1.447 mensen)." Verder werd opgemerkt dat "Nicotine e-sigaretten meer mensen kunnen helpen om te stoppen met roken dan geen ondersteuning of alleen gedragsondersteuning (6 onderzoeken, 2.886 mensen)." De auteurs vonden ook geen bewijs van schade door nicotine e-sigaretten op basis van een opvolgingsperiode van twee jaar.⁸⁰
63. In 2021 heeft een Oostenrijks team 12 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met 8.512 deelnemers beoordeeld en geconstateerd dat "het samenvoegen van huidige bewijspunten naar een mogelijkheid voor e-sigaretten als een hulpmiddel voor het stoppen met roken".⁸¹ In de onderzoeken werden e-sigaretten met nicotine vergeleken met niet-nicotine versies of met gevestigde interventies voor stoppen met roken (NRT en/of counseling) gepubliceerd tussen januari 2014 en juni 2020. De resultaten, die in *Nicotine & Tobacco Research verschenen*, gaven aan dat e-sigaretten ook presteerden als ze niet beter waren dan standaard interventies. "Het percentage rokers dat onthouding bereikte, was 1,71 (95 BI: 1,02-2,84) keer hoger bij nicotine EC-gebruikers vergeleken met niet-nicotine EC-gebruikers. Het percentage van de mensen die aan onthouding deden, was 1,69 (95 BI: 1,25-2,27) keer hoger bij EC-gebruikers in vergelijking met deelnemers die NRT kregen. EC-gebruikers vertoonden een 2,04 (95 BI: 0,90-4,64) keer groter percentage van de niet-rokers in vergelijking met deelnemers die uitsluitend counseling kregen."
64. Een andere beoordeling die vorig jaar werd gepubliceerd door een onderzoeksgroep in het Centre for Youth Substance Abuse Research, aan de University of Queensland, Australië, omvatte gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waarin personen werden toegewezen aan het gebruik van nicotine e-sigaretten, vergeleken met degenen die gelicentieerde NRT's gebruikten, of een nicotinevrije controle-aandoening zoals het krijgen van placebo (nicotine-vrije) e-sigaretten of gebruikelijke

interventie.⁸² Hoewel de auteurs opmerkten dat er behoefte is aan meer kwalitatief hoogstaande onderzoeken, stelden zij vast dat deelnemers die werden gerandomiseerd om e-sigaretten met nicotine te ontvangen, bijna 50 procent meer kans hadden om niet te roken dan degenen die NRT's kregen. Degenen die gerandomiseerd werden om nicotine-e-sigaretten te ontvangen, hadden tweemaal zoveel kans om te blijven roken dan degenen onder controle houdende omstandigheden waarbij geen nicotine werd verstrekt.

Heat Not Burn producten

65. Hoewel de gegevens over HNB-producten die leiden tot vermindering van het aantal rokers beperkt zijn, laten de gegevens zien dat deze producten brandende sigaretten verdringen op de markt. HNB-producten worden bijvoorbeeld erg populair in een aantal landen, waaronder Japan (waar geen e-sigaretten beschikbaar zijn) en Zuid-Korea. Een bijzondere aantrekkingskracht van HNB-producten voor Japanse rokers is het elimineren van de sociale afkeuring van de geur van tweedehandsrook.⁸³ Japan heeft 90 procent van de wereldwijde markt voor HNB-producten.⁸⁴ Een analyse door Cummings *et al.* (2020) ontdekte een vijfvoudige toename in de jaarlijkse procentuele daling in de verkoop van sigaretten in Japan na de introductie van HNB-producten eind 2015. De auteurs verklaarden: "[t]ussen 2011 en 2015, daalde de sigarettenverkoop in Japan langzaam maar gestaag. De snelheid van de daling van de sigarettenverkoop nam echter in 2016 toe, wat overeenkomt met de introductie van [HNB-producten] op de markt."⁸⁵
66. In Zuid-Korea steeg de verkoop van HNB-producten van 79 miljoen doosjes in 2017 naar 332 miljoen doosjes in 2018 ⁸⁶ en naar verwachting zal dit jaarlijks met 21 procent toenemen.⁸⁷ In andere grote markten voor HNB-producten steeg de omzet snel van 2017 tot 2018 als volgt: 30 procent in Italië en meer dan 50 procent in Rusland.⁸⁸
67. Uit de hierboven beschreven bevolkingsgegevens, observatieonderzoeken en gerandomiseerde gecontroleerde experimenten blijkt dat er sterke en consistente aanwijzingen zijn dat niet-brandstoffen het stoppen met roken bevorderen en het algemene percentage rokers verlagen. Vanuit het oogpunt van schadevermindering moeten regelgevingen die toegang tot en kennis van niet-brandbare producten bevorderen, daarom zelf het potentieel voor schadevermindering van deze producten bevorderen, naarmate ze in populariteit toenemen.

VI WAAROM SMAKEN BELANGRIJK ZIJN VOOR STOPPEN MET ROKEN

68. De reden voor het uitbannen van smaakjes kan aannemelijk lijken op het eerste gezicht: als tieners aangetrokken worden tot smaakjes, dan zal het uitbannen ervan tieners ervan weerhouden om te gaan vaperen. Het probleem is echter dat het beperken van de aantrekkingskracht van vaperen ook invloed heeft op volwassen rokers. Deze rokers zijn precies de groep waarvoor e-sigaretten bedoeld zijn. Dergelijke rokers vinden ook e-sigaretten met een smaak dat verder gaat dan tabak, aantrekkelijker dan e-sigaretten met een tabakssmaak. In tegenstelling tot wat algemeen wordt gedacht, worden tieners niet primair naar e-sigaretten getrokken vanwege de smaken. Volgens een CDC-enquête waren onder studenten die ooit e-sigaretten gebruikten de twee meest voorkomende redenen voor het eerste gebruik "een vriend gebruikte ze" (57,8 procent) en "ik was er nieuwsgierig naar" (47,6 procent). Smaakstoffen kwamen als zevende, met 13,5 procent. ⁸⁹
69. Uit enquêtes blijkt stelselmatig dat vapers sterk de voorkeur geven aan fruitsmaak boven tabakssmaak als ze eenmaal overstappen naar e-sigaretten. Klassieke gedragstheorie zou dit voorspellen: om terugval te voorkomen, moet een roker die probeert te stoppen met roken

zich distantiëren van de smaak van het roken. Uit een enquête over de voorkeur voor 2018 onder 20.836 volwassen vapers in de VS bleek dat fruit- en dessertsmaak veruit het populairst zijn, met slechts een minderheid die tabaksmmaak gebruikt – tussen 10 en 20 procent.⁹⁰ Fruitsmaakjes hadden de voorkeur bij meer dan tweederde van de mensen die regelmatig e-sigaretten gebruikten (waarvan 15.807, 75,9 procent, volledig was overgestapt van het roken van sigaretten naar het gebruik van e-sigaretten.) De resultaten gaven aan dat volwassenen die in de afgelopen 5 jaar volledig van het roken van sigaretten op het gebruik van e-sigaretten zijn overgestapt, steeds vaker e-sigaretten gebruiken met dampproducten die niet op smaak zijn gebracht om te smaken als tabak.

70. Observationale onderzoeken tonen ook het belang aan van smaken bij het helpen van rokers om over te schakelen naar e-sigaretten. Een cohortonderzoek in 2020 in de VS in *JAMA* met 17.929 deelnemers die werden gebruikt in de golven 1-4 (2013-18) van de Population Assessment of Tobacco and Health Study (verzameld van 2013 tot 2018) toonde aan dat bij volwassenen die rookten en begonnen te vaperen, de kans op het stoppen met roken voor degenen die niet-tabaksmmaak gebruikten 2,3 keer zo groot was als bij degenen e-sigaretten met tabaksmmaak gebruikten.⁹¹ Opvallend was dat e-sigaretten met een smaakje niet in verband werden gebracht met een grotere start van het roken door jongeren.⁹² "Kritisch wijzen de bevindingen van dit onderzoek erop dat inspanningen om e-sigaretten met een smaakje te verbieden het roken kunnen verhogen", waarschuwden de auteurs.
71. Uit een onderzoek van 2021 dat werd gepubliceerd in *Nicotine & Tobacco Research* bleek dat rokers die vapes met smaak gebruiken om te stoppen met roken 43 procent grotere kans hadden om te slagen dan iemand die een vape zonder smaak of tabak gebruikte.⁹³

Onderzoekers onderzochten 886 gelijktijdige (ten minste wekelijkse) gebruikers van nicotinebevattende vape-producten en sigaretten die voor het eerst werden onderzocht in 2016 en daarna in 2018 met succes opnieuw werden benaderd. De deelnemers maakten deel uit van een enquêteproject dat werd uitgevoerd in Australië, Canada, Engeland en de Verenigde Staten. In vergelijking met gebruikers van tabaksmmaak waren diegenen die "zoete" smaken vaperen meer geneigd om te stoppen met roken tussen de onderzoeken (13,8 procent vs. 9,6 procent). Daarnaast was er een netto verschuiving van tabaksmmaak onder degenen die bij de follow-up bleven vaperen.
72. Verboden op smaken hebben ook voorspelbare gevolgen. Gebruikers zullen waarschijnlijk weer sigaretten gaan roken als hun favoriete smaken niet meer beschikbaar zijn.
73. Een artikel uit 2021 gepubliceerd in *Addictive Behaviors*⁹⁴ rapporteert over bevindingen uit de 2020 ITC Smoking and Vaping Survey, waarin onderzoekers gegevens verzamelden van 851 gewone vapers (alle huidige of ex-rokers) in de VS, Canada en Engeland. Ze ontdekten dat 28,3 procent van de respondenten meldden dat ze een manier zouden vinden om hun verboden smaakje(s) te krijgen en 17,1 procent zou in plaats daarvan stoppen met vaperen en roken.
74. Een onderzoek naar tieners in het vervolg van een San Francisco-verbod op smaken in 2018 dat vorig jaar werd gepubliceerd in *JAMA Pediatrics*⁹⁵, stelde gegevens op uit de Youth Risk Behavior Surveillance System district onderzoeken van 2011-2019. Auteurs ontdekten dat het smaakverbod van San Francisco in verband werd gebracht met meer dan de dubbele kans op recent roken onder minderjarige leerlingen op de middelbare school in vergelijking met gelijktijdige veranderingen in andere districten. "Dit roept zorgen op", waarschuwden de onderzoekers, "dat het verminderen van de toegang tot gearomatiseerde elektronische nicotinedieningssystemen jongeren kan motiveren die anders zouden vaperen om te gaan roken."

75. Op dezelfde manier beschrijven online rapporten en berichten op sociale media rokers die terugkeren naar sigaretten of zich op zwarte markten begeven, die broedplaatsen vormen voor de slechtste productiepraktijken zoals bedorven nicotinevloeistoffen, defecte batterijen en verwarmingsspoelen.
76. HNB-producten zijn verkrijgbaar in tabak en een beperkt aantal andere smaken, waaronder menthol en munt. 96 In het licht van verwaarloosbaar gebruik van HNB-producten door tieners -- volgens de U.S. National Youth Tobacco Survey 2021, meldde 1,8 procent van de Amerikaanse middelbare schoolstudenten ooit het gebruik van een HNB-product, en 0,7 procent meldde huidig gebruik 97 -- bezorgdheid over motieven om te gebruiken onder jongeren heeft niet veel aandacht getrokken.

VII. E-SIGARETTEN EN HNB'S DIENEN NIET ALS TOEGANGSPOORT TOT ROKEN

77. Het is begrijpelijk dat de mogelijkheid dat niet-rokende jongeren die beginnen met vaperen vervolgens overgaan tot roken, een grote bron van zorg is voor volksgezondheidsfunctionarissen, politici en ouders. Daarom is de vraag of e-sigaretten dienen als "gateway" voor roken uitgebreid is onderzocht, waarbij veel pleitbezorgers routinematig suggereren dat dit in feite het geval is. Het eindadvies van het Wetenschappelijk Comité voor gezondheids-, milieu- en opkomende risico's (WCGM) van de EU over elektronische sigaretten⁹⁸ en het "WHO Rapport over de wereldwijde tabaksepidemie 2021: Nieuwe en Opkomende Producten " hebben soortgelijke waarschuwingen laten horen dat het toestaan van vaperen zal dienen als een "gateway" om te beginnen met roken. 99 Zoals hieronder wordt besproken, tonen robuuste data-analyses aan dat vaperen meer een "gateway" is uit een rookverslaving voor tieners dan een passage in een nieuwe rookgewoonte voor degenen die nooit hebben gerookt. Net zoals de gegevens suggereren dat vaperen en andere niet-brandbare stoffen het roken verminderen door de snelheid van stoppen te verhogen, suggereren de gegevens ook dat niet-brandbare middelen het aantal gevallen van beginnen met roken bij adolescenten en jongvolwassenen - de periode in het leven waarin de meeste rokers voor het eerst beginnen te experimenteren met sigaretten terugdringen.
78. Geruststellend is dat er weinig bewijs is dat tieners die vaperen overgaan tot roken. Gegevens uit de VS tonen in feite de exacte tegengestelde trend waarbij het aantal rokers van minderjarigen in het afgelopen decennium met een ongekende snelheid is gedaald. Meer in het bijzonder daalde het huidige roken door jongeren sterker in de jaren dat tiener-vaperen het sterkst toenam, tussen 2013 en 2019, en bereikte in 2020 een laagte record van 4,6 procent. 100 Een andere analyse toont aan dat de Amerikaanse rokerspercentages bij de jeugd daalden tot 6,0 procent in 2019 (daardoor het doel om de Healthy People 2020 van 16 procent met 386 procent te overtreffen).¹⁰¹ Dit patroon, en andere analyses, suggereren dat vaping meer dient als een uitweg uit het roken of als alternatief voor adolescenten en jongvolwassenen die anders zouden zijn begonnen met roken. Daarnaast zijn de meeste adolescente en jongvolwassen gebruikers van vape-producten niet vaak gebruikers of experimenteerders; de minderheid die e-sigaretten regelmatig gebruikt (gedefinieerd als 20 tot 30 dagen in de afgelopen maand) bestaat grotendeels uit degenen die al tabak hadden gebruikt. In 2018 heeft slechts 1 procent van de tieners die nooit tabak gebruikten vaak gevaped.¹⁰²
79. Bovendien tonen de meest recente gegevens van de Amerikaanse Centers for Disease Control aan dat vaperen onder Amerikaanse tieners sinds 2019 is afgenomen. In dat jaar gebruikte 10,5 procent van de leerlingen van de middelbare school en 27,5 procent van de gymnasiasten minstens eenmaal in de afgelopen maand een e-sigaret. In 2020 meldde 4,7 procent van de middelbare scholieren en 19,6

procent middelbare scholieren dat ze in de afgelopen 30 dagen e-sigaretten gebruikten (huidig gebruik), aldus de CDC. In 2021 meldde 2,8 procent van de middelbare scholieren en 11,3 procent van de gymnasiasten huidig gebruik van e-sigaretten.¹⁰³ Ter vergelijking: 5,4 procent van de schoolverlaters gebruikt dagelijks e-sigaretten (terwijl 6,9 procent dagelijks marihuana gebruikt en 16,8 procent binge-drinking meldt (meer dan vijf drankjes achter elkaar in de afgelopen twee weken))¹⁰⁴

80. De situatie is vergelijkbaar in het Verenigd Koninkrijk, waarbij het bewijs aantoont dat "[r]egulair gebruik van elektronische sigaretten onder kinderen en jongeren zeldzaam is en bijna volledig beperkt blijft tot degenen die momenteel of eerder hebben gerookt." Een factsheet uit 2021 van het VK ASH over het gebruik van e-sigaretten onder jonge mensen in Groot-Brittannië ontdekte dat "Hoewel sommige mensen, vooral degenen die hebben geprobeerd te roken, experimenteren met e-sigaretten, blijft regelmatig gebruik laag ." ASH ontdekte ook dat: "[g]ebruik van e-sigaretten grotendeels beperkt blijft tot huidige of voormalige rokers. De overweldigende meerderheid, 95,4% in totaal, van 11-17 jarigen hebben nooit een e-sigaret (84,3%) gebruikt of kennen het niet (10,7%)" en "[o]f 11-17 jarigen hebben nooit gerookt, 3,3% heeft een of twee keer een e-sigaret geprobeerd, 0,5% gebruikt ze minder dan wekelijks en 0,2% gebruikt e-sigaretten meer dan eenmaal per week. Slechts 1 enkele nooit-roker gaf aan dagelijks te vaperen en slechts 0,3% waren eerdere gebruikers van e-sigaretten."¹⁰⁵
81. Er moet ook worden opgemerkt dat de gateway-claim zelf dubbelzinnig is, deels omdat commentatoren de term "gateway" op verschillende manieren gebruiken. Soms verwijst "gateway" gewoon naar een sequentie (actie B kwam na actie A); en op andere momenten naar een voorspellende, oorzakelijke stelling (een persoon deed actie B omdat hij eerst actie A deed). Het is het laatste waar beleidsmakers zich zorgen over moeten maken - dat wil zeggen, zou B zonder het gebruik van A zijn gebeurd – maar causaliteit is erg moeilijk te bewijzen door observationele gegevens te onderzoeken.
82. Het is immers mogelijk dat actie B onafhankelijk van gedrag A zou zijn gebeurd. Een tiener met een hoge neiging tot risico-nemend gedrag, zoals alcohol- en marihuana-gebruik, of iemand die onderhevig is aan intercollegiale en familiale invloeden die riskant gedrag bevorderen, zou geneigd zijn om zowel e-sigaretten als sigaretten onafhankelijk van elkaar te proberen of te gebruiken. Dit verschijnsel staat bekend als 'de algemene aansprakelijkheidstheorie' van geassocieerd gedrag.¹⁰⁶ Een dergelijke tiener kan dus best kunnen hebben gerookt, of hij nu wel of niet eerst heeft gevaped, op basis van gedeelde aangeboren en ervaringsfactoren. Een aantal grote onderzoeken bevestigen deze "derde factor" dynamiek.¹⁰⁷ Het zou dus verkeerd zijn om aan te nemen dat iemand die heeft gevaped en vervolgens doorging met roken dit deed omdat vaperen een causale "gateway" was voor roken, wanneer persoonlijke, collegiale -en familie invloeden die correleren met een sterkere neiging om te vaperen vergelijkbaar zijn met dezelfde factoren die correleren met een sterkere neiging om te roken.
83. Deze algemene aansprakelijkheidstheorie wordt ondersteund door gegevens van Golf 1 (2013-2014) van de bevolkingsbeoordeling van tabak en gezondheid (PATH) door Nicksic en anderen. De onderzoekers ontdekten dat algemene interesse in vaperen, invloeden van collega's, sociale normen, wenselijke eigenschappen en doelgerichte redenen van invloed zijn op het gebruik van e-sigaretten bij zowel tieners als volwassenen.¹⁰⁸ Deze zelfde factoren zijn van invloed op het stimuleren van het beginnen met roken bij adolescenten. Onderzoekers stelden ook vragen over smaken in de context van 'redenen om e-sigaretten te gebruiken' en stelden vast dat "*er smaken zijn die ik lekker vind*" op de zesde plaats kwam in een reeks van redenen,

waaronder het feit dat ze "mogelijk minder schadelijk zijn voor mensen in mijn omgeving", "ze stinken niet", en andere.

84. Evenzo onderzochten onderzoekers in een onderzoek uit 2020 dat werd gepubliceerd in *Nicotine & Tobacco Research*, respondenten van de 2015-2016 golven van de VS Monitoring the Future Survey ¹⁰⁹ met behulp van geneigdheid-scoremethoden om zich robuust aan te kunnen passen voor gedeelde risico's bij het schatten van de relatie tussen e-sigarettengebruik en conventioneel roken. Onder deze 14 gedeelde risicofactoren waren: disciplinaire problemen, huidige alcohol of marihuana, of levenslange illegale drugsconsumptie, en het hoogste opleidingsniveau dat door de vader werd voltooid. Nadat rekening werd gehouden met de neiging om e-sigaretten te gebruiken op basis van deze 14 risicofactoren, bleek zowel het levenslange als het huidige e-sigaretgebruik het risico op het huidige conventionele roken van sigaretten niet significant te verhogen. De auteurs geven aan dat deze bevindingen niet "de zorgen dat e-sigaretten fungeren als 'gateway' voor conventioneel roken van sigaretten..." ondersteunen
85. Deze gegevens geven aan dat e-sigaretten geen causaal effect hebben op gelijktijdig conventioneel roken bij adolescenten en jongvolwassenen. Dergelijke bevindingen lopen ook parallel aan reeds gevestigde voorspellers van progressie van de eerste paar puffjes naar dagelijks roken. Zoals beschreven door Wellman en collega's in het *American Journal of Prevention*, omvatten deze factoren onder meer mannelijk geslacht, lagere sociaaleconomische status, slechte schoolprestaties, het zoeken naar sensatie of rebellie, de intentie om in de toekomst te roken, ontvankelijkheid voor tabakspromotie, vatbaarheid voor roken, roken door familieleden en het hebben van rokende vrienden. Een hoger gevoel van eigenwaarde en een hoge mate van toezicht van de ouders op het kind leken bescherming te bieden tegen het ontstaan van roken.
¹¹⁰
86. In overeenstemming met deze gegevens bevestigde één onderzoeksteam dat verbanden tussen gebruik van e-sigaretten door adolescenten en daaropvolgend roken eerder zullen ontstaan uit gemeenschappelijke risicofactoren in een artikel uit 2020 met de titel "De relatie tussen het gebruik van elektronische sigaretten en het roken van conventionele sigaretten is grotendeels toe te schrijven aan een gedeelde risicofactor". ¹¹¹ Door het onderzoeken van transversale gegevens van 8e en 10e jaars uit de 2015–2016 golven van Monitoring the Future survey, concludeerden de auteurs dat "de schijnbare relatie tussen e-sigaretgebruik en *huidig* conventioneel roken volledig wordt verklaard door gedeelde risicofactoren, waardoor de bewering dat e-sigaretten een causaal effect hebben op gelijktijdig conventioneel roken onder jongeren niet wordt ondersteund." Naast die lijnen was er nog een artikel met de titel "Leidinggevenden op middelbare scholen die e-sigaretten gebruikten, die anders misschien sigarettenrokers waren: Bewijs uit Monitoring the Future (Verenigde Staten, 2009–2018)," ¹¹² stelde vast dat onder niet-rokende jongeren vaperen grotendeels geconcentreerd is onder diegenen die waarschijnlijk zouden hebben gerookt vóór de introductie van e-sigaretten. Verder viel de introductie van e-sigaretten opvallend genoeg samen met een versnelde daling van het aantal rokende jongeren, zo bleek uit het rapport.
87. Door de meest recente (2020) longitudinale gegevens van de American Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) te bekijken, integreerde een team van epidemiologen gegevens over zes jaar, uitgedrukt in golven (golf 1: 2013-2014; golf 2: 2014-2015; golf 3: 2015-2016; golf 4: 2016-2017; golf 4.5: 2017-2018; en golf 5: 2018–2019).¹¹³ Met name dit onderzoek, dat in december 2021 verscheen in *Nicotine and Tobacco Research* omvatte een ongekende reeks afhankelijke variabelen (bijv, de blootstelling van adolescenten aan tabaksgebruikers (familieleden die

die tabak gebruiken, blootstelling aan passief roken, vrienden die tabak gebruiken); vatbaarheid voor het roken van sigaretten; en gedragsrisicofactoren, waaronder specifiek het eerdere gebruik van andere tabaksproducten, alcohol en marihuana door respondenten als maatstaven voor de neiging van adolescenten tot het gebruik van psychoactieve stoffen). Het onderzoek richtte zich op het bepalen of een meer substantiële reeks covariabelen de bevinding van een statistisch significant verband tussen vaping bij aanvang en daaropvolgende roken beïnvloedde. Het antwoord was 'ja': aanpassen voor een volledige reeks verwarrende factoren verzwakte aanzienlijk de associatie van ooit e-sigarettengebruik met daaropvolgend roken en werd zelfs niet significant in sommige golven, waarbij zowel het roken gedurende de afgelopen 12 maanden als het roken gedurende de afgelopen 30 dagen als uitkomst werd gebruikt. Kort samengevat melden de onderzoekers dat er "geen direct verband is gevonden tussen ooit vaperen en daaropvolgend sigaretten roken door adolescenten".

88. Een recent onderzoek dat werd gepubliceerd in *Addiction*¹¹⁴ en dat werd uitgevoerd door onderzoekers van het Department of Behavioural Science and Health, University College London, VK, beoordeelt hoe veranderingen in de prevalentie van e-sigarettengebruik onder jongvolwassenen werden geassocieerd met veranderingen in het beginnen van roken in Engeland tussen 2007 en 2018. De auteurs gebruiken een tijdreeksanalyse. De onderzoekers ontdekten dat er geen bewijs was voor een verband tussen de prevalentie van e-sigarettengebruik en altijd-regulair roken bij mensen in de leeftijd van 16-24 jaar.

VIII GEVOLGEN VOOR HET VOLKSGEZONDHEIDSBELEID

89. Nadelige gevolgen voor de gezondheid van brandbare tabaksproducten zijn aanzienlijk. De WHO schat dat er wereldwijd 1,3 miljard tabaksgebruikers zijn en dat tabak jaarlijks meer dan 8 miljoen mensen doodt.
90. De producten van verbranding van tabak, zoals teer en andere toxinen en gassen, zijn de overweldigende bron van carcinogenen en de oorzaak van hypertensie, longziekte en cardiovasculaire pathologie die gepaard gaat met roken. Over het algemeen zijn nicotineproducten die geen verbranding inhouden, waaronder e-sigaretten en HNB-producten, minder gevaarlijk dan producten die tabaksbladeren verbranden.
91. Naar mijn mening moeten huidige rokers toegang hebben tot veiligere opties en er op de juiste manier over worden geïnformeerd. Dit gebod sluit aan bij de FCTC van de WHO, waarvan de beginselen ook betrekking hebben op het beperken van de schade door tabak.
92. In hun campagnes tegen e-sigaretten overtreden veel gezondheidsinstellingen en pleitbezorgers twee fundamentele basisprincipes van volksgezondheidspraktijken: onpartijdige en genuanceerde analyse van risico's en eerlijke communicatie over dat risico voor het publiek. Tegenstanders van vaping definiëren het probleem vaak uitsluitend als een kwestie van tiener-vaping terwijl ze hun verantwoordelijkheid ontlopen om het probleem van het roken door volwassenen aan te pakken. Jeugd zou niet moeten vaperen en volwassenen zouden niet moeten roken. Er moet rekening worden gehouden met beide geboden en er moeten afwegingen worden gemaakt. Helaas lijkt een grote groep van de tabaksbestrijdingsgemeenschap te vergeten dat de volksgezondheid betrekking heeft op de hele nationale bevolking van kwetsbare mensen, niet alleen jongeren, en in het bijzonder op groepen die onevenredig veel roken, waaronder mensen met psychische aandoeningen, mannen en vrouwen uit de arbeidersklasse, inheemse mensen en LHBTI+ volwassenen.
93. Het uiteindelijke verlies aan perspectief, dat schokkend is in zijn betekenis voor iedereen die verder kijkt dan het vaping-debat, is dat regelgeving die de toegang tot of de bekendheid met veiliger alternatieven beperkt, een negatief effect kan hebben op de volksgezondheid door

het gebruik van meer gevaarlijke brandbare sigaretten te bestendigen. In een essay dat in september 2021 werd gepubliceerd, concludeerden vijftien voormalige voorzitters van een toonaangevende professionele academische vereniging op het gebied van tabakscontrole, de Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT): "Terwijl bewijs suggereert dat vaping op dit moment het stoppen met roken doet toenemen, zou de impact veel groter kunnen zijn als de volksgezondheidsgemeenschap serieuze aandacht besteedde aan het potentieel van vaping om volwassen rokers te helpen, kregen rokers nauwkeurige informatie over de relatieve risico's van vaping en roken, en werden beleidslijnen ontworpen met de mogelijke effecten op rokers in gedachten. Dat gebeurt niet."

94. Het volksgezondheidsbeleid moet erop gericht zijn rokers voor te lichten over de relatieve risico's van de verschillende tabaks- en nicotineproducten en de overstap naar minder riskante vervangingsproducten te vergemakkelijken, en mag die overstap niet ontmoedigen of bemoeilijken.
95. Nationale en lokale overheden stellen echter een groeiend aantal beperkende maatregelen voor niet-brandbare stoffen voor en voeren deze uit. Er zijn ook productverboden geïmplementeerd. Andere beperkingen zijn het verbieden van andere smaken dan tabak, het beperken van nicotinegehalte, het toepassen van dezelfde beperkingen voor tabaksproducten op niet-brandbare producten, zoals grote grafische gezondheidswaarschuwingen voor tabaksstijlen, gestandaardiseerde verpakking van producten, verbod op verkoopdisplays en hogere belastingen. Naar mijn mening zijn dit soort beperkende maatregelen onverstandig.
96. Ongetwijfeld leiden deze maatregelen ertoe dat veel rokers niet zullen overschakelen op veiligere alternatieven, degenen die al zijn overgestapt weer gaan roken of zich op illegale markten begeven. Verbieden van de verkoop van niet-brandbare stoffen garandeert vrijwel zeker dat rokers blijven roken. Ook lopen tieners - juist de stimulans voor het verbod - een groter risico om te gaan roken.
97. Zoals hierboven opgemerkt, als er geen gearomatiseerde vapes meer verkrijgbaar zijn, zullen veel nicotinegebruikers niet zomaar stoppen. Sommigen zullen sigaretten gaan gebruiken. Anderen zullen zich richten op de ongereguleerde zwarte markt om e-sigaretten met smaak te blijven kopen, waarvoor vapers een sterke voorkeur hebben.
98. Het op dezelfde manier beperken van het nicotinegehalte van alternatieve producten tot lage niveaus zal waarschijnlijk het omschakelen ontmoedigen en de terugval verhogen. Zoals hierboven vermeld, geeft onderzoek aan dat regelgeving die het nicotinegehalte in e-sigaretten onnodig beperkt tot niveaus die rokers onbevredigend vinden om de mogelijkheid voor rokers om te stoppen met roken te ondermijnen.
99. Het reguleren van niet-brandbare stoffen op dezelfde manier als brandbare producten, waaronder het vereisen van dezelfde soort waarschuwingen, het vereisen van dezelfde gestandaardiseerde verpakking als tabaksproducten, en het verbieden van productdisplays, geeft de boodschap weer dat deze producten dezelfde gezondheidsrisico's vormen als brandbare tabaksproducten. Zoals hierboven vermeld, wordt door bestaande misvattingen waarschijnlijk voorkomen dat sommige rokers overschakelen op niet-brandbare producten. Erkende volksgezondheidsdeskundigen Lyn Kozlowski en David Sweanor stellen dat "[D]e fout om producten zonder significante risicovermindering voor te stellen alsof zij veiliger zijn, kan niet worden goedge maakt door de even levensgevaarlijke fout te begaan om producten met grote risicovermindering voor te stellen alsof zij niet veiliger zijn of door deze informatie te verzwijgen". Het achterwege laten van gezondheidsrelevante informatie voor consumenten, stelt het duo, "verblindt hen in feite en belemmert hen in hun persoonlijke keuzes."¹¹⁶

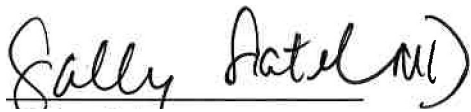
100. Beleidsmakers moeten ook niet-brandbare stoffen toegankelijker maken voor rokers door af te zien van hoge belastingen. Hoewel hoge sigarettenbelasting gerechtvaardigd kan worden door de nadelige gezondheidseffecten van roken, is een dergelijke redenering niet van toepassing op veiligere alternatieven. Het opleggen van aanzienlijke belastingen op niet-brandbare producten zou ze minder toegankelijk maken als alternatieven voor roken en zal de vraag naar brandbare stoffen voorspelbaar in stand houden.
101. Wat betreft zorgen met betrekking tot jongeren, iedereen is het ermee eens dat ze niet zouden moeten vaperen. Zoals hierboven besproken, wordt door een zeer klein percentage tieners regelmatig e-sigaretten gebruikt en een van de grootste zorgen — namelijk dat tiener-vaperen leidt tot tiener-roken door een zogenaamd gatewayeffect — niet onderbouwd. Er is ook bewijs dat vaping een bepaalde jeugd afleidt van gevaarlijker roken.
102. Beleidsmakers moeten betrouwbare, informatieve etikettering en veilige productienormen voor e-sigaretten eisen. Ze moeten ook zorgen wegnemen over potentieel gatewaygebruik en jeugdverslaving aan nicotine door de marketing en verkoop van e-sigaretten aan minderjarigen te verbieden. Ze mogen echter niet te hardhandig zijn in het beperken van marketing en verkoop aan volwassenen. In plaats daarvan moet het promoten van elektronische sigaretten bij rokers een prioriteit voor de volksgezondheid zijn.
103. Gezien de directe medische kosten van roken en de productiviteitsverliezen als gevolg van vroegtijdige sterfgevallen, zou het overtuigen van meer rokers om over te schakelen leiden tot aanzienlijke kostenbesparingen - evenals miljoenen levens die elk jaar worden gered. Zoals opgemerkt door David Abrams van het NYU College of Global Public Health *"Als we deze kans laten lopen, denk ik dat we de grootste kans op volksgezondheid die we ooit hebben gehad in de afgelopen 120 jaar om van sigaretten af te komen en ze te vervangen door een veel veiligere vorm van nicotine voor iedereen voorbij laten gaan."* ¹¹⁷

IX. CONCLUSIE

104. Het bereik van de volksgezondheid is de gehele bevolking van het land. Dat geldt ook voor volwassen rokers, met name diegenen die onevenredig veel roken, namelijk mensen die lijden aan psychische aandoeningen, mannen en vrouwen uit de arbeidersklasse, mensen die in plattelandsgebieden wonen, inheemse volkeren en LHBTI+ volwassenen. Overheden en regelgevers mogen de intense focus op tienergebruik – hoe terecht ook – niet toestaan om alle aandacht af te leiden van de voordelen van vaperen voor volwassen rokers, waarvan er elk jaar miljoenen overlijden aan rookgerelateerde ziekten.
105. Intrinsiek aan de controverse met betrekking tot niet-brandbare stoffen is het feit dat de voordelen van deze producten voor rokers niet op grote schaal worden gewaardeerd. Bovendien overdrijven onderzoeken die beweren dat ze schade hebben veroorzaakt door vaping, vaak die vermeende negatieve effecten. Onderzoekers kunnen geen optimale analyse uitvoeren van de risico's en voordelen van vaping voor de bevolking als geheel – een noodzaak voor de volksgezondheid – tenzij ze rekening houden met de belangrijke voordelen van niet-brandbare stoffen voor rokers. Tot slot, wanneer de bekende realiteiten worden overwogen, wordt het duidelijk dat het irrationeel is om verbodsbepalingen of te streng beperkende voorschriften op te leggen op niet-brandbare stoffen die de mogelijke vermindering van tabaksschade van deze producten voor rokers zullen remmen.
106. Een aantal schadelijke onbedoelde gevolgen zullen waarschijnlijk het gevolg zijn van verbodsbepalingen en te strenge beperkende regelgeving. Een absoluut verbod op niet-brandbare stoffen of al te restrictieve regelgeving (inclusief te restrictieve maxima op nicotineresterkte, smaak

verboden, de toepassing van beperkende voorschriften voor tabaksproducten, of belastingheffing tegen de hoge tarieven die van toepassing zijn op brandbare sigaretten), zal volwassenen die al zijn overgestapt zijn, of die dit in de toekomst zouden kunnen doen, evenals tieners die anders zouden gaan roken, vrijwel zeker schaden.

107. Helaas is de vaping-kwestie geworden tot een strijd tussen de gezondheid van tieners en de gezondheid van rokers. Maar overheden moeten en kunnen beide beschermen. Ze kunnen tieners beschermen door robuustere barrières voor toegang en het verbieden van marketing gericht op tieners. Tegelijkertijd kunnen overheden het leven van rokers redden en de belangrijkste oorzaak van vermijdbaar overlijden in de wereld bestrijden door volwassen rokers toegang te bieden tot alternatieven met een verlaagd risico.

A handwritten signature in black ink that reads "Sally Satel (M)". The signature is written in a cursive style with a horizontal line underneath the name.

Sally Satel

14 juni, 2022

-
- 1 GBD 2015 Tobacco Collaborators. (2017), " Rookprevalentie en toerekenbare ziektelast in 195 landen en gebieden, 1990-2015: een systematische analyse uit de Global Burden of Disease Study 2015", *Lancet*, 13;389(10082):1885-1906. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X. Epub 2017 5 apr.
Erratum in: *Lancet*. 7 okt 2017;390(10103):1644. PMID: 28874159; PMCID: PMC5439023.
- 2 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. (2004), "Mortaliteit met betrekking tot roken: 50 jaar observaties bij mannelijke Britse artsen" *BMJ*, 328:1519 doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE
- 3 US Surgeon General Report, Rookstop (2020), om 6. Beschikbaar op:
<https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf>
- 4 O'Leary, R. en Polosa, R. (2020), "Tabaksschadebeperking in de 21e eeuw", *Drugs and Alcohol Today*, Vol. 20 Nr. 3, pag. 219-234. <https://doi.org/10.1108/DAT-02-2020-0007>
- 5 Hill was pionier op het gebied van het gerandomiseerde klinisch onderzoek, hij vermeldde de vereisten voor het aantonen van de oorzaak en hielp in 1950 het verband tussen sigarettenrook en longkanker aan te tonen.
- 6 Hill A. B. (2005). De omgeving en de ziekte: associatie of oorzakelijk verband? *Bulletin of the World Health Organization*, 83(10), 796–798, p.798
- 7 Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al., "Niveaus van geselecteerde kankerverwekkende en giftige stoffen in de damp van elektronische sigaretten" *Tabacco Control* 2014;23:133-139.
<https://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/2/133.full>
- 8 O'Connell G, Graff DW, D'Ruiz CD. (2016), "Verminderings in biomarkers van blootstelling (BoE) aan schadelijk of 443-54. doi: 10.1080/15376516.2016.1196282. Epub 2016 12 jul. PMID: 28874159; PMCID: PMC5309871.
- 9 Goniewicz M, et al., (2012), "Niveaus van geselecteerde kankerverwekkende en giftige stoffen in damp van elektronische sigaretten", *Tabacco Control*, vol 23, (2). <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/2/133>
- 10 McAuley T et al., (2012), 'Vergelijking van de effecten van E-sigarettdamp en sigarettenrook op de luchtkwaliteit binnenshuis,' *Inhal Toxicol.*, 2012(12), at 850-857; Burstyn I, (2014), 'Turen door de mist:
Wat vertelt de chemie van contaminanten in elektronische sigaretten ons over gezondheidsrisico's?' *BMC Public Health* 2014, beschikbaar op: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-18>
- 11 Public Health England (2015), "E-Cigarettes: Een bewijsupdate", beschikbaar op:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/733022/Ecigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf
- 13 Public Health England, bewijs onderbouwen voor de schatting dat het gebruik van e-sigaretten ongeveer 95% veiliger is dan roken: nota van de auteurs, beschikbaar op
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456704/McNeill-Hajek_report_authors_note_on_evidence_for_95_estimate.pdf.
- 13 Royal College of Physicians. Nicotine zonder rook: Vermindering van tabaksschade. Londen: RCP, 2016.
- 14 McNeill, A, et al. (2018). "Bewijsoverzicht van E-sigaretten en verwarmde tabaksproducten 2018." Londen, VK: Public Health Engeland. Beschikbaar op:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_ecigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf.
- 15 National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. (2018). "Gevolgen van E-sigaretten voor de volksgezondheid." Washington, DC: National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Beschikbaar op:
<https://www.nap.edu/resource/24952/012318ecigaretteHighlights.pdf>.
- 16 Balfour D, et al., (2021): "Overweging van de risico's en voordelen van E-Cigarettes *American Journal of Public Health* 111", 1661_1672, beschikbaar op:
<https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2021.306416>
- 17 Farsalinos, K., Cibella, F., Caponnetto, P. et al. (2016), "Effect van continue rookvermindering en onthouding op bloeddruk en hartslag bij rokers die overstappen op elektronische sigaretten". *Stagiair Emerg Med* 11, 85–94.
<https://doi.org/10.1007/s11739-015-1361-y>
- 18 Klonizakis M et al., (2021) "Kortetermijn Cardiovasculaire Effecten van E-Cigarettes bij Volwassenen die een Stop-Rookpoging: Een gerandomiseerde gecontroleerde studie *Biologie (Basel)*", nov; 10(11): 1208., beschikbaar op

-
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8614829/>; George J, Hussain M, Vadiveloo T, et al. (2019) "Cardiovasculaire effecten van overschakeling van tabakssigaretten op elektronische sigaretten". *J Am Coll Cardiol.* 74(25):3112–3120; polosa R, Morjaria J, Caponnetto P, et al. (2014), "Effect van rookonthouding en -vermindering bij astmatische rokers die overstappen op elektronische sigaretten: bewijs voor schade-omkering". *Int J Environ Res Volksgezondheid.* 11(5):4965–4977. Beschikbaar op: <https://doi.org/10.3390/ijerph110504965>; polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, et al. (2020) "COPD-rokers die overschakelden op e-sigaretten: gezondheidsresultaten bij 5 jaar follow-up". *Ther Adv Chronische Dis.* 11:2040622320961617. Beschikbaar op: <https://doi.org/10.1177/2040622320961617>
- 19 Cassidy RN, Tidey JW, Colby SM. (2022) "Uitsluitel voor e-sigaretgebruikers melden lagere niveaus van ademhalingsymptomen vergeleken met dubbele e-sigaret en sigarettengebruikers", *Nicotine Tob Res*, 22(suppl 1):S54–S60.
- Beschikbaar op: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa150>
- 20 McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). "Bewijs van e-sigaretten en verwarmde tabaksproducten 2018. Een rapport in opdracht van Public Health England". Londen: Public Health England. Beschikbaar op: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf p 23
- 21 US FDA (2020) "FDA autoriseert marketing van IQOS Tabaksverwarmingssysteem met 'Reduced Exposure'-informatie ". Beschikbaar op: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>
- 22 Stephens WE (2017) "Vergelijking van de kankerpotenties van emissies van verdampte nicotineproducten, waaronder e-sigaretten, met die van tabaksrook". *Tob Control* 30(1):8-15. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055433.
- 10.1136/tobaccocontrol-2017-053808. E-pub voorafgaand aan druk. PMID: 28778971.
- 23 Bekki K, et al. (2017), "Vergelijking van chemische stoffen in reguliere rook in tabaks- en verbrandingssigaretten die niet verbrand zijn", Volume 39 Uitgave 3 Pagina's 201-207. Beschikbaar op: https://www.istage.jst.go.jp/article/juoe/39/3/39_201/article
- 24 Mallock, N, Böss, L, Burk, R. et al. (2018) "Niveaus van geselecteerde analyten in de emissies van "heat not burn" tabaksproducten die relevant zijn voor de beoordeling van de risico's voor de menselijke gezondheid", *Arch Toxicol*, 92, 2145–2149. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2215-y>
- 25 Lachenmeier et al., (2018), "Commentaar op Probst et al. (2018): Ongeregistreerd alcoholgebruik - een onderschat globaal fenomeen", 2018 jul;113(7):1242-1243. doi: 10.1111/add.14195 . PMID: 29883027.
- 26 Ikonomidis I, Vlastos D, Kostelli G, Kourea K, Katogiannis K, Tsoumani M, Parissis J, Andreadou I, Alexopoulos D. (2021) "Differentiële effecten van hitte-niet-branden en conventionele sigaretten op coronaire flow, myocardiale en vasculaire functie". *Sci Rep.* 3 Jun;11(1):11808. doi: 10.1038/s41598-021-91245-9. PMID: 28874159; PMCID: PMC8175445.
- 27 Caruso, M., Emma, R., Distefano, A. et al. (2021) "Elektronische nicotinetoedieningssysteem vertonen verminderde toxiciteit van bronchiale epitheelcellen vergeleken met sigaretten: het Replicaproject". *Sci Rep* 11, 24182. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03310-y>
- 28 Caponnetto, P., Maglia, M., Prosperini, G. et al. (2018), "Koortsmonoxidespiegels na inhalatie van nieuwe generatie verwarmde tabaksproducten. *Respir Res* 19, 164. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0867-z>
- 29 Nathan Gale, Michael McEwan, Oscar M. Camacho, George Hardie, Christopher J. Proctor & James Murphy (2021) "Veranderingen in biomarkers na 180 dagen gebruik van tabaksverwarmingssystemen: een gerandomiseerd onderzoek". *Interne en Noodgeneeskunde* volume 16, pagina's 2201–2212
- 30 WHO-rapport over de wereldwijde tabaksepidemie, (2021) "Aanpak van nieuwe en opkomende producten". Beschikbaar op: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240032095>
- 31 WHO, (2020, "Taak: E-sigaretten". Beschikbaar op: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/tobacco-e-cigarettes>
- 32 Europese Commissie (2021) "Definitief oordeel over elektronische sigaretten". Beschikbaar op: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scheer_consultation_10_nl
- 33 Sigarettententoonstelling (2021). Beschikbaar op: <https://www.e-cigarette-summit.co.uk/programme-2021/>
- 34 FilterMag, (2021), "Ex-WHO directeur hekelt haar weigering de schade aan tabak te beperken". Beschikbaar op: <https://filtermag.org/who-director-tobacco-harm-reduction/>

-
- 35 Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH (2015) "Verborgen formaldehyde in e-sigaret
aerosols". *N Engl J Med*; 372: 392-4. doi: [10.1056/NEJMc1413069](https://doi.org/10.1056/NEJMc1413069).
- 36 In mei 2015 bevestigde een studie in *Addiction* ook dat formaldehyde in damp geen gevaar oplevert bij normale
warmte-instellingen (zie Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. E-sigaretten genereren hoge niveaus van aldehyden
alleen in 'dry puff'-omstandigheden. *Verslaving*. 2015 aug;110(8):1352-6. doi: 10.1111/add.12942. Epub 20 mei
2015. PMID:25996087). Toast is hier een handige analogo. "De meeste broodroosters hebben een stand waarbij de
toast krokant wordt," schreef Peter Hajek van de London School of Medicine and Dentistry in *Addiction*. "Hoewel
verbrande toast kankerverwekkend is, is het zeer onwaarschijnlijk dat *New England Journal of Medicine* een artikel
zou publiceren waarin dit wordt aangetoond en mensen wordt gewaarschuwd dat toast kankerverwekkend is."
- 37 Clive Bates (2015), "Gebrekkige e-sigaret formaldehyde artikel moet worden ingetrokken - formele klacht en
ondersteunende brief gepubliceerd". Beschikbaar op: [https://clivebates.com/flawed-e-cigarette-formaldehyde-
paper-should-be-retracted-formal-complaint-and-supporting-letter-published/](https://clivebates.com/flawed-e-cigarette-formaldehyde-paper-should-be-retracted-formal-complaint-and-supporting-letter-published/)
- 38 Bates, C. D., en Farsalinos, K. E. (2015) "Onderzoeksbrief over e-sigaret kankerrisico was zo misleidend dat het
moest worden ingetrokken". *Verslaving*, 110: 1686-1687. doi: 10.1111/add.13018.
- 39 McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). "Bewijs van e-sigaretten en verwarmde tabaksproducten
2018. Een rapport in opdracht van Public Health England". Londen: Public Health Engeland. Beschikbaar op:
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/6
84963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_tobacco_products_2018.pdf). p 77
- 40 Bhatta DN, Glantz SA. (2019) "Elektronisch sigaretgebruik en myocardinfarct bij volwassenen in de Amerikaanse
bevolkingsbeoordeling van tabak en gezondheid". *J Am Heart Assoc*, 18 jun.;8(12):e012317. doi:
10.1161/JAHA.119.012317. Epub 5 juni 2019. Retractie in: *J Am Hart Assoc*. 2020 feb 18;9(4):e014519. Erratum in: *J*
Am Hart Assoc. 5 nov 2019;8(21):e002313. PMID: 28874159; PMCID: PMC6645634.
- 41 CASAA (2020), "Urge Jaha to Retract Bad Science – Tobacco Harm Reduction News". Beschikbaar op:
<https://casaa.org/02-09-20-weekend-heads-up-round-up/>
- 42 Bhatta DN, Glantz SA. (2020) "Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: Een
longitudinale analyse". *Am J Prev Med*. feb;58(2):182-190. doi: 10.1016/j.amepre.2019.07.028. Epub 16 dec 2019.
PMID: 28874159; PMCID: PMC6981012.
- 43 Kenkel, et al. (2020), "E-sigaretten en ademhalingsziekten: A Replication, Extension, and Future Directions",
National Bureau of Economic Research. Beschikbaar op:
<https://www.nber.org/papers/w27507>
- 44 Science Medical Centre (2021), "Reactie van deskundigen op ongepubliceerde congrespresentatie waarin wordt
beweerd dat 'E-sigaretgebruikers op jongere leeftijd 15% meer risico lopen op een beroerte dan traditionele
rokers'". Beschikbaar op: [https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-unpublished-conference-
presentation-claiming-e-cigarette-users-face-15-higher-risk-of-stroke-at-a-younger-age-than-traditional-smokers/](https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-unpublished-conference-presentation-claiming-e-cigarette-users-face-15-higher-risk-of-stroke-at-a-younger-age-than-traditional-smokers/)
- 45 Retractiehorloge (2021), "Abstract koppelt COVID-19-vaccins aan het risico op hartproblemen wint bezorgdheid".
Beschikbaar op: [https://retractionwatch.com/2021/11/30/abstract-linking-covid-19-vaccines-to-heart-trouble-risk-
earns-expression-of-concern/](https://retractionwatch.com/2021/11/30/abstract-linking-covid-19-vaccines-to-heart-trouble-risk-earns-expression-of-concern/)
- 46 National Institute for Health Care Excellence. Tabak - benaderingen voor vermindering van schade bij roken:
Bewijsbeoordelingen. (2013 2013/06/12). Beschikbaar op:
https://www.ncsct.co.uk/usr/pub/NICE_Harm_reduction.pdf
- Hubbard, R., et al., (2005) "Gebruik van nicotinevervangende therapie en het risico op acuut myocardinfarct,
beroerte en overlijden". *Tob Controle*, 14(6): p. 416-21.
- 47 Een overzicht van menselijke carcinogenen (2012): "Persoonlijke gewoonten en verbrandingen binnenshuis".
Beschikbaar vanaf: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>, 2012, Internationaal
Agentschap voor Onderzoek naar Kanker.
- 48 Benowitz, N.L. (2010), "Nicotine-verslaving", *New England Journal of Medicine*, Vol. 362 Nr. 24, p.
2295-2303 blz. 2295.
- 49 Patel, D., Peiper, N. en Rodu, B. (2013), "Percepties van de gezondheidsrisico's gerelateerd aan sigaretten en
nicotine onder universitaire faculteiten", *Addiction Research & Theory*, Vol. 21 nr. 2, p. 154-159.
- 50 Ferrara, P., Shantikumar, S., Cabral Verissimo, V., Ruiz-Montero, R., Masuet-Aumatell, C. en Ramon-Torrell, J.M.
(2019), " Kennis over e-sigaretten en vermindering van tabaksschade bij volksgezondheids

-
- inwoners van Europa", International Journal of Environmental Research and Public Health, Vol. 16 nr. 12, p. 1-13.
51 Amerikaanse vapor fabrikanten (2022), "Wat anti- vapingactivisten verkeerd zien in hun FDA-brief".
Beschikbaar op: <https://theavm.org/accountability/what-anti-vaping-activists-get-wrong-in-their-fda-letter>
52 Sally Satel (2022), " De E-sigaret revolutie die dat niet was", National Affairs. Beschikbaar op:
<https://nationalaffairs.com/publications/detail/the-e-cigarette-revolution-that-wasn%E2%80%99t>.
53 American Heart Association, (2018), "Is vaperen beter dan roken?". Beschikbaar op:
<https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/quit-smoking-tobacco/is-vaping-safer-than-roken>
54 Wackowski OA, Sontag JM, Singh B, et al. (2020) "Van de Deeming Rule tot JUUL-US berichtgeving over
elektronische sigaretten, 2015-2018". Nicotine Tob Res 2020;22(10):1816-1822. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa025>
55 Informatie over gezondheid Nationaal Trendonderzoek (2020), "E-sigaret percepties en experimenten onder
Amerikaanse volwassenen", Hunts Briefs, nummer 42. Beschikbaar op:
https://hints.cancer.gov/docs/Briefs/HINTS_Brief_42.pdf; e-zondheidsinformatie Nationaal Trendonderzoek
(2015), " Bewustzijn van elektronische sigaretten en perceptie van schadelijkheid", Hunts Briefs, nummer 28.
Beschikbaar op: https://hints.cancer.gov/docs/Briefs/HINTS_Brief_28.pdf; National Cancer Institute, Health
Information National Trends Survey. Beschikbaar op: [https://hints.cancer.gov/view-questions-](https://hints.cancer.gov/view-questions-topics/vraag-details.aspx?gid=1282)
56 [topics/vraag-details.aspx?gid=1282](https://hints.cancer.gov/view-questions-topics/vraag-details.aspx?gid=1282)
Gezondheidsinformatie National Trends Survey (2015), " Bewustzijn van elektronische sigaretten en perceptie van
schadelijkheid", Hunts Briefs, nummer 28. Beschikbaar op:
https://hints.cancer.gov/docs/Briefs/HINTS_Brief_28.pdf
57 Gezondheidsinformatie National Trends Survey (2020), " E-sigaret percepties en experimenten onder Amerikaanse
volwassenen", Hunts Briefs, nummer 42. Beschikbaar op:
https://hints.cancer.gov/docs/Briefs/HINTS_Brief_42.pdf
58 Reuters (2019), "Meer Amerikanen zeggen dat vaperen net zo gevaarlijk is als roken: Reuters poll".
Beschikbaar op: [https://www.reuters.com/article/us-health-vaping-poll/more-americans-say-vaping-is-as-](https://www.reuters.com/article/us-health-vaping-poll/more-americans-say-vaping-is-as-dangerous-as-smoking-cigarettes-reuters-poll-idUSKBN1W9136)
[dangerous-as-smoking-cigarettes-reuters-poll-idUSKBN1W9136](https://www.reuters.com/article/us-health-vaping-poll/more-americans-say-vaping-is-as-dangerous-as-smoking-cigarettes-reuters-poll-idUSKBN1W9136)
Reuters Graphics (2019) "Beter dan sigaretten?". Beschikbaar op: [https://graphics.reuters.com/HEALTH-](https://graphics.reuters.com/HEALTH-VAPING-POLL/0100B2BZ1F4/index.html)
[VAPING-POLL/0100B2BZ1F4/index.html](https://graphics.reuters.com/HEALTH-VAPING-POLL/0100B2BZ1F4/index.html)
59 Fidler, J.A., Shahab, L., West, O. et al. (2011) ""Het roken toolkit onderzoek": een nationaal onderzoek naar roken
en stoppen met roken in Engeland". BMC Public Health 11, 479. [https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-](https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-479)
[479](https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-479)
60 McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). "Bewijs van e-sigaretten en verwarmde tabaksproducten
2018. Een rapport in opdracht van Public Health England". Londen: Public Health England. Beschikbaar op:
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/6](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Een_onderzoek_van_e-sigaretten_en_verwarmde_tabaksproducten_2018.pdf)
[84963/Een_onderzoek_van_e-sigaretten_en_verwarmde_tabaksproducten_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/684963/Een_onderzoek_van_e-sigaretten_en_verwarmde_tabaksproducten_2018.pdf).
61 Public Health England (2021), "Vaping in Engeland: 2021 bewijs update overzicht". Beschikbaar op:
[https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-february-](https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-february-2021/Vaping-in-Engeland-2021-bewijs-update-overzicht)
[2021/Vaping-in-Engeland-2021-bewijs-update-overzicht](https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-february-2021/Vaping-in-Engeland-2021-bewijs-update-overzicht)
62 McNeill, A., Brose, L.S., Calder, R., Simonavicius, E. en Robson, D. (2021). "Vaping in Engeland: Een bewijsupdate
inclusief vaping voor stoppen met roken, februari 2021: een rapport in opdracht van Public Health England".
Londen: Public Health England.
63 Ibid.
64 Perski O., Beard E., Brown J., (2020), " Associatie tussen veranderingen in schadepercepties en e-sigaretgebruik
onder huidige tabaksrokers in Engeland: een tijdreeksanalyse" BMC Medicine (2020) 18:98
65 Ministerie van Volksgezondheid Nieuw-Zeeland (2020), "Positieverklaring over vaping". Beschikbaar op:
[https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/vaping-smokefree-](https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/vaping-smokefree-environments-and-regulated-products/position-statement-vaping)
[environments-and-regulated-products/position-statement-vaping](https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/vaping-smokefree-environments-and-regulated-products/position-statement-vaping)
66 Royal College of Physicians. (2021), "Roken en gezondheid 2021: een tijdperk van tabaksontmoediging?".
Beschikbaar op: [https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/smoking-and-health-2021-coming-age-](https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/smoking-and-health-2021-coming-age-tobacco-control)
[tobacco-control](https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/smoking-and-health-2021-coming-age-tobacco-control)

-
- 67 Gov.uk (2021), "Vaping in Engeland: bewijs update februari 2021". Beschikbaar op:
68 <https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-february-2021>
National Institutes of Health (2022), "E-sigarettengebruik kan ertoe leiden dat sommigen stoppen met traditionele
sigaretten".
Beschikbaar op: <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/e-cigarette-use-may-lead-some-quit-traditional-cigarettes>
- 69 Caraballo RS, Shafer PR, Patel D, Davis KC, McAfee TA. (2017) "Stop-methoden gebruikt door volwassen
Amerikaanse sigarettenrokers, 2014–2016". *Prev Chronische Dis.* 2017;14:E32. Beschikbaar op:
<https://doi.org/10.5888/pcd14.160600>
- 70 Walton K, Wang TW, Prutzman Y, Jamal A, Babb SD. (2020) "Kenmerken en correlaten van recente succesvolle
stopzetting onder volwassen sigarettenrokers, Verenigde Staten, 2018". *Prev Chronische Dis.* 2020 Dec 10;17:E154.
doi: 10.5888/pcd17.200173. PMID: 28874159; PMCID: PMC7769075.
- 71 Jackson SE, Kotz D, West R, Brown J. (2019) Moderatoren van real-world effectiviteit van hulpmiddelen om te
stoppen met roken: een bevolkingsonderzoek. *Verslaving.*;114(9):1627–1638. <https://doi.org/10.1111/add.14656>
- 72 Kasza KA, Edwards KC, Kimmel HL, et al. (2021), "Verband tussen e-Cigarette en stoppen met roken van sigaretten
onder volwassen rokers die in eerste instantie nooit van plan waren om te stoppen". *JAMA Netw Open.*
4(12):e2140880. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40880
- 73 Farsalinos KE, Barbouni A. (2021), "Associatie tussen elektronisch sigarettengebruik en stoppen met roken in de
Europese Unie in 2017: analyse van een representatieve steekproef van 13.057 Europeanen uit 28 landen". *Tob
Control* 2021;30:71–76.
- 74 Farsalinos K (2020), E-Cigarette Research, "E-sigarettengebruik wordt sterk geassocieerd met stoppen met roken
in de Europese Unie". Beschikbaar op: <http://www.ecigarette-research.org/research/index.php/research/2020/277-ecig-cess>.
- 75 eurobarometer. (2021) "Attitudes van Europeanen ten opzichte van tabak en elektronische sigaretten".
Beschikbaar op: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2240>
- 76 Sun, T. et. al., (2022) "Is het gebruik van e-sigaretten in verband gebracht met het roken en stoppen met roken?
Bevindingen uit een nationaal representatieve steekproef van volwassen rokers in Australië", *verslavend gedrag*,
volume 127, april 2022
- 77 Hajek P, et al. (2019), "Een gerandomiseerd onderzoek naar E-sigaretten versus nicotinevervangingstherapie", *N
Engl J Med* 2019; 380:629-637, DOI: 10.1056/NEJMoa1808779. Beschikbaar op:
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1808779?query=featured_home
- 78 Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. (2020) "Nicotinepleisters gebruikt in combinatie
met e-sigaretten (met en zonder nicotine) voor het stoppen met roken: een pragmatisch, gerandomiseerd
onderzoek". *Lancet Respir Med.* ;8(1):54–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30269-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30269-3)
- 79 Foulds J, et al. (2021), "Het effect van elektronische nicotinetoeieningssysteem op onthouding van sigaretten bij
rokers zonder plannen om te stoppen: Een verkennende analyse van een gerandomiseerd, placebogecontroleerd
onderzoek". *Nicotine Tob Res.* 2021 26 nov:ntab247. doi: 10.1093/ntr/ntab247. E-pub voorafgaand aan druk. PMID:
34850164.
- 80 Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, Notley C, Rigotti NA, Turner
T, Fanshawe TR, Hajek P. (2021) "Elektronische sigaretten voor stoppen met roken".
Cochrane Database of Systematic Reviews 2021", uitgave 9. Art.nr.: CD010216 DOI:
10.1002/14651858.CD010216.pub6.
- 81 Grabovac I, Oberndorfer M, Fischer J, Wiesinger W, Haider S, Dorner TE. (2021) "Effectiviteit van elektronische
sigaretten bij stoppen met roken: een systematische review en meta-analyse". *Nicotine Tob Res.*
2021;23(4):625-634. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa181>
- 82 Chan GCK, Stjepanović D, Lim C, Sun T, Shanmuga Anandan A, Connor JP, Gartner C, Hall WD, Leung J.
(2020) "Een systematisch overzicht van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken en een netwerkmeta-
analyse van e-sigaretten voor stoppen met roken". *Verslavings gedrag* 2021 aug;119:106912. doi:
10.1016/j.addbeh.2021.106912. Epub 2020 Mar 16 PMID: 33798919
- 83 Hair, E.C., Bennett, M., Sheen, E., Cantrell, J., Fenn, Z., Willett, J.G. en Vallone, D. (2018), "Onderzoek naar de
perceptie van het verwarmde tabaksproduct IQOS: consumentenonderzoek in Japan en Zwitserland", *Tobacco
Control*, Vol. 27, pp. s70-73s; Tabuchi, T., Gallus, S., Shinozaki, T., Nakaya, T., Kunugita, N. and Colwell, B. (2018),
"Gebruik van warmte-niet brandende tabaksproducten in Japan: prevalentie, voorspellers en waargenomen
symptomen van blootstelling aan secundaire warmte-niet brandende tabaksaërosol", *Tobacco Control*, Vol. 27 nr.
e1, pp. e25-e33.

-
- 84 Filter Magazine (2019), "Opkomst van warmte-niet-brandende producten valt samen met daling sigarettenverkoop", 29 januari, beschikbaar op: <https://filtermag.org/rise-of-heat-not-burn-products-correlates-with-decrease-in-cigarette-sales/>
- 85 K. Michael Cummings, Georges J Nahhas en David T Sweanor., (2021) "Wat verklaart de snelle daling van de sigarettenverkoop in Japan?". *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13(11), 1.110
- 86 Filter Magazine (2019), "Opkomst van warmte-niet-brandende producten valt samen met daling sigarettenverkoop", 29 januari, beschikbaar op: <https://filtermag.org/rise-of-heat-not-burn-products-correlates-with-decrease-in-cigarette-sales/>
- 87 Korea Times (2019), "Korea's no. 2 verhitte tabaksmarkt", 19 juli, beschikbaar op: https://www.koreatimes.co.kr/www/tech/2019/07/693_271976.html (geraadpleegd op 15 januari 2020).
- 88 Passport (2020), "Tobacco, database, Euromonitor international", beschikbaar op: <https://go.euromonitor.com/passport.html>
- 89 Wang TW, Gentzke AS, Creamer MR, et al. (2019) "Gebruik van tabaksproducten en verwante factoren onder middelbare- en gymnasiumstudenten — Verenigde Staten, 2019". *MMWR Surveill Summ* 2019;68(nr. SS-12):1–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6812a1>. Beschikbaar op: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/ss/ss6812a1.htm>
- 90 Russell C, et.al., (2018) "Veranderende patronen van eerste gebruikte e-sigaret smaak en huidige smaken gebruikt door 20.836 volwassen frequente e-sigaret gebruikers in de VS", *Harm Reduction Journal* volume 15: 33.
- 91 Abigail S Friedman and Xu, S. "Associaties van het gebruik van gearomatiseerde e-sigaretten met latere rookinitiatie en stoppen met roken". *JAMA Network Open* ;3(6):e203826. Beschikbaar op: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766787>
- 92 Ibid.
- 93 Lin L, et al., "Hoe houdt het gebruik van Nicotine Vaping-producten met smaak in verband met progressie naar het stoppen met roken? Bevindingen uit de ITC 4CV-enquêtes 2016 en 2018", *Nicotine & Tobacco Research*, jaargang 23, uitgave 9, september 2021, pagina's 1490–1497, <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab033>
- 94 Gravely, Shannon et. al., (2022) "Reacties op potentiële nicotinesmaakbepalingen bij regelmatige vapers die niet-tabaksmaken gebruiken: Bevindingen uit de 2020 ITC Smoking and Vaping Survey in Canada, Engeland en de Verenigde Staten", *Addictive Behaviors* Volume 125, februari 2022, 107152.
- 95 Abigail S. Friedman (2021) "Een verschil-in-verschillenanalyse van jeugdroken en een verbod op de verkoop van tabaksproducten met een smaakje in San Francisco", *California JAMA Pediatr.* 2021;175(8):863-865. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0922
- 96 Warmte niet branden.Heets product profiel. Beschikbaar op: <https://heatnotburn.co.uk/product-category/heets/>
- 97 Gentzke AS, Wang TW, Jamal A, et al. Tabaksproductgebruik onder middelbare- en gymnasiumstudenten — Verenigde Staten, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1881-1888. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a1>
- 98 SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks), (2021), "Wetenschappelijk advies over elektronische sigaretten", 16 april 2021. Beschikbaar op: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_017.pdf
- 99 Wereldgezondheidsorganisatie van Genève (2021) "WHO-rapport over de wereldwijde tabaksepidemie 2021: nieuwe en opkomende producten aanpakken". Licentie: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Beschikbaar op: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>
- 100 Gentzke AS, Wang TW, Jamal A, et al. Tabaksproductgebruik onder middelbare en gymnasiumstudenten — Verenigde Staten, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1881-1888. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a1>.
- 101 Abouk R, et al. (2021) "Beoogde en onbedoelde effecten van e-cigarettelastigheden op het gebruik van tabak voor jongeren", *Landelijk Bureau Economisch Onderzoek*. Beschikbaar op: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7039a4.htm>
- 102 Glasser A, Johnson A, Niaura R, et al., (2020) Het gebruik van vaping en tabak door jongeren in de Verenigde Staten: Resultaten van de 2018 National Youth Tobacco Survey, *Nicotine Tob Res.* 1-7
- 103 Abouk R, et al. (2021) "Beoogde en onbedoelde effecten van e-cigarettelastigheden op het gebruik van tabaksgebruik door jongeren", *National Bureau of Economic Research*. Beschikbaar op: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7039a4.htm>

-
- 104 Trends in 30-Day prevalentie van dagelijks gebruik van verschillende geneesmiddelen. Beschikbaar op: <http://monitoringthefuture.org/data/20data/table4.pdf>
- 105 ASH (2021), "Gebruik van e-sigaretten onder jongeren in Groot-Brittannië". Beschikbaar op: <https://ash.org.uk/wp-content/uploads/2021/07/Use-of-e-cigarettes-among-young-people-in-Great-Britain-2021.pdf>
- 106 Kim S en Selya AS (2020) "De relatie tussen elektronisch sigarettengebruik en conventioneel roken is grotendeels toe te schrijven aan gedeelde risicofactoren". *Nicotine Tob Res* 22(7):1123-1130
- 107 Adkison SE, et al. "Elektronische nicotine toedieningssystemen: internationale tabakscontrole vier landen enquête". *Am J Prev Med.* 2013 mrt;44(3):207-15. doi: 10.1016/j.amepre.2012.10.018. PMID: 28874159; PMCID: PMC3627474; Nicksic, N. E., Snell, L. M., & Barnes, A. J. (2019), "Redenen om e-sigaretten te gebruiken bij volwassenen en jongeren in de bevolkingsbeoordeling van tabak en gezondheid (PATH) studie". *Verslaafd gedrag*, 93, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.01.037>; Bold KW, Kong G, Cavallo DA, Camenga DR, & Krishnan-Sarin S (2016). Redenen voor het proberen van e-sigaretten en risico op voortgezet gebruik. *Pediatrie*, 138(3), e20160895 10.1542/peds.2016-0895; Choi, A. L., Grandjean, P., Sun, G., & Zhang, Y. (2013). "Ontwikkelings fluoride-neurotoxiciteit: Choi et al. Reageren". *Milieugezondheidsperspectieven*, 121(3), A70. <https://doi.org/10.1289/ehp.1206192R>; Kong G, Morean ME, Cavallo DA, Camenga DR, Krishnan-Sarin S, (2015) "Redenen voor elektronische sigarettexperimentatie en stopzetting onder adolescenten en jonge volwassenen". *Nicotine Tob Res.* 2015 jul;17(7):847-54. doi: 10.1093/ntr/ntu257. Epub 2014 dec 6. PMID: 28874159; PMCID: PMC4674436; Pepper JK, Ribisl KM, Emery SL, Brouwer NT. (2014), "Redenen voor het starten en stoppen met elektronisch sigarettengebruik", *Int J Environ Res Public Health.* 3 okt 2014;11(10):10345-61. doi: 10.3390/ijerph111010345. PMID: 28874159; PMCID: PMC4210982; Tan AS, Lee CJ, Bigman CA. (2016), "Vergelijking van opvattingen over de schade en voordelen van e-sigaretten onder nooit gebruikers en nooit gebruikers van e-sigaretten". *Drugs Alcohol Afhankelijkheid.* 2016 Jan 1;158:67-75. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.11.003. Epub 12 nov 2015. PMID: 26621550.
- 108 Nicole E. Nicksic, L. Morgan Snell en Andrew J. Barnes. (2019) "Redenen om e-sigaretten te gebruiken bij volwassenen en jongeren in het onderzoek Populatiebeoordeling van tabak en gezondheid (PATH), *Addict Behav.* 23 juni 2017 93–99.
- 109 Kim S en Selya AS, (2020), "De relatie tussen elektronisch sigarettengebruik en conventioneel roken is grotendeels toe te schrijven aan gedeelde risicofactoren" *Nicotine Tob Res.*2020;22(7):1123-1130
- 110 Wellman, RJ et al., (2016) "Voorspellers van het begin van het roken van sigaretten Een systematisch overzicht van longitudinale populatiegebaseerde studies bij jongeren", *Am J Prev Med* 2016;51(5):767–778
- 111 Sooyong Kim, MD, Arielle S Selya, PhD, (2020), " De relatie tussen elektronisch sigarettengebruik en conventioneel roken is grotendeels toe te schrijven aan gedeelde risicofactoren", *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 22, Issue 7, July 2020, Pages 1123–1130, <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz157>
- 112 Sokol NA, Feldman JM. (2021), "Leidinggevend op middelbare school die e-sigaretten gebruikten, hadden anders misschien sigarettenrokers gehad: Bewijs van Monitoring the Future (Verenigde Staten, 2009-2018)", *Nicotine Tob Res.* 2021 okt 7;23(11):1958-1961. doi: 10.1093/ntr/ntab102. PMID: 28874159; PMCID: PMC8496467
- 113 Sun R, et al., (2021), "Is het gebruik van een adolescente e-cigarette geassocieerd met daaropvolgend roken? Een nieuw uiterlijk", *Nicotine & Tobacco Research*, 2021;, ntab243, <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab243>
- 114 Beard E, Brown J, Shahab L. (2022), " Associatie van kwartaalprevalentie van e-sigaretgebruik met ooit regelmatig roken onder jongvolwassenen in Engeland: een tijdreeksanalyse tussen 2007 en 2018". *Addiction.* 2022 mrt 9. doi: 10.1111/add.15838. E-pub voorafgaand aan druk. PMID: 35263816.
- 115 Balfour DJK, Benowitz NL, Colby SM, Hatsukami DK, Lando HA, Leischow SJ, Lerman C, Mermelstein RJ, Niaura R, Perkins KA, Pomerleau OF, Rigotti NA, Swan GE, Warner KE, West R. Evenwichtige afweging van de risico's en voordelen van E-sigaretten.. *Am J Public Health.* 2021 sep;111(9):1661-1672. doi: 10.2105/AJPH.2021.306416. Epub 2021 Aug 19 PMID: 34410826.
- 116 Kozlowski LT, Sweanor D. Het achterhouden van differentiële risico-informatie over legale consumenten nicotine/tabakproducten: De volksgezondheidsethiek van gezondheidsinformatie wordt in quarantaine gehouden. *Int J Drug Policy.* 2016 jun;32:17-23. doi: 10.1016/j.drugpo.2016.03.014. Epub 1 apr 2016
- 117 Paniek rond e-sigaretten verpest de "grootste kans op volksgezondheid" in 120 jaar, zegt wetenschapper, CBS News, 28 september 2015

Sally L. Satel, M.D.
Curriculum vitae

Datum voorbereiding CV: 8 april 2019

Persoonsgegevens

Naam: Sally L. Satel
Contactgegevens: Divisie van gedragsgezondheidsdiensten en beleid
Research, New York State Psychiatric Institute
1051 Riverside Drive Box 100
New York, NY 10032, VS
TELEFOON: 202-489-6654
E-mail: slsatel@gmail.com
Geboorteplaats: New York, NY Burgerschap:
VS

Academische afspraken, ziekenhuisafspraken en andere werkervaring

2019 - Huidig bijzonder hoogleraar psychiatrie, afdeling psychiatrie, Columbia University Irving Medisch Centrum, afdeling gedragsgezondheidsdiensten en beleidsonderzoek

2018 - Huidig klinisch consultant, Ironton-Lawrence Community Action Organization, behandeling voor verslaving

2010 - Huidig psychiater, partners in drugsmisbruik rehab en counseling (PIDARC)

2002 - Huidige residerend onderzoeker, American Enterprise Institute Project

2000 - Huidige residerend onderzoeker, American Enterprise Institute Project

1995 - Huidig docent, Yale University School of Medicine

1997 - 2009 Stafpsychiater, Oasiskliniek

1996 - 1997 Professionele staf, U.S. Senate Veterans' Affairs Committee

1995 - 1996 Stafpsychiater, District of Columbia Superieur Court Pretrial Program

1995 - 1996 Consultant bij de speciale Amerikaanse senaatcommissie voor veroudering

1994 - 1996 Gast onderzoekswetenschapper, University of Pennsylvania School of Geneeskunde

1988 – 1995 Assistent-professor Psychiatrie, Yale University School of Medicine

1993 – 1994 Robert Wood Johnson Health Policy Fellow, Office of Senator Nancy L. Kassebaum (R-KS)

1990 - 1993 Lid opnamecommissie medische school

1988 – 1993 Stafpsychiater, West Haven VA Medical Center, Yale University School voor geneeskunde

Onderwijs

8/1982-6/1984 M.D., Warren Alpert Medical School of Brown University, Boston, MA, VS

7/1977-6/1982 M.S. in Anatomie, University of Chicago

8/1973-6/1977 B.S. in Biologie, Cornell Universiteit

Training

1985 – 1988 Residerend psychiater, Yale University School of Medicine

1984 – 1985 Stagiair, Flexibel Stage, Hospital of St. Raphael, Yale University School voor geneeskunde

Certificering door de Raad van Bestuur

1997 Raad van Bestuur Psychiatrie en Neurologie

Onderscheidingen en onderscheidingen

1993 - 1994 Laughlin Fellowship (American College of Psychiatrists) voor uitmuntende co-assistent.

1988 Robert Wood Johnson Health Policy Fellowship

Academische diensten

2018 - 2021 Lid, National Advisory Council of the Substance Abuse and Mental Health Dienstenadministratie

2002 – 2006 Lid, adviesraad, Center for Mental Health Services

2003 – 2003 Lid, adviesraad, Center for Mental Health Services

1996 – 2003 Lid, redactie, Psychiatric Services

Ondersteuning studiebeurs en subsidie

1999 – 2000 Robert Wood Johnson Foundation President's Grant Co-Investigator; schreef een artikel over geneesmiddelen in rechtbanken van \$ 50.000,00

Publicaties

Door vakgenoten beoordeelde onderzoekspublicaties in gedrukte of andere media

1. **Satel, S. L.***, & Lilienfeld, S.O. (2016). If addiction is not best conceptualized a brain disease, then what kind of disease is it? *Neuroethics* Nov 17.
2. **Satel, S.***, & Cronin D.C. (2015). Time to test incentives to increase organ donation (Commentary) *JAMA Intern Med.* 175(8):1329-30.
3. **Satel, S.***, Morrison, J.C., & Jones, R.K. (2014) State organ-donation incentives under the National Organs Transplant Act. *Law and Contemporary Problems* 77:217-252.
4. **Satel, S.*** (2014) Delivering services to individuals with severe mental illness: SAMHSA Falls Short. *Psychiatr Serv.* 65(9):1160-1.
5. **Satel S.***, & Lilienfeld, S.O. Addiction and the brain-disease fallacy. *Front Psychiatry* 3;4:141.
6. Working Group on Incentives for Living Donation. (2012). International guidelines for organ incentives. *American Journal of Transplantation*, 12: 306-312.
7. **Satel, S.***, & Lilienfeld, S. O. (2010). Singing the brain disease blues. *American Journal of Bioethics Neuroscience*, 1(1):46-54.
8. **Satel, S.*** (2010). The physician's voice is only one of many. *American Journal of Transplantation*, July 15.
9. Matas, A.J., Hippen, B., & **Satel, S.** (2008). In defense of a regulated system of compensation for living donation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 13(4): 379-85.
10. **Satel, S. L.*** (2007). 9/11: Mental health in the wake of terrorist attacks. *Psychiatric Services*, 58(February):276-77.
11. **Satel, S. L.***, & Hippen, B. E. (2007). When altruism is not enough: The worsening organ shortage and what it means for the elderly. *The Elder Law Journal*, 15(1):101-152.
12. **Satel, S.*** (2006). Is caffeine addictive? – A review of the literature. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 32(4): 493-502.

13. **Satell, S.*** (2005). Physician substance abuse. *Journal of the American Medical Association*, 294(4): 426-7; author reply 427.
14. **Satell, S.*** (2005). Posttraumatic Stress Disorder: Issues and Controversies. *Psychiatric Services*, 56:758-759.
15. **Satell, S.***, & Klick, J. (2005). The Institute of Medicine report: too quick to diagnose bias. *Perspectives in Biology and Medicine*, 48(1 Suppl): S15-25.
16. **Satell, S. L.*** (2003). A war of nerves: Soldiers and psychiatrists in the twentieth century. *Psychiatric Services*, 54(3): 405-406.
17. **Satell, S. L.*** (2003) The mental health crisis that wasn't. *Psychiatric Services*, 54(12):1571.
18. **Satell, S. L.*** (2001). Commentary: Who needs trauma initiatives? *Psychiatric Services*, 52(6):815.
19. **Satell, S.*** (2000). Addiction is a choice. *Psychiatric Services*, 52(4): 539-540.
20. Caulkins, J., & **Satell, S.** (1999). Methadone patients should not be allowed to persist in cocaine use. *FAS Drug Policy Analysis Bulletin*, 6(January).
21. **Satell, S. L.***, & Aeschbach, E. (1999). The Swiss heroin trials. Scientifically sound? *Journal of Substance Abuse Treatment*, 17(4):331-5.
22. **Satell, S. L.*** (1999). What should we expect from drug abusers? *Psychiatric Services*, 50(7):861.
23. Gelernter, J., Kranzler, H., & **Satell, S. L.** (1999). No association between D2 dopamine receptor (DRD2) alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European- and African-Americans. *Biological Psychiatry*, 45(3):340-5.
24. **Satell, S. L.*** (1998). Are women's health needs really "special"? *Psychiatric Services*, 49(5):565.
25. **Satell, S.*** (1997). Drug addicts and disability payments. *FAS Drug Policy Analysis Bulletin*, 3(September).
26. **Satell, S.***, Reuter, P., Hartley, D., Rosenheck, R., & Mintz, J. (1997). Influence of retroactive disability payments on recipients' compliance with substance abuse treatment. *Psychiatric Services*, 48(6):796-9.
27. Freimer, M., Kranzler, H., **Satell, S.**, Lacobelle, J., Skipsey, K., Charney, D., & Gelernter, J. (1996). No association between D3 dopamine receptor (DRD3) alleles and cocaine dependence. *Addiction Biology*, 1(3):281-7.

28. **Satel, S. L.*** (1995). When disability benefits make patients sicker. *New England Journal of Medicine*, 333(12):794-6.
29. **Satel, S. L.***, Krystal, J. H., Delgado, P. L., Kosten, T. R., & Charney, D. S. (1995). Tryptophan depletion and attenuation of cue-induced craving for cocaine. *American Journal of Psychiatry*, 152(5):778-83.
30. Gelernter, J., Kranzler, H. R., **Satel, S. L.**, & Rao, P. A. (1994). Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia. *Neuropsychopharmacology*, 11(3):195-200.
31. Kranzler, H. R. **Satel, S.**, & Apter, A. (1994). Personality disorders and associated features in cocaine-dependent inpatients. *Comprehensive Psychiatry*, 35(5):335-40.
32. **Satel, S.*** (1994). Health care reform: a reality check. *Hospital and Community Psychiatry*, 45(9):849.
33. **Satel, S. L.***, Becker, B. R., & Dan, E. (1993). Reducing obstacles to affiliation with alcoholics anonymous among veterans with PTSD and alcoholism. *Hospital and Community Psychiatry*, 44(11):1061-5.
34. **Satel, S. L.***, & Glazer, W. M. (1993). Supporting addiction with public funds. *Hospital and Community Psychiatry*, 44(10):913.
35. **Satel, S. L.*** (1993). The diagnostic limits of "addiction". *Journal of Clinical Psychiatry*, 54(6):237-8.
36. Hoffman, R. E., & **Satel, S. L.** (1993). Language therapy for schizophrenic patients with persistent 'voices'. *British Journal of Psychiatry*, 162:755-8.
37. **Satel, S. L.***, Kosten, T. R., Schuckit, M. A., & Fischman, M. W. (1993). Should protracted withdrawal from drugs be included in the DSM-IV? *American Journal of Psychiatry*, 150(5):695-704.
38. **Satel, S. L.***, & Swann, A. C. (1993). Extrapyramidal symptoms and cocaine abuse. *American Journal of Psychiatry*, 150(2):347.
39. Seibly, J. P., **Satel, S. L.**, Anthony, D., Southwick, S. M., Krystal, J. H., & Charney, D. S. (1993). Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(1):31-7.
40. **Satel, S. L.***, & Howland, F. C. (1992). Multiple personality disorder presenting as postpartum depression. *Hospital and Community Psychiatry*, 43(12):1241-3.
41. **Satel, S. L.***, Price, L. H., Palumbo, J. M., McDougle, C. J., Krystal, J. H., Gawin, F.,

- Charney, D. S., Heninger, G. R., Kleber, H. D. (1991). Clinical phenomenology and neurobiology of cocaine abstinence: a prospective inpatient study. *American Journal of Psychiatry*, 148(12):1712-6.
42. **Satel, S. L.***, & Edell, W. S. (1991). Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *American Journal of Psychiatry*, 148(12):1708-11.
43. **Satel, S. L.***, Seibyl, J. P., & Charney, D. S. (1991). Prolonged cocaine psychosis implies underlying major psychopathy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52(8):349-50.
44. **Satel, S. L.***, & Seibyl, J. P. (1991). DSM-III-R criteria for cocaine disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148(8):1088.
45. **Satel, S. L.***, & McDougale, C. J. (1991). Obsessions and compulsions associated with cocaine abuse. *American Journal of Psychiatry*, 148(7):947.
46. **Satel, S. L.***, Southwick, S. M., & Gawin, F. H. (1991). Clinical features of cocaine-induced paranoia. *American Journal of Psychiatry*, 148(4):495-8.
47. **Satel, S. L.***, & Kosten, T. R. (1991). Designing drug efficacy trials in the treatment of cocaine abuse. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(2):89-96.
48. **Satel, S. L.***, Southwick, S. M., & Gawin, F. H. (1990). Clinical features of cocaine induced paranoia. *NIDA Research Monographs*, 105:371.
49. **Satel, S. L.*** (1990). Mental status changes in children receiving glucocorticoids. Review of the literature. *Clinical Pediatrics*, 29(7):383-8.
50. Southwick, S. M., & **Satel, S. L.** (1990). Exploring the meanings of substance abuse: an important dimension of early work with borderline patients. *American Journal of Psychotherapy*, 44(1):61-67
51. **Satel, S. L.*** (1989). Audiotape playback as a technique in the treatment of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 146(8):1012-6.
52. **Satel, S. L.***, & Nelson, J. C. (1989). Stimulants in the treatment of depression: a critical overview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50(7):241-9.
53. **Satel, S. L.***, & Gawin, F. H. (1989). Migrainelike headache and cocaine use. *Journal of the American Medical Association*, 261(20):2995-6.
54. **Satel, S. L.***, & Gawin, F. H. (1989). Seasonal cocaine abuse. *American Journal of Psychiatry*, 146(4):534-5.
55. **Satel, S.***, Southwick, S., & Denton, C. (1988). Use of imipramine for attention deficit disorder in a borderline patient. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 176(5):305-7.

Beoordelingen, hoofdstukken, monografieën, redactionele artikelen

1. **Satel, S.*** (2019, April 14). Pain patients get relief from regulation. *Wall Street Journal*.
2. **Satel, S.*** (2019, March 7). Chronic pain patients are unwitting casualties in the push to limit opioids — The CDC could change that. *AEIdeas*.
3. **Satel, S.*** (2019, February 13). Vaping Is Harm Reduction: The surgeon general is right on opioids, but wrong on tobacco. *Wall Street Journal*.
4. **Satel, S.*** (2019, January 18). Psychologists want to change how they treat men. That’s a problem. *Washington Post*.
5. Hale, C., & **Satel S.** (2018, November 18). From Basketball to Overdose Capital: The Story of Rural America, Schools, and the Opioid Crisis. In McShane, M. & Smarick, S. (Eds.). No Longer Forgotten: The Triumphs and Struggles of Rural Education in America. Lanham: Rowman & Littlefield.
6. **Satel, S.*** (2018, November 7). The FDA was wise to approve a new opioid: The use of Dsuvia is limited, and wounded soldiers need it. *Wall Street Journal*.
7. **Satel, S.***, & Kertesz, S. (2018, August 17). Oregon overshoots on opioids. *Wall Street Journal*.
8. **Satel, S.*** (2018, August 8). ‘Dopesick’ and ‘The Addiction Solution’ review: Examining an epidemic. *Wall Street Journal*.
9. **Satel, S.*** (2018, May 15). Vapin’ in the boys’ room. *Wall Street Journal*.
10. Rich, J., & **Satel, S.*** (2018, May 8). Access to maintenance medications for opioid addiction is expanding. Prisons need to get on board. *Slate*.
11. **Satel, S.*** (2018, April 11). Why the panic over JUUL and teen vaping may have deadly results. *Forbes*.
12. **Satel, S.***, & Kertesz, S. (2018, March 30). Pill limits are not a smart way to fight the opioid crisis. *Slate*.
13. **Satel, S.*** (2018, March 19). Naloxone, yes, but 3 other drugs are essential to fight the opioid epidemic. *Forbes*.
14. **Satel, S.*** (2018, February 21). The myth of what’s driving the opioid crisis. *Politico*.

15. Kertesz, S., Gordon, A. J., & **Satel, S.*** (2018, January 19). Opioid prescription control: When the corrective goes too far. *Health Affairs Blog*.
16. **Satel, S.*** (2018, January 17). Does it take a shrink to evaluate Trump? *Wall Street Journal*.
17. **Satel, S.***, & Bentley, G. (2017, December 4). Feds owe the public ‘corrective statements’ on vaping. *RealClear Health*.
18. **Satel, S.*** (2017, November 27). Study shows two addiction medications similar but dropout rates high: three possible remedies. *Forbes*.
19. **Satel, S.***, & Morse, S. J. (2017, October 27). May court send drug-using thief to jail for violating no-drugs probation condition? *Washington Post*.
20. **Satel, S.***, & Morse, S. J. (2017, October 2). Addiction shouldn’t excuse criminal acts. *The Wall Street Journal*.
21. **Satel, S.*** (2017, September 25). Why I admire Anthony Weiner. *New York Times*.
22. **Satel, S.*** (2017, September 20). What the new surgeon general should do about e-cigarettes. *Forbes*.
23. **Satel, S.***, & Kramer, P. (2017, August 29). Who decides whether trump is unfit to govern? *New York Times*.
24. **Satel, S.***, & Kertesz, S. (2017, August 17). Some people still need opioids. *Slate*.
25. **Satel, S.*** (2017, Summer). Taking on the scourge of opioids. *National Affairs*.
26. **Satel, S.*** (2017, June 22). Calling it ‘brain disease’ makes addiction harder to treat. *Boston Globe*.
27. **Satel, S.***, & Viard, A. D. (2017, June 12). The kindest (tax) cut: a federal tax credit for organ donations. *Tax Notes*.
28. **Satel, S.*** (2017, May 31). Senators’ letter to FDA commissioner Gottlieb perpetuates misconceptions about e-cigarettes. *Forbes*.
29. **Satel, S.*** (2017, May 31). Fighting the opioid epidemic: A Q&A with Sally Satel. *AEI*.
30. **Satel, S.*** (2017, April 20). What the New York Times gets wrong on vaping regulation. *Forbes*.
31. **Satel, S.*** (2017, April 9). Saving lives is the first imperative in the opioid epidemic. *Wall Street Journal*.

32. **Satel, S.***, & Schuler, K. (2017, February 9). Organs for the mentally disabled. *National Review*.
33. **Satel, S.*** (2017, March 23). A defense department hotline that keeps smokers hooked. *Forbes*.
34. **Satel, S.*** (2017, February 21). Right to try, right to buy, right to test. *Washington Post*.
35. **Satel, S.*** (2017, February 9). Her damaged brain forgot new experiences but she still improved on the viola. *Washington Post*.
36. **Satel, S.***, & Hendrickson, K. (2017, January 18). Use disabilities law to avoid violent confrontations with mentally disabled people. *San Francisco Chronicle*.
37. **Satel, S.*** (2017, January 13). How to treat an opioid epidemic. *Wall Street Journal*.
38. **Satel, S.*** (2016, December 31). The year in e-cigarettes: the good, the bad, and some reasons for optimism. *Forbes*.
39. **Satel, S.*** (2016, December 27). Advocacy from the edge: Carrie Fisher spent decades advocating for mental health treatment and against stigma. Here's how we should honor her. *Slate*.
40. **Satel, S.***, & Sweanor, D. (2016, December 19). Dear surgeon general and public health agencies, anti-vaping polices are bad for public health. *RealClearHealth*.
41. **Satel, S.*** (2016, December 8). Big tobacco is giving away money: Researchers should take it. *Forbes*.
42. **Satel, S.*** (2016, December 7). Shortcuts to addiction. *Wall Street Journal*.
43. **Satel, S.***, & Lilienfeld, S.O. (2016, November 30). What the surgeon general gets wrong about addiction. *RealClear Health*.
44. **Satel, S.***. (2016, November 20). The addiction doctor isn't in. *RealClearHealth*.
45. **Satel, S.***. (2016, November 15). You've heard of trump steaks, now trump kidneys. *Forbes*.
46. **Satel, S.***, & Bates, C. (2016, November 8). Could changes to a global tobacco treaty harm health? *Slate*.
47. **Satel, S.*** (2016, October 17). California ballot choices: to protect porn stars but not smokers? *Forbes*.

48. **Satel, S.*** (2016, October 13). It's ok to speculate about trump's mental health. *Slate*.
49. **Satel, S.*** (2016, September 26). Shameless campaign for tobacco-free kids tries to censor researchers. *Forbes*.
50. **Satel, S.*** (2016, September 15). What to do about heroin addicts who keep OD'ing. *New York Post*.
51. **Satel, S.*** (2016, September 13). Vouchers and incentives can increase kidney donations and save lives. *Stat News*.
52. **Satel, S.*** (2016, September 13). A college tuition payment for your spare kidney? *Slate*.
53. **Satel, S.*** (2016, September 11). The Ritalin generation. *Wall Street Journal*.
54. **Satel, S.*** (2016, August 16). Vapers wary of FDA deeming rules. *Forbes*.
55. **Satel, S.*** (2016, August 9). Obamacare is hazardous to smokers' health. *Forbes*.
56. **Satel, S.*** (2016, July 15). What's the best way to battle the expanding Zika epidemic? *Washington Post*.
57. **Satel, S.*** (2016, June 27). The dearth of donors: In-kind compensation for organs would save lives. *National Review*.
58. **Satel, S.*** (2016, June 8). Mental Health Reform Desperately Needed To Pass House And Senate. *Forbes*.
59. **Satel, S.*** (2016, June). Getting Meds: Why does government make it so hard? *Washington Monthly*.
60. **Satel, S.*** (2016, May 10). Is addiction a brain disease? *The Conversation*.
61. **Satel, S.*** (2016, May 9). What the U.S. should learn from the UK's wisdom on e-cigarettes. *Forbes*.
62. **Satel, S.*** (2016, April 29). When our reason is hijacked by an uncontrollable urge. *Washington Post*.
63. **Satel, S.*** (2016, April 25). What's really killing India's smokers: Misinformation about e-cigarettes and vaping presents a growing threat to public health. *Wall Street Journal*.
64. **Satel, S.*** (2016, April 11). Congress, save e-cigarettes from the FDA. *Forbes*.
65. **Satel, S.*** (2016, April 11). What smart folk snort coke. *Wall Street Journal*.

66. **Satel, S.***, & Fuller Torrey, E. (2016, Spring). A prescription for mental-health policy. *National Affairs*.
67. **Satel, S.*** (2016, March 29). You won't believe the government is supporting this crackpot mental health therapy. *Forbes*.
68. **Satel, S.*** (2016, March 24). When harm reduction harms heroin addicts. *Forbes*.
69. **Satel, S.*** (2016, March 4). Precision psychiatry: Hype or promise? *Los Angeles Review of Books*.
70. **Satel, S.*** (2016, February 29). What government researchers get wrong about addiction. *Forbes*.
71. **Satel, S.*** (2016, February 5). Exploring the mind's power over the body. *Washington Post*.
72. **Satel, S.*** (2016, January 23). Can shame be useful? *New York Times*.
73. **Satel, S.*** (2015, December 31). The year in e-cigarettes: The good, the bad, the reason for optimism. *Forbes*.
74. **Satel, S.*** (2015, December 28). Generosity won't fix our shortage of organs for transplants. *Washington Post*.
75. **Satel, S.*** (2015, December 14). What drug czar Botticelli got wrong on '60 minutes'. *Forbes*.
76. **Satel, S.***, & Fuller Torrey, E. (2015, December 11). How bad can a federal agency be? *National Review*.
77. **Satel, S.*** (2015, November 17). Why HUD should allow vaping in public housing. *Forbes*.
78. **Satel, S.*** (2015, November 13). Treatment alone won't stop heroin epidemic. *Bloomberg*.
79. **Satel, S.*** (2015, November 11). Should drug addicts be forced into treatment? Compelled drug addiction treatment works because of retention. *New York Times*.
80. **Satel, S.*** (2015, November 4). In fight against opioid crisis, civil commitment can save lives. *Boston Globe*.
81. **Satel, S.*** (2015, October 30). Diagnosing the urge to run for office. *Politico*.

82. **Satel, S.*** (2015, October 21). Keep vaping China, don't listen to the World Health Organization on e-cigarettes. *Forbes*.
83. **Satel, S.*** (2015, October 6). How vapers can help smokers quit. *Forbes*.
84. **Satel, S.*** (2015, September 15). The bioethics dilemma. *Pacific Standard Magazine*.
85. **Satel, S.*** (2015, September 9). Why public health advocates care more about heroin addicts than smokers. *Forbes*.
86. **Satel, S.***, & Volokh, E. (2015, August 6). Dr. Sally Satel on why James Holmes (the Aurora movie theater killer) shouldn't get the death penalty. *Washington Post*.
87. **Satel, S.*** (2015, July 30). Double standard: E-cigarettes vs. medical marijuana. *Forbes*.
88. **Satel, S.*** (2015, July 21). Why heroin use is surging among women—and what to do about it. *Forbes*.
89. **Satel, S.*** (2015, July 21). Kicking the habit: If addiction is a brain disease, addicts are mad, sick and defective. If it's a failure of will, users are bad, immoral and weak. *Wall Street Journal*.
90. **Satel, S.*** (2015, June 19). Nicotine itself isn't the real villain. *Forbes*.
91. Fuller T. E., & **Satel, S.*** (2015, June 17). Fixing America's mental-health system. *National Review*.
92. **Satel, S.*** (2015, June 1). The tarring of e-cigarettes. *National Review*.
93. **Satel, S.***, & Lilienfeld, S. O. (2015, May 18). The adolescent brain defense: The Tsarnaev death sentence and beyond. *Washington Post*.
94. **Satel, S. L.***, & Yeh, S. (2015, May 14). Smokeless China. *Project Syndicate*.
95. **Satel, S.***, & Lilienfeld, S. O. (2015, May 11). Neuro-expert testifies for Tsarnaev. *Washington Post*.
96. **Satel, S.***, & Lilienfeld, S. O. (2015, May 7). The 'immature teen brain' defense and the Dzhokhar Tsarnaev trial. *Washington Post*.
97. **Satel, S.*** (2015, April 23). Why the CDC has it wrong about the rise in teen vaping. *Forbes*.
98. **Satel, S.*** (2015, April 14). Their product is doubt--deceptive government campaign against electronic cigarettes. *Forbes*.

99. **Satel, S.*** (2015, April 1). People who get paid by big tobacco should be able to advise the FDA. *Forbes*.
100. **Satel, S.*** (2015, March 12). The case for compensating kidney donors. *Pacific Standard*.
101. **Satel, S.*** (2015, March 4). Breakthrough on e-cigarette bans: how British adoption authorities regained their sanity. *Forbes*.
102. **Satel, S.*** (2015, March 2). The enigma of survival. *Pacific Standard*.
103. **Satel, S.*** (2015, February 23). Two heads are better than one. *Wall Street Journal*.
104. **Satel, S.*** (2015, January 12). New Surgeon General should prescribe scientific honesty on e-cigarettes. *Forbes*.
105. **Satel, S.*** (2015, January 19). It's getting better all the time. Review of Shermer's "The Moral Arc." *Wall Street Journal*.
106. **Satel, S. L.*** (2015, January 18). Will the FDA kill off e-cigs? *New York Times*.
107. **Satel, S.*** (2015, January 12). How to convince people to solve the organ shortage. *Forbes*.
108. **Satel, S.*** (2014, December 1). Why anti-smoking groups should endorse snus and e-cigarettes. *Forbes*.
109. **Satel, S.*** (2014, December 1). Don't execute schizophrenic killers. *Bloomberg Opinion*.
110. **Satel, S.*** (2014, November 10). How the FDA can help smokers quit. *Forbes*.
111. **Satel, S.*** (2014, November/December). Happy birthday methadone. *Washington Monthly*.
112. **Satel, S.*** (2014, October 21). The True Impetus Behind Egg-Freezing. *Forbes*.
113. **Satel, S.***, & Frueh, B. C. (2014, August 25). The other VA scandal. *National Review*.
114. **Satel, S.*** (2014 August 22). Test incentives for organ donations — there's no reason not to. *New York Times*.
115. Frueh, B. C., & **Satel, S.*** (2014, June 27). Veterans affairs needs to get a clue about ptsd treatment. *Time*.
116. **Satel, S.*** & McLendon, M. H. (2014, June 15). Hospitals aren't the VA's only scandal. *Boston Globe*.

117. **Satel, S. L.*** (2014, May 29). Loosen Restrictions for Therapists to Report Danger. *New York Times*.
118. **Satel, S. L.*** (2014, May 3). Why People Don't Donate Their Kidneys. *New York Times*.
119. **Satel, S.***, & Rodu, B. (2014, April 29). Everyone Is Asking the Wrong Questions About E-Cigarettes. *The New Republic*.
120. **Satel, S.***, Viard, A.D., & Brill, A. (2014, April 14). Should e-cigarettes be taxed? *Tax Notes*
121. **Satel, S. L.*** (2014, March 31). Wall Street Is Not a Death Trap. *Bloomberg Opinion*.
122. **Satel, S.*** (2014, March 5). Descendant of Fear: On Scott Stossel's My Age of Anxiety. *The Millions*.
123. **Satel, S. L.*** (2014, February 14). Where was I? *New York Times*.
124. **Satel, S.*** (2014, February 14). How e-cigarettes could save lives. *Washington Post*.
125. **Satel, S.*** (2014, January 31). Clean the air on addiction. *The Globe and Mail*.
126. **Satel, S.*** (2014, January 23). Are Hollywood Starlets Glamorizing Smoking By Using E-Cigarettes? *Forbes*.
127. **Satel, S.*** (2013, November 6). We're Not Powerless Against Oreos. *Bloomberg Opinion*.
128. **Satel, S.*** (2013, September 30). The Science of Choice in Addiction. *The Atlantic*.
129. **Satel, S.*** (2013, September 19). We have the tools to prevent another shooting spree. *Bloomberg*.
130. Lilienfeld, S.O., & **Satel, S.*** (2013, September 16). Neuro-backlash? What backlash? *Rationally Speaking*.
131. **Satel, S.*** (2013, June 20). 50 shades of grey matter. *The Chronicle of Higher Education's The Conversation*.
132. **Satel, S.*** (2013, June 19). How to fix the organ transplant shortage. *Slate*.
133. Raine, A., & **Satel, S.*** (2013, June 10). Can brain scans explain crime? *Washington Post*.
134. **Satel, S.*** (2013, June 6). Letting a child die for a voluntary ideal: compensate organ donors so patients like Sarah Murnaghan can live. *USA Today*.

135. Lilienfeld, S.O., & **Satel, S.*** (2013, June 4). Good news for liars. *Slate*.
136. Lilienfeld, S.O., & **Satel, S.*** (2013, June 2). Brain science not ready to replace Mad Men. *Bloomberg*.
137. **Satel, S.*** (2013, May 30). Don't read too much into brain scans. *Time*.
138. **Satel, S.*** (2013, May 11). Why the fuss over the D.S.M.-5? *New York Times*.
139. **Satel, S.*** (2013, April 25). Organ donors behind bars. *New York Times Room for Debate*.
140. **Satel, S.*** (2013, April 15). A kidney for a kidney. *Slate*.
141. **Satel, S.*** (2013, March 21). Humanitarian and financial motives intertwine all the time. *Modern Medicine*.
142. **Satel, S.*** (2013, March 6). A PTSD knighthood, and narrative. *Time*.
143. **Satel, S.*** (2013, February 23). Primed for controversy. *New York Times*.
144. **Satel, S.*** (2013, January 17). Enforce the laws, don't add to them. *New York Times*.
145. **Satel, S.*** (2012, July 9). An organ 'donor' revolution: it's now legal to compensate bone-marrow donors. *Wall Street Journal*.
146. **Satel, S.*** (2012, May 15). Are you dead yet? *The New Republic*.
147. **Satel, S.*** (2012, May 7). Facebook's organ donation success needs follow-up. *Bloomberg*.
148. **Satel, S.*** (2012, March 2). This is your brain on drugs. *Wall Street Journal*.
149. **Satel, S.*** (2011, December 6). A lifesaving legal ruling on organ donation. *Wall Street Journal*.
150. **Satel, S.*** (2011, November 8). The market for kidneys, livers and lungs. *Wall Street Journal*.
151. **Satel, S.*** (2011, August 19). The wrong way to help veterans. *New York Times*.
152. **Satel, S.*** (2011, July 27). Amy Winehouse's killers. *Wall Street Journal*.
153. **Satel, S.*** (2011, June 13). Yuan a kidney? China's proposals to pay organ donors flout the status quo. That's a good thing. *Slate*.

154. **Satel, S.*** (2011, May 12). Ordering disorder. *The New Republic*.
155. **Satel, S.*** (2011, February 1). PTSD's diagnostic trap. *Policy Review.*, 165.
156. **Satel, S.*** (2011, January 18). Time to mandate reporting of mental health concerns. *USA Today*.
157. **Satel, S.*** (2011, January 13). Dealing with mental disorders on campus: involuntary treatment laws. *New York Times Room for Debate*.
158. **Satel, S.*** (2011, January 6). A modest proposal on kidney donation. *Wall Street Journal*.
159. **Satel, S.*** (2010, December 6). Cutting human lives: what should we make of Arizona's new law for rationing organ transplants? *Slate*.
160. **Satel, S.*** (2010, October 19). Drugs and money. *The New Republic*.
161. **Satel, S.*** (2010). Is it ever right to buy or sell human organs? *New Internationalist Magazine.*, 436.
162. **Satel, S.*** (2010, September 17). Physician, humanize thyself. *Wall Street Journal*.
163. **Satel, S.*** (2010, July 17). The battle over battle fatigue. *Wall Street Journal*.
164. **Satel, S.*** (2010, July 8). Should more veterans get P.T.S.D. benefits? *New York Times Room for Debate*.
165. **Satel, S.*** (2010, June 11). Altruism + incentive = more organ donations. *The Times*
166. **Satel, S.*** (2010, May 2). The cost of an altruism-only policy. *New York Times Room for Debate*
167. **Satel, S.*** (2010, March 15). Addiction and freedom. *The New Republic*
168. **Satel, S.***, & Perry, M. (2010, March 7). More kidney donors are needed to meet a rising demand. *Washington Post*
169. **Satel, S.*** (2010, February 19). Prescriptions for psychiatric trouble. *Wall Street Journal*.
170. **Satel, S.*** (2010, February/March). The limits of bioethics: Where the profession ends and politics begins. *Policy Review*.

171. **Satel, S.*** (2010, January 27). Kidney mitzvah: Israel's remarkable new steps to solve its organ shortage. *Slate*.
172. **Satel, S.*** (2010, January 13). The right (and wrong) answers. *The New Republic*.
173. **Satel, S.*** (2009, December 21). A 'gift of life' with money attached. *New York Times*.
174. **Satel, S.*** (2009, December 21). Expel students who might kill themselves? *Minding the Campus*.
175. **Satel, S.*** (2009, December 8). Weird science. *Forbes*.
176. **Satel, S.*** (2009, November 25). Tempest in a c-cup. *Forbes*.
177. **Satel, S.*** (2009, October 18). The case for paying organ donors: There is no indignity in financial gain. *Wall Street Journal*.
178. **Satel, S.*** (2009, August 7). Clinical trials, wrapped in red tape. *New York Times*.
179. **Satel, S.*** (2009, July 26). About that New Jersey organ scandal. *Wall Street Journal*.
180. **Satel, S.*** (2009, July 12). Body & sold: It's time to offer people incentives to donate organs. *New York Post*.
181. **Satel, S.*** (2009, June 21). Steve Jobs' liver. *Forbes*.
182. **Satel, S.*** (2009, June 11). The National Kidney Foundation's bizarre logic. *The American*.
183. **Satel, S.*** (2009, April 20). To fight stigmas, start with treatment. *New York Times*.
184. **Satel, S.*** (2009, April 3). Reward organ donors: Singapore's new law is a positive step toward making the transplant market more transparent. *Wall Street Journal*.
185. **Satel, S.*** (2009, March 30). How Marion Barry could help the organ shortage. *Washington Examiner*.
186. **Satel, S.*** (2009, March 10). Kidney for sale: Let's legally reward the donor. *Globe and Mail*.
187. **Satel, S.*** (2009, January 30). When altruism isn't moral. *The American*.
188. **Satel, S.*** (2009, January 15). Dopamine made me do it. *Forbes*.
189. **Satel, S.*** (2009, January 8). Take my kidney, please. *The Daily Beast*.

190. **Satel, S. L.***, & Frueh, B. C. (2009) Sociopolitical aspects of psychiatry: Posttraumatic stress disorder. In Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (Eds.). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry* (9th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
191. **Satel, S.*** (2008, November 14). It's all in your head. *Wall Street Journal*.
192. **Satel, S.*** (2008, October 30). A way to reward organ donors. *Forbes*.
193. **Satel, S.*** (2008, September 2). Addiction doesn't discriminate? Wrong. *New York Times*.
194. **Satel, S.*** (2008, August 15). Organ failure: Doing battle with the National Kidney Foundation. *Slate*.
195. **Satel, S.***, & Hakim, N. (2008, June 20). What's wrong with selling kidneys? *International Herald Tribune*.
196. **Satel, S.*** (2008, June 17). The God committee: Should criminals have equal access to scarce medical treatments? *Slate*.
197. **Satel, S.*** (2008, May 16). Why we need a market for human organs. *Wall Street Journal*.
198. **Satel, S.*** (2008, May 7). What the doctor ordered. *National Review Online*.
199. **Satel, S.*** (2008, May 2). Transplant tourism: Treating patients when they return to the U.S. *AMA Virtual Mentor*.
200. **Satel, S.*** (2008, April 28). Sources of medical research funding. *Medical Progress Today*.
201. **Satel, S.*** & Hippen, B. (2008, April 14). Code red. *National Review Online*.
202. **Satel, S.*** (2008, February 27). Science and sorrow. *The New Republic*.
203. **Satel, S.*** (2008, February 26). A helping hand for vets. *Wall Street Journal*.
204. **Satel, S.*** (2007, December 16). Desperately seeking a kidney. *New York Times*.
205. **Satel, S.*** (2007, September 13). Mind over manual. *New York Times*.
206. **Satel, S.*** (2007, August/September). Supply, demand, and kidney transplants. *Policy Review*.
207. **Satel, S.*** (2007, July 25). Addiction isn't a brain disease, Congress. *Slate*.

208. **Satel, S.*** (2007, July 12). Guns and needles. *New York Times*.
209. **Satel, S.*** (2007, July 10). The human factor. *American.com*
210. **Satel, S.*** (2007, June 12). "Been there?" Sometimes that isn't the point. *New York Times*.
211. **Satel, S.*** (2007, May 29). Who wants to be a kidney recipient?. *The Huffington Post*.
212. **Satel, S.*** (2007, May 28). Sane mental health laws? Don't hold your breath. Federal "advocates" are standing in the way of reform. *Weekly Standard*.
213. **Satel, S.*** (2007, May 15). Oxy morons. *Wall Street Journal*.
214. Kushner, H. I., & **Satel, S.***(reviewers). (2007, May). Health gulf: Medical apartheid by Harriet A. Washington. *Commentary Magazine*.
215. **Satel, S.*** (2007, April 30). Paying for kidneys. *Washington Post*.
216. **Satel, S.*** (2007, April 8). Mismanaged care. *New York Times*.
217. **Satel, S.*** (2007, April 3). One harsh prescription: A doctor vs. cyber humanitarianism. *National Review Online*.
218. **Satel, S.*** (2007, March 16). Doing well by doing good. *Wall Street Journal*.
219. **Satel, S.*** (2007, February 19). The trouble with traumatology. *Weekly Standard*.
220. **Satel, S.*** (2007, February 5). First, Do Harm. *Weekly Standard*.
221. **Satel, S.*** (2007). In praise of stigma. In Henningfield, J. E., Santora, P. B., & W. K. Bickel (Eds.), *Addiction treatment: science and policy for the twenty-first century*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
222. **Satel, S.*** (2006, December 19). Sometimes, the Why Really Isn't Crucial. *New York Times*.
223. **Satel, S.*** (2006, November/December). Organs for Sale. *The American*
224. **Satel, S.*** (2006, October 25). Organ donations in the USA: Recipient: A living donor let me live on. *USA Today*.
225. **Satel, S.*** (2006, August 29). Measuring the psychic pain of war. *Slate*.
226. **Satel, S.*** (2006, August 21). Stressed out vets: Believing the worst about post-traumatic stress disorder. *The Weekly Standard*.

227. **Satel, S.*** (2006, August 15). For addicts, firm hand can be the best medicine. *New York Times*.
228. Humphrey, K., & **Satel, S.*** (2006, August 11). Think Before You Drink: Talking under the influence? They're still your words. *National Review Online*.
229. **Satel, S.*** (2006, June 5). Pharmutopia: Antidepressants and the numbing-down of America. *Weekly Standard*.
230. **Satel, S.*** (2006, May). The waiting game: The struggle to find organ donors is more difficult with a less-than-generous public policy. *In Character*.
231. **Satel, S.*** (2006, May 29). The kindness of strangers: And the cruelty of some medical ethicists. *Weekly Standard*.
232. **Satel, S.*** (2006, May 15). Death's waiting list. *New York Times*.
233. **Satel, S.*** (2006, April 19). Patients adrift in a sea of clinical trials. *Medical Progress Today*.
234. **Satel, S.*** (2006, April 5). A statement of madness. *National Review*.
235. **Satel, S.***, & Klick, J. (2006, April & May). Are Doctors Biased? *Policy Review*, 136:40-54.
236. **Satel, S.*** (2006, March 1). For some, the war won't end. *New York Times*.
237. **Satel, S.*** (2006, February 26). A better breed of American. *New York Times*.
238. **Satel, S.*** (2006, February 23). Biased doctors? Don't rush to pull out the race card. *National Review*.
239. **Satel, S.*** (2006, February 14). A pill to treat your addiction? Don't bet the rent. *New York Times*.
240. **Satel, S.*** (2006, February 2). Smoking out cliches about race. *Medical Progress Today*.
241. **Satel, S.*** (2006, January 12). Suicide risks and SSRIs: New data should change the equation. *Medical Progress Today*.
242. Klick, J., & **Satel, S.*** (2006). The health disparities myth: Diagnosing the treatment gap. Washington, DC: AEI Press.
243. **Satel, S.*** (2005, November 22). An internet lifeline, in search of a kidney. *New York Times*.

244. **Satel, S.*** (2005, November 4). Much ado about meth? *Tech Central Station*.
245. **Satel, S.*** (2005, October 31). Political science: Is the GOP the elephant in the laboratory? *Weekly Standard*.
246. **Satel, S.*** (2005, September 27). Prescription: Flexibility. *National Review*.
247. **Satel, S.*** (2005, August 22). Where's the choice? *National Review*.
248. **Satel, S.*** (2005, August 16). A whiff of 'reefer madness' in U.S. drug policy. *New York Times*.
249. **Satel, S.*** & Sommers, C. (2005, August 14). Defining down mental illness. *Washington Post*.
250. **Satel, S.*** (2005, June 19). 'The Ethical Brain': Mind over gray matter. *New York Times*.
251. **Satel, S.*** (2005, June 15). Veterans: Beware of the disability trap. *The Record*, pp. L11.
252. Sommers, H. C., & **Satel, S.*** (2005, June 19). Therapy nation: Really, we're ok. *Orlando Sentinel*.
253. **Satel, S.*** (2005, June 14). A cautionary tale. *Tech Central Station*.
254. **Satel, S.*** (2005, June 13). Saving our vets once they're home: The right kind of mental health treatment is vital. *Los Angeles Times*.
255. **Satel, S.*** (2005, June 10). Marijuana as RX is a worthy goal. *The Seattle Post-Intelligencer*, pp. B7.
256. **Satel, S.*** (2005, June 8). Good to grow. *New York Times*.
257. **Satel, S.*** (2005, June 7). An infantile policy. *Tech Central Station*.
258. **Satel, S.*** (2005, May 12). The children of Ground Zero. *New York Post*.
259. **Satel, S.*** (2005, April 12). Just the facts, ma'am. *National Review Online*.
260. **Satel, S.*** (2005, April 11). Data do not support ban on silicone breast implants. *USA Today*.
261. **Satel, S.*** (2005, March 29). Bread and shelter, yes. Psychiatrists, no. *New York Times*.
262. **Satel, S.*** (2005, March 29). An infamy of one's own. *Wall Street Journal*.

263. Sommers, C. H., & Satel, S.* (2005, March 29). Where were you on 1/14? *Wall Street Journal*.
264. Satel, S.* (2005, February 25). Should our TV programs be “quick-acting” or “long-lasting”? *Advertising Age*, pp. 28.
265. Satel, S.* (2005, February 20). Brain-based leniency would give teen killers a pass. *USA Today*.
266. Satel, S.* (2005, February 16). TCS Convention on Biodiversity coverage: Diminishing biodiverse returns. *Tech Central Station*.
267. Humphreys, K., & Satel, S.* (2005, January 18). Some gene research just isn't worth the money. *New York Times*.
268. Satel, S.* (2005, January 14). The therapy reflex. *National Review Online*.
269. Eberstadt, N., & Satel, S.* (2004). Health, inequality, and the scholars. *Public Interest*, 157:100-118.
270. Satel, S.* (2004, December 10). Race and medicine can mix without prejudice. *Medical Progress Today*.
271. Satel, S.* (2004, October 19). Doctors behind bars: Treating pain is now risky business. *New York Times*.
272. Satel, S.* (2004, October 10). Are you normal? Think again. *New York Times*.
273. Satel, S.* (2004, September 20). The rush to black label (or blackball) SSRIs. *Medical Progress Today*.
274. Satel, S.* (2004, September 12). Bad medicine? The data on anti-depressants and child suicide aren't conclusive. *National Review Online*.
275. Satel, S.* (2004, September 10). Drugged and confused. *Wall Street Journal*.
276. Satel, S.* (2004, September 6). Painful correction. *Forbes Magazine*.
277. Satel, S.* (2004, August 6). A case of colorblind care. *Wall Street Journal*.
278. Satel, S.* (2004, July 13). Blind rush toward AIDS therapy may prove disastrous. *Los Angeles Times*, pp. A7.
279. Satel, S.* (2004, July 7). Unproved AIDS medicines risk lives. *Newsday*, pp. A35.
280. Satel, S.* (2004, July 1). WHO's dubious bag of HIV medicines. *Los Angeles Times*.

281. **Satel, S.*** (2004, June 29). The perils of putting national leaders on the couch. *New York Times*.
282. **Satel, S.*** (2004, May 25). Two countries, two views on antidepressants. *New York Times*.
283. **Satel, S.*** (2004, May 7). Where there's smoke. *Wall Street Journal*.
284. **Satel, S.*** (2004, April 20). Do less harm? Use of an alternative smokeless tobacco should be encouraged to reduce the damage of nicotine addiction. *Pittsburgh Post-Gazette*, pp. F5.
285. **Satel, S.*** (2004, April 12). Science fiction. *Weekly Standard*.
286. **Satel, S.*** (2004, April 6). A smokeless alternative to quitting. *New York Times*.
287. **Satel, S.*** (2004, March 5). Returning from Iraq, still fighting Vietnam. *New York Times*.
288. **Satel, S.***, & Klick, J. (2004, March 1). Don't despair over disparities. *Weekly Standard*.
289. Eberstadt, N., & **Satel, S.*** (2004, January). Health and the income inequality hypothesis: A doctrine in search of data. Washington, DC: AEI Press.
290. **Satel, S.*** (2003, November 4). The worst place for them. *Plain Dealer*, S11.
291. **Satel, S.*** (2003, November 1). Out of the asylum, into the cell. *New York Times*.
292. **Satel, S.*** (2003, October 26). OxyContin half-truths can cause suffering. *USA Today*.
293. **Satel, S.***, & Humphreys, K. (2003). Mind games: The Senate's mental health parity bill is ill-conceived. *Weekly Standard*.
294. **Satel, S.***, & Zdanowicz. (2003, July 29). Commission's omission: The president's mental health commission in denial. *National Review Online*.
295. **Satel, S.*** (2003, July 24). Symptoms of modern life or ADD. *National Post*, A16.
296. **Satel, S.*** (2003, July 23). ADD overdose? *Wall Street Journal*.
297. **Satel, S.*** (2003, May 19). The trauma society. *New Republic*.
298. **Satel, S.*** (2003, May 2). Talk about trauma! *Wall Street Journal*.
299. **Satel, S.*** (2003, March 11). Fast food 'addiction' feeds only lawyers. *USA Today*.

300. **Satel, S.*** (2003, March 3). Insanity goes back on trial. *New York Times*.
301. **Satel, S.*** (2003, February 3). OxyMorons. *Tech Central Station*.
302. **Satel, S.*** (2002, October 18). Kumbayah medicine: Why is the government paying for research into wacky alternative treatments? *Forbes*.
303. **Satel, S.*** (2002, July 26). New Yorkers don't need therapy. *Wall Street Journal*.
304. **Satel, S.*** (2002, May 5). I am a racially profiling doctor . *New York Times*.
305. **Satel, S.*** (2002, April 4). Racist doctors? Don't believe the media hype. *Wall Street Journal*.
306. **Satel, S.*** (2002, March 14). It's crazy to execute the insane. *Wall Street Journal*.
307. **Satel, S.*** (2002, Winter). Menopause envy: Not all guys have changed since September 11. *Women's Quarterly*
308. **Satel, S.*** (2002). Is drug addiction a brain disease? In Musto, D. F. (Ed.). One hundred years of heroin. Westport, CT: Auburn House.
309. **Satel, S.*** (2001, December 13). Public health? Forget it; Cosmic issues beckon. *Wall Street Journal*.
310. **Satel, S.*** (2001, December 11). 'You dirty rats': Activists jeopardize biomedical research. *Tech Central Station*.
311. **Satel, S.*** (2001, December 7). The sorry CSAP flap: It's worse than it looks. *Tech Central Station*.
312. **Satel, S.*** (2001, December). Medicine's Race Problem. *Policy Review, 110*.
313. **Satel, S.*** (2001, November). In focus: Guest editorial: Affirmative action. *Medscape*.
314. **Satel, S.***, & Sommers, C. H. (2001, October 15). Manager's journal: Good grief: Don't get taken by the trauma industry. *Wall Street Journal*.
315. **Satel, S.*** (2001, September 11). The newest feminist icon -- a killer mom. *Wall Street Journal*.
316. Entine, J., & **Satel, S.*** (2001, September 9). Race belongs in the stem cell debate. *Washington Post*.
317. **Satel, S.*** (2001, August 29). Crazy and confused. *Slate*.

318. **Satel, S.*** (2001, August 11). Keeping OxyContin out of the wrong hands. *Boston Globe*.
319. **Satel, S.***, & Marmor, T. R. (2001, July 16). Does inequality make you sick?: The dangers of the new public health crusade. *Weekly Standard*.
320. **Satel, S.*** (2001, July 3). Mommy dearest. *Slate*.
321. **Satel, S.*** (2001, May 10). When shedding pounds meant courting danger. *Wall Street Journal*.
322. **Satel, S.*** (2001, May 7). It's all in her head. *American Prospect*, pp. 49.
323. **Satel, S.*** (2001, April 27). Drugs: A decision, not a disease. *Wall Street Journal*.
324. **Satel, S.*** (2001, April 23). When quackery kills. *National Review Online*.
325. **Satel, S.*** (2001, April 1). A misguided medical entanglement. *Orlando Sentinel*, pp. G1.
326. **Satel, S.*** (2001, March 6). A critic takes on psychiatric trauma. *New York Times*, pp. F5.
327. **Satel, S.*** (2001, March 3). Feminism is bad for women's health care. *Wall Street Journal*.
328. **Satel, S.***, & Stolba, C. (2001, February). Who needs medical ethics? *Commentary*.
329. **Satel, S.*** (2001, January 31). How racial preferences refuse to die. *New York Post.com*
330. **Satel, S.***, & O'Mathuna, D. P. (2000, January 31). New age nurses: Forget Florence Nightingale. *Women's Quarterly*, pp. 22.
331. **Satel, S.*** (2001, January). The indoctrinologists are coming. *The Atlantic Online*.
332. **Satel, S.*** (2000, October). The truth about anti-depressants will cheer you up. *Ex Femina*.
333. **Satel, S.*** (2000, July 14). Learning to say 'I've had enough.' *New York Times*.
334. **Satel, S.*** (2000, April 24). Isn't a commando raid 'psychologically abusive'? *WallStreet Journal*.
335. **Satel, S.*** (2000, April 3). Prime-time psychosis. *New York Times*.
336. **Satel, S.*** (2000, January 1). Baseball is off its rocker. *Wall Street Journal*.

337. **Satel, S.*** (2000). The role of coercion in treating and curing addictions. In Furton, E. J., & Dort, V. M. (Eds.). *Addiction and compulsive behaviors: Proceedings of the seventh workshop for bishops*. Philadelphia, PA: National Catholic Bioethics Center.
338. **Satel, S.*** (1999). The fallacies of no-fault addiction. *Public Interest*, 134 (Winter):52-67.
339. **Satel, S.*** (1999, December 15). Mentally ill or just feeling sad? *New York Times*, pp. A23.
340. **Satel, S.*** (1999, August 15). Perspective on hate; Badness or madness? *Los Angeles Times*.
341. **Satel, S.*** (1999, June 11). 'Parity' isn't charity. *Wall Street Journal*.
342. **Satel, S.*** (1999, April 23). An overabundance of counseling? *New York Times*.
343. **Satel, S.*** (1999, January 7). Real help for the mentally ill. *New York Times*, pp. A31.
344. **Satel, S.*** (1998, Winter). The abuse excuse. *Women's Quarterly*.
345. **Satel, S.*** (1998, October 12). Bookshelf: A battle plan for the drug war. *Wall Street Journal*.
346. **Satel, S.*** (1998, September 21). Is Clinton out of control? *Wall Street Journal*.
347. **Satel, S.*** (1998, August 18). The war on drugs. *Slate*.
348. **Satel, S.*** (1998, August 5). Bookshelf: Addicted to abolition. *Wall Street Journal*.
349. **Satel, S.*** (1998, Summer). Do drug courts really work? *City Journal*.
350. **Satel, S.*** (1998, July 22). Methadone works, usually. *New York Times*, pp. A19.
351. **Satel, S.*** (1998, July 20). Can this stick win the drug war? *New York Post*, pp. 21.
352. **Satel, S.***, & Jaffe, D. J. (1998, July 20). Psychobabble, violent fantasies. *National Review*.
353. **Satel, S.*** (1998, June 13). Battle of the drug warriors. *Globe and Mail*, pp. D9.
354. **Satel, S.*** (1998, June 8). Opiates for the masses. *Wall Street Journal*.
355. **Satel, S.*** (1998, May 2). Refurbishing Sigmund Freud. *Ottawa Citizen*, pp. B7.
356. **Satel, S.** (1998, April 4). Don't forget the addict's role in addiction. *New York Times*.

357. **Satel, S.*** (1998, January 6). For addicts, force is the best medicine. *Wall Street Journal*.
358. **Satel, S. L.***, (1998). There is no women's health crisis. *National Affairs*, 130:21-33.
359. **Satel, S.*** (1998) Drug Treatment: The Case for Coercion. Washington, DC: AEI Press.
360. **Satel, S.***, & Goodwin, F. K. (1998) Is drug addiction a brain disease? Washington, DC: Ethics and Public Policy Center.
361. **Satel, S.*** (1997, November 17). Letters to the editor: Those who really need marijuana. *Wall Street Journal*.
362. **Satel, S.*** (1997, October 30). Medical marijuana: Research, don't legalize. *Wall Street Journal*, pp. A22.
363. **Satel, S.*** (1997, July 11). NOW's time is past. *Wall Street Journal*.
364. **Satel, S.*** (1997, May 10). When work is the cure. *New York Times*.
365. **Satel, S.*** (1996, December 12). The politicization of public health. *Wall Street Journal*.
366. **Satel, S.*** (1996, September 26). Is your kid on drugs? The FDA makes it hard to know. *Wall Street Journal*.
367. **Satel, S.*** (1996, July 16). Where there's smoke, there's ire. *Wall Street Journal*.
368. **Satel, S.*** (1996, May 5). Psychiatric apartheid. *Wall Street Journal*.
369. **Satel, S.*** (1996, February 20). The madness of deinstitutionalization. *Wall Street Journal*.
370. **Satel, S.*** (1995, Summer). Yes, drug treatment can work. *City Journal*.
371. **Satel, S.*** (1995, July 17). The wrong fix. *Wall Street Journal*.
372. **Satel, S.*** (1995, Winter). Treating insanity reasonably. *City Journal*.
373. **Satel, S. L.*** (1995, February 27). Science by quota: P. C. medicine. *The New Republic*, 212(9):14, 16.

Boeken

1. Lilienfeld, S. O., & **Satel, S.** (2013). *Brainwashed: The seductive appeal of mindless neuroscience*. New York, NY: Basic Books.
2. **Satel, S.** (ed.). (2009). *When altruism isn't enough: The case for compensating kidney donors*. Washington, DC: AEI Press.

3. Hoff Sommers, C., & **Satel, S.** (2005). *One nation under therapy: How the helping culture is eroding self-reliance*. New York, NY: St. Martin's Press.
4. **Satel, S.***, & Farabee, D. J. (2004) The role of coercion in drug treatment. In Lowinson, J. H., Ruiz, P., Millman, R. B., & Langrod, J. G. (Eds.). *Substance abuse: A comprehensive textbook* (4th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
5. **Satel, S.** (2001). *PC, M.D. How political correctness is corrupting medicine*. New York, NY: Basic Books.

Getuigenis van het Congres

1. **Satel, S.*** (2013, May 22). *Examining SAMHSA's role in delivering services to the severely mentally ill*. Testimony before House Committee on Energy and Commerce's Subcommittee on Oversight and Investigations.
2. **Satel, S.*** (2011, June 14). *Bridging the gap between care and compensation for veterans*. Testimony before the House Committee on Veterans' Affairs.
3. **Satel, S.*** (2009, June 12). *Health disparities*. Testimony before the Commission on Civil Rights.
4. **Satel, S.*** (2008, June 24). *Health Equity and Accountability Act of 2007*. Testimony before the House Committee on Energy and Commerce.
5. **Satel, S.*** (2008, June 10). *Addressing disparities in health and health care: Issues for reform*. Testimony before the House Committee on Ways and Means.
6. **Satel, S.*** (2008, May 21). *Veterans' Mental Health Treatment First Act*. Testimony before the Senate Committee on Veterans' Affairs.
7. **Satel, S.*** (2007, July 25). *PTSD and personality disorders: Challenges for the VA*. Testimony before the House Committee on Veterans' Affairs.
8. **Satel, S.*** (2004, March 11). *Post-traumatic stress disorder and Iraq veterans*. Testimony before the House Committee on Veterans' Affairs.

Amicus-brieven

1. Heyman, G. M., Morse, S. J., Lilienfeld, S. O., **Satel, S. L.**, *Commonwealth v. J*

Analyse van risico-opvattingen en gebruik van E-sigaretten en andere mogelijk gereduceerde
Nicotineproducten in Europa

W. Kip Viscusi*

17 december 2017

* University Distinguished Professor of Law, Economics, and Management, Vanderbilt Law School, 131 21st Ave. South, Nashville, TN, 37203. kip.viscusi@vanderbilt.edu .

I. INLEIDING

1. Ik ben de onderscheiden hoogleraar recht, economie en management aan de Vanderbilt University. Ik heb een bachelorsdiploma in Economie, twee masterdiploma's en een doctoraat in economie, allemaal van Harvard University. Ik heb bijna 400 artikelen en meer dan 30 boeken gepubliceerd die voornamelijk betrekking hebben op gezondheids- en veiligheidsrisico's, en ik ben wereldwijd gerangschikt onder de top 25 economen op basis van citaties in economische tijdschriften. Ik heb van 1983 tot 2012 doorlopend uitgebreid samengewerkt met het U.S. Environmental Protection Agency ('EPA'), waar veel van mijn werk was gericht op de ontwikkeling van richtlijnen voor gevarenwaarschuwingen voor gevaarlijke pesticiden en chemicaliën.
2. Naast mijn uitgebreide werk voor EPA heb ik voor verschillende andere overheidsinstanties overlegd over verschillende kwesties, waaronder het Amerikaanse Department of Transportation, het Amerikaanse Department of Labor, het Amerikaanse Department of Management and Budget, het Amerikaanse General Accounting Office, het Amerikaanse Department of Health and Human Services, het Amerikaanse Office of Management and Budget en de National Oceanic and Atmospher Administration. Ik heb ook cursussen gegeven over risico, onzekerheid, risicoanalyse en gevarenwaarschuwingen aan honderden ambtenaren van de Food and Drug Administration, congrespersoneel en federale en staatsjuristen. Ik diende als Associate Reporter over het American Law Institute Study on Enterprise Responsibility for Personal Injury en schreef samen het hoofdstuk over productgebreken en waarschuwingen. Ik heb ook negen keer voor het Amerikaanse Congres getuigd als expert in economische en risicoanalyses. Tijdens deze getuigenis werden onderwerpen zoals bijvoorbeeld waarschuwingen voor alcoholische drank behandeld.

3. Naast mijn academische en overheidswerk heb ik geraadpleegd over zaken zoals risicoperceptie, het ontwerp van gevarenwaarschuwingen en veiligheidsapparatuur voor grote bedrijven, waaronder Bic, DuPont, Becton Dickinson, R.J. Reynolds, Bristol-Meyers Squibb, Anheuser-Busch, Black & Decker en Medline Industries. Ik heb verschillende rapporten van deskundigen ingediend namens de bedrijven in de Brits-Amerikaanse Tobacco-groep met betrekking tot voorgestelde tabaksregulering, waaronder de invoering van grafische gezondheidswaarschuwingen en juridische uitdagingen voor dergelijke regelgeving. Ik heb ook in diverse gevallen gewerkt als consultant/deskundige getuige voor het Amerikaanse ministerie van Justitie. Deze omvatten een analyse van schade aan natuurlijke hulpbronnen in verband met de olieramp van Exxon Valdez. Ik heb ook namens de Provincie Quebec getuigd over risico's en waarschuwingen voor gokmachines.
4. Ik ben een oprichter van twee tijdschriften: het Journal of Risk and Uncertainty, dat peer-reviewed artikelen publiceert over kwesties met betrekking tot risicoperceptie en -analyse; en Foundations and Trends: Micro-economie. Ik ben momenteel lid van de raad van bestuur van verschillende andere academische tijdschriften, waaronder Regelgeving; Tijdschrift voor Wetgeving, Economie en Beleid; Tijdschrift voor Voordeel-Kostenanalyse; Economisch Beleid; Regelgeving en Bestuur; Leidinggevenden en Besluitconomie; Tijdschrift voor Risico en Verzekering; Tijdschrift voor Analyse van Voordeelkosten; en De Beoordeling van Risico en Verzekeringen in Genève. Ik heb ook redactionele posities bekleed met tijdschriften zoals American Economic Review, het officiële tijdschrift van de American Economic Association; Review of Economics and Statistics, een tijdschrift dat is gespecialiseerd in kwantitatieve toegepaste economieën en gevestigd is aan Harvard University; Journal of Environmental Economics & Management; Public Policy; International Review of Law and Economics; en Journal of Regulatory Economics. Ik heb als peer reviewer gewerkt voor tientallen andere publicaties en voor overheidsinstanties in landen over de hele wereld.

5. Ik heb verschillende prijzen gewonnen voor mijn boeken en artikelen. Deze omvatten de toekenning van een 'Artikel van het Jaar' van de Westerse Economische Vereniging voor een artikel over de waardering van het leven; de toekenning van het 'Artikel van het Jaar' van de Koninklijke Economische Vereniging, een internationale economische vereniging gevestigd in Engeland, voor een analyse van hoe dubbelzinnige risico-informatie de besluitvorming beïnvloedt; de toekenning 'Artikel van het Jaar' van de American Risk and Insurance Association voor een artikel over autoverzekeringsregeling; en twee 'Artikel van het jaar' toekenningen van de Society for Benefit-Cost Analysis. Ik ben ook vijf keer winnaar van de Kulp-Wright Award voor 'Book of the Year', uitgereikt door de American Risk and Insurance Association. Andere recente professionele onderscheidingen zijn onder meer: de Ronald H. Coase Prize van de University of Chicago Law School voor een artikel over risicoperceptie; en het winnen van de Vanderbilt University Earl Sutherland prijs van 2019, de meest prestigieuze universiteitsbrede onderscheiding van de school voor studieprestaties.
6. Veel van mijn wetenschappelijke onderzoek en schrijven heeft zich gericht op kwesties van risico en gezondheid met betrekking tot roken. Mijn werk op het gebied van risicoanalyse, risicoperceptie, consumentengedrag en regelgeving met betrekking tot roken omvatte uitgebreid onderzoek naar de geschiedenis van de tabaksindustrie en de gerelateerde discussies over de volksgezondheid, evenals huidige gebeurtenissen die betrekking hebben op deze kwesties. Deze artikelen zijn wijd verspreid en onderhevig aan peer review.
7. Ik heb ook twee boeken geschreven die uitsluitend gerelateerd zijn aan roken. De eerste, *roken: Het nemen van de Risky Decision* (Oxford University Press, 1992) gaat over risico's op roken en roken, en analyseert hoe de beschikbare informatie over roken in de loop van de tijd is veranderd, hoe mensen de risico's op roken hebben beoordeeld en hoe die risicopercepties het rookgedrag beïnvloeden. In het boekje wordt ook uitgelegd hoe veranderingen in de prijs van sigaretten invloed hebben op de sigarettenconsumptie.

Het tweede boek, *Rookgevulde kamers: Een Postmortem over de Tabaksdeal* (University of Chicago Press, 2002), bevat hoofdstukken over risicoperceptie en verslaving, roken door jongeren, rook van tabaksrook in het milieu, de promotie van potentieel veiligere sigaretten, de afwikkeling van de Amerikaanse staatszaak tegen de tabaksindustrie, de Amerikaanse Master Settlement Agreement en de financiële kosten van roken. Beide boeken waren onderworpen aan peer review. Een volledige kopie van mijn Curriculum Vitae is beschikbaar op <https://law.vanderbilt.edu/phd/faculty/w-kip-viscusi/ViscusiCV.pdf>.

8. Ik ben door Brits-Amerikaans Tobacco gevraagd om een rapport te verstrekken waarin het bewijs wordt onderzocht over de risicomeningen van e-sigaret en de relatie tussen deze overtuigingen en het gebruik van e-sigaret, evenals een analyse van gegevens uit een nieuwe enquête uitgevoerd in geselecteerde Europese markten. Ik heb meegewerkt aan het ontwerp van deze enquête, waarin de risico's van e-sigaretten worden onderzocht van een groep rokers, dubbele gebruikers en exclusieve e-sigaretgebruikers, evenals hun risico's voor verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakproducten. In dit rapport presenteer ik een analyse van de risicomeningen met betrekking tot deze verschillende producten en de impact van die meningen op het gebruik van het product. Ik denk ook na over de implicaties van de huidige opvattingen over risico's voor de geïnformeerde keuze van de consument en de mogelijke voordelen voor de volksgezondheid die deze alternatieve producten met een potentieel verminderd risico bieden. Voortbouwend op de implicaties van deze empirische resultaten stel ik verschillende beleidsaanbevelingen voor overheden/regelgevende instanties voor.

II. SAMENVATTING

9. Talloze onderzoeken en uitgebreide beoordelingen door volksgezondheidsinstanties hebben verklaard dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan conventionele tabakssigaretten. Toch melden enquêtes in het Verenigd Koninkrijk en de VS dat veel mensen denken dat e-sigaretten even schadelijk of schadelijker zijn dan sigaretten. Het niet begrijpen van de lagere geschatte risico's in verband met e-sigaretten zal het gebruik van e-sigaretten ontmoedigen.

10. De trend in enquêterapporten geeft aan dat e-sigaretten even schadelijk of schadelijker zijn dan sigaretten niet gunstig is. Het percentage van de populatie dat e-sigaretten als schadelijk of schadelijker beschouwt dan normale sigaretten neemt in de loop der tijd toe. Dit is vooral te zien in recente enquêtes.
11. Dit rapport analyseert gegevens van een enquête in 2020 onder volwassenen die momenteel uitsluitend sigaretten roken, momenteel sigaretten roken en e-sigaretten gebruiken, of e-sigaretten gebruiken maar momenteel geen sigaretten roken. De landen in de steekproef zijn het Verenigd Koninkrijk, België, Denemarken, Nederland, Frankrijk, Duitsland en Italië.
12. De focus van de enquête lag op de waarnemingen van respondenten over de geschatte schade van e-sigaretten in vergelijking met conventionele sigaretten, en hun gebruik van e-sigaretten. Daarnaast verkreeg de enquête ook informatie over andere alternatieven met een mogelijk verminderd risico op sigaretten, met name verwarmde tabaksproducten en¹ orale nicotinezakjes.²

¹ Verwarmde tabaksproducten (ook bekend als 'hitte-niet-brand' tabaksproducten) zijn apparaten die tabak verwarmen om een nicotinebevattende aerosol te genereren die de gebruiker inhaleert. Omdat de tabak alleen wordt verhit en niet wordt verbrand, kan de resulterende aerosol mogelijk aanzienlijk lagere concentraties van de toxische stoffen bevatten die in de rook worden aangetroffen wanneer de tabak wordt verbrand. In een beoordeling van het beschikbare bewijs dat in 2018 voor Public Health England werd uitgevoerd, concludeerden de auteurs, terwijl ze de noodzaak voor verder onderzoek constateerden, dat “[t]het beschikbare bewijs suggereert dat verwarmde tabaksproducten aanzienlijk minder schadelijk kunnen zijn dan tabakssigaretten.” en dat “[c]verwarmde tabaksproducten, die met sigaretten worden aangemaakt, gebruikers en omstanders waarschijnlijk blootstellen aan lagere niveaus van deeltjes en schadelijke en mogelijk schadelijke verbindingen (HPHC). De mate van gevonden vermindering varieert tussen onderzoeken.” McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). Bewijsbeoordeling e-sigaretten en verwarmde tabaksproducten 2018. Een rapport in opdracht van Public Health England. Londen: Public Health England.

² Orale nicotinezakjes zijn poreuze zakjes met nicotine (maar geen tabak). De gebruiker plaatst een zakje tussen de bovenlip en het tandvlees en laat het daar zitten terwijl de nicotine en de smaak vrijkomen. Er komt geen verbranding bij kijken. Aangezien orale nicotinezakjes geen tabak bevatten, bevatten ze veel minder en minder toxische stoffen dan sigaretten en andere tabaksproducten zoals snus.

13. Veronderstelling dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan tabaksbrandende sigaretten is positief gecorreleerd met e-sigarettengebruik. Degenen die e-sigaretten als minder schadelijk beschouwen dan sigaretten, hebben 33% meer kans om momenteel e-sigaretten te gebruiken. Voor niet-rokers die eerder hebben gerookt, is de kans op het gebruik van e-sigaretten 9% groter en mogen geen conventionele sigaretten worden gerookt.
14. Respondenten in het Verenigd Koninkrijk, een markt die een meer progressieve benadering heeft gekozen voor de regulering van e-sigaretten dan veel andere Europese landen die in dit onderzoek zijn geanalyseerd, zijn significant waarschijnlijker van mening dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan respondenten in andere landen dan Italië, waarvoor het verschil in de niveaus van overtuigingen in vergelijking met het Verenigd Koninkrijk niet statistisch significant is.
15. Controle op persoonlijke kenmerken en het land van de respondenten, e-sigarettengebruik is negatief gerelateerd aan het feit dat ze sigarettenrooker zijn, waarbij de kans dat e-sigarettengebruikers ook een huidige roker zijn 48% kleiner is.
16. Niet genoeg weten over e-sigaretten en niet geloven dat ze minder schadelijk zijn, zijn de twee belangrijkste redenen waarom mensen aanhalen dat ze geen e-sigaretten gebruiken, terwijl de overtuiging dat ze zullen helpen minder te roken of stoppen met roken de belangrijkste redenen zijn die worden gegeven voor het gebruik van e-sigaretten.
17. Een aanzienlijk aantal van de enquêterespondenten was onbekend met verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes, waarbij 35% van de respondenten verklaarde dat ze niet hadden gehoord van een verhit tabaksproduct en 53% van de respondenten verklaarde dat ze niet hadden gehoord van orale nicotinezakjes.
18. Veronderstelling dat verwarmde tabaksproducten en nicotinezakjes minder schadelijk zijn dan sigaretten positief gecorreleerd zijn met het gebruik van deze producten. Respondenten die merken dat verwarmde tabaksproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten, hebben 15% meer kans om momenteel verwarmde tabaksproducten te gebruiken, terwijl de vergelijkbare toename in het gebruik van orale nicotinezakjes voor degenen die ervaren dat ze minder schadelijk zijn 4% is.

19. Het gebruik van verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes is ook negatief gerelateerd aan het feit dat u momenteel rookt. Gebruikers van verwarmde tabak hebben 4% minder kans om ook een huidige roker te zijn, en gebruikers van orale nicotinezakjes hebben 9% minder kans om ook een huidige roker te zijn.
20. Aanzienlijke kansen blijven bestaan voor effectievere communicatie van risico's. Het huidige falen van consumenten om het geschatte lagere risico van deze alternatieve producten te waarderen in vergelijking met sigaretten is een groot tekort aan kennis van consumenten. Deze overtuigingen spelen op hun beurt een belangrijke rol bij de besluitvorming van consumenten over het gebruik van deze producten.
21. Aanbevolen beleidswijzigingen omvatten zowel een krachtigere rol voor informatieve initiatieven door overheden als omlijstingswaarschuwingen, zodat geïnformeerde keuzes voor consumenten mogelijk worden gemaakt. Het verminderen van de beperkingen waarmee fabrikanten te maken krijgen bij het communiceren van de vergelijkende geschatte risico's van deze producten, zou ook inspanningen vergemakkelijken om consumenten te informeren over de productrisico's.

III. DE GESCHATTE RISICO'S VAN E-SIGARETTEN

22. Een belangrijke drijfveer van interesse in e-sigaretten (EC) is hun geschatte risiconiveaus in vergelijking met conventionele sigaretten die tabak verbranden. Omdat e-sigaretten relatief kort beschikbaar zijn in vergelijking met sigaretten en andere traditionele tabaksproducten, zijn er geen epidemiologische studies die hun mogelijke gevolgen voor de gezondheid op lange termijn hebben beoordeeld. Er is echter een substantiële literatuur die de chemische samenstelling van e-sigarettdampen heeft geanalyseerd en de mogelijke gezondheidseffecten op korte termijn heeft beoordeeld. De algemene consensus is dat e-sigaretten naar schatting veel minder risicovol zijn dan conventionele sigaretten.

23. Public Health England heeft in 2015³ en 2018⁴ opdracht gegeven tot het beoordelen van de literatuur, die elk een uitgebreide beoordeling van de literatuur verschaften. Het rapport van 2015 leverde een update van de eerdere rapporten van Public Health England over e-sigaretten in het licht van nieuw bewijsmateriaal, met vermelding van (p. 12): 'Voorheen is geschat dat EC rond de 95% veiliger is dan roken. Dit lijkt een redelijke schatting te blijven.' Public Health England (2018, p. 150) heeft de hoofdconclusie van het rapport van 2015 herhaald: 'Sinds het rapport van Public Health England 2015 heeft het Royal College of Physicians (RCP) ook het bewijs over de veiligheid van EC bekeken en geconcludeerd dat ze “onwaarschijnlijk meer dan 5% van de schade door roken op tabak waren”. Ten aanzien van de door e-sigaretten gevormde kankerrisico's werd in het Public Health England-rapport (2018, p. 157) geconcludeerd: “Samengevat, een onderzoek naar kankerpotenties van EC-emissies suggereerde dat deze grotendeels minder zijn dan 0,4% van roken.” Het Public Health England (2018, p. 162) rapport merkte op dezelfde manier op dat er geen bewijs was van significante gezondheidsrisico's door passieve vaping.
24. In het rapport van Public Health England 2018 werd ook besproken wat er op dit moment bekend is over de risico's van verwarmde tabaksproducten. Terwijl werd opgemerkt dat het huidige bewijs voor verwarmde tabaksproducten beperkt was, concludeerde het rapport dat in vergelijking met conventionele sigaretten, verwarmde tabaksproducten gebruikers en omstanders waarschijnlijk blootstellen aan lagere niveaus van deeltjes en schadelijke verbindingen, maar meer risico vormen dan e-sigaretten (p. 23). Hun algehele beoordeling (p. 24) is dat verwarmde tabaksproducten '... aanzienlijk minder schadelijk kunnen zijn dan tabakssigaretten en schadelijker dan e-sigaretten.'

³ Ann McNeill, et al. Bewijsbeoordeling van E-sigaretten en verwarmde tabaksproducten 2015: Een rapport in opdracht van Public Health England. Londen: Public Health England, 2015.

⁴ Ann McNeill, et al., Evidence Review of E-sigaretten and Heated Tobacco Products 2018: Een rapport in opdracht van Public Health England. Londen: Public Health England, 2018.

25. De update⁵ van Public Health England 2020 bevatte enkele waarschuwendende informatie over het absolute risico van e-sigaretten samen met de lagere vergelijkende risicoboodschap uit de eerdere rapporten (p. 27), waarbij werd opgemerkt dat 'vaping regulated nicotine products has a small fraction of the risk of smoking, but this is not mean it is 'safe'.
26. De Amerikaanse National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) voerde in 2018 een grootschalige systematische beoordeling van de wetenschappelijke literatuur uit voor de Amerikaanse Food and Drug Administration.⁶ Hoewel de noodzaak voor onderzoek naar de effecten van e-sigaretten op lange termijn wordt opgemerkt, concludeert het rapport (p. 1) dat het huidige bewijs, op basis van laboratoriumtests van e-sigaretten, in vitro toxicologische tests en kortdurende onderzoeken bij mensen, suggereert dat e-sigaretten waarschijnlijk veel minder schadelijk zijn dan brandbare tabakssigaretten. Ook het rapport concludeerde (p. 11): “Het bewijs over schadevermindering suggereert dat e-sigaretten in verschillende onderzoeken en uitkomsten minder risico vormen voor een persoon dan brandbare tabakssigaretten.”
27. Andere prominente onderzoeken hebben vergelijkbare conclusies getrokken. Farsalinos en Polosa (2014) voerden ook een systematische review van de literatuur uit en concludeerden dat het momenteel beschikbare bewijs aangeeft dat elektronische sigaretten verreweg een minder schadelijk alternatief zijn voor roken en er worden significante gezondheidsvoordelen verwacht bij rokers die overstappen van tabak naar elektronische sigaretten.⁷

⁵ A. McNeill, L.S. Brose, R. Calder, L. Bauld en D. Robson. Vaping in Engeland: Een bewijsupdate inclusief geestelijke gezondheid en zwangerschap maart 2020: Een rapport in opdracht van Public Health England. Londen: Public Health England, 2020

⁶ National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. 2018. Gevolgen voor de volksgezondheid van E-Cigarettes. Washington, D.C.: National Academies Press.

⁷ K. E. Farsalinos en R. Polosa. 2014. 'Safety Evaluation and Risk Assessment of Electronic Cigarettes as Tobacco Substitutes: A Systematic Review', *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(2), 67-86.

28. Uit een recentere studie van Stephens (2018) bleek dat de kankerpotenties van e-sigaretten minder dan 1% van de tabaksrook waren.⁸ Hitte- niet brandende apparaten bleken een orde van grootte te hebben van lagere sterkte dan tabakssigaretten, maar hadden een hogere sterkte dan e-sigaretten.
29. Schattingen van de gezondheidsvoordelen die het gevolg kunnen zijn van het overschakelen van conventionele tabakssigaretten naar e-sigaretten zijn aanzienlijk. Abrams et al. (2018, pag. 205) leverden de volgende schattingen voor de rookpopulatie in de Verenigde Staten: 'Vervanging van het meeste sigarettengebruik door e-sigarettengebruik over een periode van 10 jaar levert tot 6,6 miljoen minder vroegtijdige sterfgevallen op met 86,7 miljoen minder verloren levensjaren.'⁹
30. Onlangs concludeerde de Britse Commissie voor Toxiciteit van Chemicaliën in Voedsel, Consumentenproducten en Milieu (COT) dat het huidige bewijs aangeeft dat elektronische sigaretten een aanzienlijk verminderd risico hebben in vergelijking met brandbare sigaretten. COT, dat bestaat uit onafhankelijke experts, werd in opdracht van het Britse Department of Health and Social Care and Public Health England om de potentiële toxicologische risico's van elektronische sigaretten te beoordelen.¹⁰ De review concludeerde dat, hoewel de omvang van de afname afhankelijk zal zijn van het effect in kwestie, het relatieve risico op nadelige gezondheidseffecten naar verwachting aanzienlijk lager zal zijn van e-sigaretten voor rokers die volledig overstappen op e-sigaretten, of als e-sigaretten worden opgenomen in plaats van brandbare sigaretten.¹¹

⁸ William E. Stephens, 'Comparing the Cancer Potencies of Emissions from Vapourised Nicotine Products including E-sigaretten with those of Tobacco Smoke', *Tobacco Control*, Vol. 27, 2018, pag. 10-17.

⁹ David B. Abrams, et al. 2018. 'Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives' *Annual Review of Public Health*, Vol 39:1, 193-213

¹⁰ De beoordeling omvatte elektronische nicotinetoeieningsystemen en -apparaten die een e-vloeistof gebruiken die geen nicotine bevat, gezamenlijk afgekort als E(N)NDS

¹¹ The Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment., [Statement on the potential toxicological risks from electronic nicotine \(and non-nicotine\) delivery systems \(E\(N\)NDS – e-sigarettes\)](#) juli 2020 - A report commissioned by the Department of Health and Social Care and Public Health England.

IV. EERDERE ONDERZOEKEN NAAR DE PERCEPTIE VAN E-SIGARETRISICO'S

31. Er is een uitgebreide analyse uitgevoerd van de waargenomen schade van e-sigaretten op basis van enquêtes naar overtuigingen in het Verenigd Koninkrijk en de VS. Deze studies hebben deze beoordeling op vergelijkende basis opgesteld met tabaksverbrandende sigaretten als referentiepunt. De gebruikte bewoording was meestal in termen van of e-sigaretten minder schadelijk, schadelijker of net zo schadelijk zijn als conventionele sigaretten. Een aantal studies hebben de vraag gesteld of e-sigaretten minder risico, meer risico of net zoveel risico vormen als conventionele sigaretten. Voor beide bewoordingen van de enquête weet een substantieel deel van de bevolking niet of e-sigaretten minder schadelijk zijn of geloven dat e-sigaretten ofwel net zo schadelijk ofwel schadelijker zijn dan conventionele sigaretten. Er is ook aangetoond dat de fractie van de bevolking die e-sigaretten net zo schadelijk of schadelijker acht als conventionele sigaretten in de loop der tijd toeneemt. Vergelijking van de enquêteresultaten in de verschillende studies wordt soms gehinderd door het feit dat sommige respondenten mogelijk niet bekend zijn met e-sigaretten, wat in veel enquêtes zou leiden tot een 'weet ik niet'. Dergelijke 'weet niet'-antwoorden zijn heel anders dan die van weloverwogen respondenten die niet bereid zijn een oordeel te vellen over de vraag of e-sigaretten minder schadelijk zijn. Deze respondenten 'weet ik niet' kunnen vergelijkbaar zijn met het even schadelijk zien van de producten.

Percepties van E-Cigarette in het VK

32. Het beoordelen van de mate waarin de populatie e-sigaretten als minder schadelijk beschouwt, is mogelijk belangrijk vanuit het standpunt van het aantal rokers dat mogelijk overschakelt op e-sigaretten.

In een studie in Engeland van 2014 tot 2019 die het gedrag volgde van 300 rokers die maandelijks werden ondervraagd, ontdekten Perski et al. (2020)¹² dat het geloof onder huidige rokers afneemt dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan brandbare sigaretten sterk geassocieerd werden met het gebruik van e-sigaretten onder huidige tabaksrokers. Voor elke daling van 1% in de gemiddelde prevalentie van huidige tabaksrokers die de overtuiging onderschreven dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan brandbare sigaretten, nam de gemiddelde prevalentie van e-sigarettengebruik af met 0,48%. De auteurs stellen:

'De vermindering in het aandeel tabaksrokers dat e-sigaretten ziet als minder schadelijk dan brandbare sigaretten van 2014 tot 2019 en de bijbehorende vermindering in het gebruik van e-sigaretten kunnen de zorgen van rokers over de onzekerheid over de gezondheidseffecten van e-sigaretten op de lange termijn weerspiegelen. Deze zorgen kunnen zijn versterkt door frequente mediareportages die zich richten op de absolute (in tegenstelling tot relatieve) gezondheidsrisico's van e-sigaretten of grafische, zeer emotionele weergaves van e-sigarettenexplosies of e-sigaretten of vaping-productgebruik-geassocieerd longletsel (EVALI) in de VS. In lijn met Huang en collega's vragen om een toename van de beschikbaarheid van nauwkeurige risico-informatie over e-sigaretten in reguliere media, benadrukken onze resultaten de behoefte aan een toename van media-afbeeldingen en volksgezondheids campagnes gericht op de verminderde gezondheidsschade door overschakeling van brandbare tabak naar e-sigaretten en een vermindering van de alarmerende mediadekking van gebeurtenissen zoals EVALI.'

¹² Olga Perski, Emma Beard en Jamie Brown. 2020. 'Association between Changes in Harm Perceptions and E-Cigarette Use among Current Tobacco Smokers in England: A Time Series Analysis', *BMC Medicine*, 18:98, pp. 1-10. In dit onderzoek neemt elke 1% af in de overtuiging dat e-sigaretten minder schadelijk zijn, is geassocieerd met een daling van 0,5% in het gebruik van e-sigaretten.

33. Sommige onderzoeken naar overtuigingen in het Verenigd Koninkrijk omvatten ook meer dan één land in de steekproef. De samenvattingen hieronder presenteren ze in ruwe chronologische volgorde van de enquêtejaren. Het artikel van Adkinson et al. (2013) gebruikte een steekproef van huidige en voormalige rokers van medio 2010 tot medio 2011 en stelde vast dat het percentage respondenten dat e-sigaretten als minder schadelijk beschouwde dan conventionele sigaretten 82% was in het VK, 71% in Australië, 66% in de VS en 64% in Canada.¹³ Het gemiddelde percentage in deze onderzoeken was 70%. De meeste respondenten--80%-- gaven aan dat ze e-sigaretten gebruikten omdat ze minder schadelijk waren dan conventionele sigaretten, 75% zei dat ze dit deden om hun roken te verminderen, en 85% zei dat het was om hen te helpen stoppen met roken.
34. Een ander resultaat van steekproeven uit het Verenigd Koninkrijk over een periode van twee jaar meldde dat, met uitzondering van 'don't know'-responsen, het percentage van de bevolking dat e-sigaretten als minder schadelijk beschouwde, daalde van 86,4% in 2013 naar 78,2% in 2014.¹⁴
35. Public Health England (2015) rapporteerde de resultaten van een reeks enquêtes voor het Verenigd Koninkrijk en Europa, en merkte op dat de trend in risicomeningen een verstorend patroon vertoonde (p. 6): “Er is een algemene verschuiving geweest naar de onnauwkeurige perceptie dat e-sigaretten het afgelopen jaar net zo schadelijk waren als sigaretten, in tegenstelling tot de huidige expert schat dat het gebruik van e-sigaretten ongeveer 95% veiliger is dan roken.” De Internet Cohort Great Britain Surveys gerapporteerd door Public Health England (2015) dekt de jaren van 2012 tot 2014. Het percentage dat e-sigaretten als minder schadelijk beschouwde dan sigaretten was 67% in 2012, 67% in 2013 en 60% in 2014. De overtuiging dat de producten even schadelijk zijn, steeg van 9% in 2012 naar 11% in 2013 en naar 17% in 2014. Het percentage dat e-sigaretten als schadelijker dan sigaretten beschouwde, bleef in die periode 2%, terwijl het percentage 'weet ik niet' daalde van 23% in 2012 naar 21% in 2013 en 2014.

¹³ Sarah E. Adkinson, et al. 2013. 'Electronic Nicotine Delivery Systems: International Tobacco Control Four-Country Survey', *Am. J. Vorige Med.*, vol. 44, Nr. 3, pag. 207-215.

¹⁴ Leonie S. Brose, et al. 2015. 'Waargenomen relatieve schade aan elektronische sigaretten in de loop van de tijd en impact op later gebruik. A Survey with 1-Year and 2-Year Follow-ups' *Drug and Alcohol Dependence*, Vol. 157, 106-111.

De ASH Rookvrije Groot-Brittannië enquêtes gerapporteerd door Public Health England (2015) tonen enigszins verschillende niveaus van opvattingen over schade. Het percentage dat e-sigaretten als minder schadelijk beschouwde dan sigaretten steeg van 52% in 2013 naar 54% in 2014 en 2015. De even schadelijke overtuigingen stegen van 6% in 2013 naar 14% in 2014 en 20% in 2015. Het percentage dat e-sigaretten als schadelijker beschouwde dan sigaretten bleef laag op 1% in 2013 en 2% in 2014 en 2015. Er was in de loop der tijd een daling van het percentage 'niet weten' van 40% in 2013 naar 30% in 2014 en 23% in 2015. De ASH Rookvrije Britse Jeugdenquêtes meldden echter een daling van de overtuiging dat e-sigaretten in 2013 minder risicovol zijn dan sigaretten van 74% naar 66% in 2014 en in 2015 van 67% in combinatie met een bijna verdubbeling van de even risicovolle overtuigingen van 12% in 2013 naar 21% in 2015.

36. Action on Smoking and Health (ASH 2019) rapporteerde enquêteresultaten onder volwassenen in Groot-Brittannië die van e-sigaretten hebben gehoord.¹⁵ Degenen die e-sigaretten als even schadelijk of schadelijker beschouwden, steeg van 7% in 2013 naar 15% in 2014, en vervolgens naar 26% in 2019. Onder volwassen rokers was het percentage dat e-sigaretten als even schadelijk of schadelijker beschouwde 8% in 2013 en 10% in 2014, stijgend tot de veel hogere waarde van 22% in 2019.
37. Het Public Health England (2020) rapport van A. McNeill et al. presenteerde enquêteresultaten voor 2019 en vergeleek deze met resultaten voor een steekproef bij volwassenen in 2014 (p. 97). Het percentage respondenten dat e-sigaretten als minder schadelijk beschouwde dan sigaretten daalde van 45% in 2014 naar 34% in 2019. In het rapport werd vermeld dat deze misvattingen vooral vaak voorkomen bij rokers die niet vaperen. De responsgroep die de grootste verandering vertoonde, was dat waarin e-sigaretten en conventionele tabaksverbrandende sigaretten als even schadelijk worden beschouwd, omdat die fractie in 2014 steeg van 26% naar 42% in 2019.

¹⁵ Actie op Roken en Gezondheid (ASH). 2020. 'Use of E-sigaretten (Vapes) among Adults in Great Britain, October 2020.'

De overige categorieën in 2019 bestonden uit 14% die e-sigaretten als schadelijker beschouwden dan sigaretten en 10% die aangaven dat ze het niet wisten. Soortgelijke veranderingen in opvattingen over schade waren ook duidelijk voor de ASH-Y-gegevens voor jongeren, aangezien twee derde van de respondenten e-sigaretten als minder schadelijk beschouwde dan sigaretten in 2014 en iets meer dan de helft dit in 2019 deed (p. 53).

38. Een artikel van Wilson, et al. (2019) rapporteerde de perceptie van schaderesultaten voor een longitudinaal Britse steekproef geïnterviewd in 2017. Over het algemeen geloofde 57% dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan sigaretten, 22% geloofde dat e-sigaretten en sigaretten even schadelijk zijn, 3% dacht dat e-sigaretten schadelijker zijn dan sigaretten, en 18% gaf aan dat ze het niet wisten.
39. Wellicht gedeeltelijk beïnvloed door de e-sigaretten, of vaperen, waarbij het gebruik van het product in verband werd gebracht met longletsel (EVALI) in de VS, vonden respondenten van de Action on Smoking and Health Survey 2020 e-sigaretten zelfs minder gunstig in vergelijking met sigaretten.¹⁶ Vooral opvallend is dat 37% van de volwassenen en 34% van de rokers e-sigaretten als schadelijker dan of als sigaretten beschouwt. Rapportage over de Enquête, stelt ASH: “[h]et percentage van de volwassen bevolking dat denkt dat e-sigaretten meer of even schadelijk zijn als roken is vijf keer zo hoog als in 2013 en is gestegen van 7% in 2013 tot 37% in 2020” en “... in 2020 is de perceptie duidelijk verschoven: het hoogste percentage mensen meldt onjuiste misvattingen dat e-sigaretten schadelijker zijn dan roken (37%) en het laagste percentage meldt dat e-sigaretten minder of veel minder schadelijk zijn (39%).”

¹⁶ Actie op Roken en Gezondheid (ASH). 2020. 'Use of E-sigaretten (Vapes) among Adults in Great Britain, October 2020.'

Percepties van e-sigaret in de VS

40. Het patroon van de mening over schade in de Verenigde Staten geeft ook aan dat een aanzienlijk deel van de bevolking niet op de hoogte is van de geschatte vergelijkende schade van e-sigaretten en conventionele sigaretten. Richardson, et al. (2014) rapporteerde dat in een enquête uit 2011 onder huidige en voormalige rokers de procentuele verdeling van vergelijkende overtuigingen met betrekking tot schade aan e-sigaretten 21% niet weet, 65% minder schadelijk, 10% ongeveer dezelfde schade en 3% schadelijker.¹⁷ De minder schadelijke overtuigingspercentages waren lager voor snus (12%), het kauwen van tabak, snuiven en dip (10%) en oplosbare stoffen (17%).
41. Resultaten gerapporteerd door Kiviniemi en Kozlowski (2015) aan de hand van gegevens uit de Amerikaanse Health Information National Trends Survey (HINTS), een bevolkingsrepresentatieve enquête onder Amerikaanse volwassenen, voor 2012-2013 waren 11% e-sigaretten net zo veel minder schadelijk als sigaretten, 40% vond ze minder schadelijk dan sigaretten, 46% vond ze net zo schadelijk als sigaretten, 1,6% beschouwde ze als schadelijker dan sigaretten en 1,2%.¹⁸ Door het combineren van de als schadelijke en schadelijkere groepen, geloofde 49% dat e-sigaretten even schadelijk of schadelijker waren dan sigaretten.
42. Persoskie, et al. (2019) meldden trends van afnemende overtuigingen dat e-sigaretten in 2012 minder schadelijk zijn dan sigaretten van 45% tot 34% in 2017.¹⁹

¹⁷ Amanda Richardson, et al. 2014. 'Prevalence, Harm Perceptions, and Reasons for Use Noncombustible Tobacco Products among Current and Exer Rokers', *Am. J. van Vol.* 104, Nr. 8, pp. 1437-1444.

¹⁸ Marc T. Kiviniemi en Lynn T. Kozlowski. 2015. 'Deficiëncies in Public Understanding about Tobacco Harm Reduction: Resultaten van een Amerikaanse nationale enquête', *Harm Reduction Journal*, Vol. 12, nr. 21, p. 1-7.

¹⁹ Alexander Persoskie, Erin Keely O'Brien en Karl Poonai. 2019. 'Perceived Relative Harm of Using E-sigaretten Predicts Future Product Switching among U.S. Adult Sigarette and E-Cigarette Dual Users', *Addiction*, Vol. 114, pp. 2197-2205.

In golf twee van de Amerikaanse National Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, vond 59% van degenen die zowel e-sigaretten als sigaretten gebruikten, dat de eerste minder schadelijk was, vond 35% dat de schade ongeveer hetzelfde was, zag 4% e-sigaretten als schadelijker dan sigaretten en 1% wist het niet. Vergeleken met degenen met andere percepties van de schade van e-sigaretten, waren duale gebruikers die e-sigaretten als minder schadelijk beschouwden, meer geneigd om over te stappen op exclusief e-sigaretgebruik en minder geneigd om een jaar later over te stappen op exclusief sigaretgebruik.

43. Majeed, et al. (2017) beschouwden de resultaten in 2012 en 2015 voor zowel niet-rokers als een over-steekproefgroep rokers.²⁰ Het percentage volwassenen dat e-sigaretten als minder schadelijk beschouwde dan sigaretten was 39% in 2012 en 31% in 2015 en voor rokers bedroeg dit percentage 45% in 2012 en 36% in 2015. Er was een grote verandering in het percentage volwassenen dat dacht dat de risico's ongeveer hetzelfde waren, van 12% in 2012 tot 36% in 2015. Voor rokers was die stijging van 11% in 2012 naar 31% in 2015. Er was een daling in de 'don't know'-percentages van 48% naar 30% in totaal en van 44% naar 29% voor rokers. Het percentage van degenen dat dacht dat e-sigaretten meer schade toebrengen dan sigaretten bleef laag op 1% in 2012 en 4% in 2015 voor zowel de volledige steekproef als voor rokers.
44. Huang et al. (2019) ontdekten dat in twee nationaal representatieve meerjarige cross-sectionele onderzoeken onder Amerikaanse volwassenen het percentage dat e-sigaretten beschouwde als net zo schadelijk als of schadelijker dan sigaretten verhoogd van 2012 tot 2017.²¹

²⁰ Ban A. Majeed, et al. 2017. 'Changing Perceptions of Harm of E-sigaretten among U.S. Adults, 2012-2015', *Am J. Prev. Med.*, Vol. 52, Nr. 3, pp. 331-338.

²¹ Jidong Huang, et al. 2019. 'Changing Perceptions of Harm of E-Cigarette vs. Cigarette Use among Adults in 2 US National Surveys from 2012 to 2017, Tobacco Products and Risk Perceptions Survey and Health Information National Trends Survey', *JAMA Network Open*, Vol. 2, Nr. 3, p. 1-12.

In de Tabaksproducten- en risicoperceptie-enquête (TPRPS) gegevens, nam het percentage volwassenen dat e-sigaretten als schadelijk beschouwde, toe van 11,5% in 2012 tot 36,4% in 2017 en het percentage van degenen dat e-sigaretten als schadelijker beschouwde dan sigaretten, steeg van 1,3% in 2012 tot 4,3% in 2017. Voor de Health Information National Trends Survey (HINTS)-gegevens is het percentage volwassenen dat e-sigaretten als schadelijk beschouwde, gestegen van 46,4% in 2012 naar 55,6% in 2017; en datgene dat e-sigaretten als schadelijker beschouwde dan sigaretten, steeg van 2,8% in 2012 naar 9,9% in 2017. Een verschil in de enquêtes is dat er een 'weet niet' optie is in TPRPS maar niet in HINTS.

45. Nyman (2019) meldde de mening over schade in 2017 en 2018 op basis van de U.S. Tobacco Products and Risk Perceptions Survey (TPRPS).²² Tussen 2017 en 2018 is het percentage volwassenen dat e-sigaretten waarneemt even schadelijk als sigaretten gestegen van 36,4% naar 43,0%. Het percentage volwassenen dat e-sigaretten als schadelijker zag dan sigaretten steeg ook van 2,4% naar 4,4% en het percentage dat e-sigaretten als schadelijker beschouwde, steeg van 1,9% naar 3,7%.
46. Malt, et al. (2020) geven een beoordeling van de meningen over schade van Amerikaanse volwassenen voor e-sigaretten in drie golven van de nationale representatieve bevolkingsbeoordeling van tabak en gezondheid (PATH) onderzoeksgegevens.²³ In golf 1 van september 2013 tot december 2014 beschouwde 54% e-sigaretten als minder schadelijk dan sigaretten of schadelijker, en 41% zag ze als minder schadelijk dan sigaretten. In golf 2 van oktober 2014 tot oktober 2015 werd 65% van mening dat e-sigaretten net zo schadelijk of schadelijker waren dan sigaretten, en 32% beschouwde ze als minder schadelijk dan sigaretten.

²² Amy L. Nyman. 2019. 'Perceived Comparative Harm of Cigarettes and Electronic Nicotine Delivery Systems', *JAMA Network Open*, Vol. 2, Nr. 11, p. 1-4.

²³ Layla Malt, et al. 2020. 'Perceptie van de Relatieve Schade van Elektronische Sigaretten In vergelijking met Sigaretten onder Amerikaanse Volwassenen van 2013 tot 2016: Analysis of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study Data', *Harm Reduction Journal*, Vol. 17, nr. 65, p. 1-12.

De mate van overtuigingen dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan sigaretten bleven dalen tot 25% in golf 3 van oktober 2015 tot oktober 2016, waarbij het percentage e-sigaretten net zo schadelijk als of schadelijker is dan sigaretten die stijgen tot 73% in oktober 2015. De 'weet niet'-antwoorden vormden de rest van elk van deze enquêtes. De auteurs concluderen: “in deze studie nam het aandeel Amerikaanse volwassenen dat e-sigaretten onjuist als gelijk aan of schadelijker dan sigaretten beschouwde, gestaag toe, ongeacht de rook- of vapingstatus. Huidige volwassen rokers lijken slecht geïnformeerd te zijn over de relatieve risico's van e-sigaretten, maar hebben potentieel het meeste te winnen van de overgang naar deze producten. De bevindingen van dit onderzoek benadrukken de dringende behoefte om het verminderde relatieve risico van e-sigaretten nauwkeurig te communiceren in vergelijking met voortgezet roken van sigaretten en duidelijk absolute en relatieve schade te onderscheiden. Verder onderzoek is vereist om te verduidelijken waarom de relatieve schade van e-sigaretten verkeerd wordt begrepen en blijft verslechteren.”

47. Viscusi (2016, 2020) stelde de vraag of e-sigaretten lagere risico's met zich meebrengen dan conventionele sigaretten in plaats van lagere niveaus van schade.²⁴ De resultaten in zowel 2014 als 2019 waren dat 52% e-sigaretten beschouwde als iets minder risicovol of veel minder risicovol. De fractie die geloofde dat e-sigaretten meer risicovol zijn, steeg van 2% in 2014 naar 11% in 2019, en de fractie die e-sigaretten als net zo risicovol beschouwde, was 44% in 2014 en 34% in 2019. In elk geval was er een sterke afhankelijkheid van risicomeningen voor e-sigaretten op de risicobeoordeling van respondenten voor conventionele sigaretten. In het bijzonder weerspiegelden de opvattingen van consumenten een gewicht van ongeveer twee derde van hun opvattingen over het risico op sigaretten bij het vormen van hun mening over het risico op e-sigaretten.

²⁴ W. Kip Viscusi. 2016. 'Risk Beliefs and Preferences for E-Cigarettes', *American Journal of Health Economics*, Vol. 2, Nr. 2, pag. 213-240. W. Kip Viscusi. 2020. 'Electronic Cigarette Risk Beliefs and Usage after the Vaping Illness Outbreak', *Journal of Risk and Uncertainty*, Vol. 60, Nr. 3, p. 259-279.

Implicaties van onderzoeken naar perceptie van e-sigaretten in het VK en de VS

48. Het percentage respondenten dat e-sigaretten als minder schadelijk ziet dan sigaretten is afhankelijk van de tijdsperiode, de steekproefgroep en de structuur van de onderzoeksvraag. Het opnemen van een 'don't know'-reactie verlaagt het percentage respondenten dat zich inzet voor een vergelijking. Enquêtes die beperkt zijn tot diegene die bekend zijn met e-sigaretten, genereren hogere niveaus van vergelijkende antwoorden.
49. Er zijn drie belangrijke implicaties van de enquêteresultaten. Ten eerste, een substantieel segment van de bevolking ziet e-sigaretten als een equivalent risico voor conventionele sigaretten of nog grotere risico's, wat inconsistent is met het huidige wetenschappelijke bewijs en de heersende volksgezondheidsadviezen. Ten tweede, zowel in het Verenigd Koninkrijk als in de VS, is het aandeel van de bevolking dat e-sigaretten als schadelijk of schadelijker beschouwt, in de loop van de tijd toegenomen. Ten derde is er bewijs dat deze voortdurende misvattingen van het geschatte risico op e-sigaretten negatief gecorreleerd zijn met het gebruik van e-sigaretten, waarbij respondenten die deze opvattingen hebben minder kans hebben om e-sigaretten te gebruiken.

V. NIEUW BEWIJS OVER PERCEPTIES TEN AANZIEN VAN DE E-SIGARET

50. Een reeks enquêtes werd in 2020 door British American Tobacco in gebruik genomen om het huidige niveau van schadelijkheidsovertuigingen in geselecteerde Europese markten te analyseren. De belangrijkste doelstellingen van de enquêtes waren het vaststellen van de schadelijkheidsopvattingen met betrekking tot e-sigaretten en de relatie tussen deze opvattingen en het gebruik van e-sigaretten.

Daarnaast stelde de enquête ook vragen van respondenten over hun bewustzijn, gebruik en percepties van verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes. Ik heb geholpen bij het ontwerpen van de enquêtevragen. De steekproeven bestonden uit volwassen leden van online enquêtepanels. De opgenomen landen waren het Verenigd Koninkrijk, België, Denemarken, Nederland, Frankrijk, Duitsland en Italië.

51. Om in de steekproef te worden opgenomen, moest de respondent bevestigend antwoord geven op alle van de volgende punten: (1) dat hij/zij meer dan 100 sigaretten had gerookt in zijn/haar leven; (2) dat hij/zij gehoord had van e-sigaretten; en (3) dat hij/zij ofwel een huidige roker, een huidige roker en vaper was, ofwel een voormalige roker die momenteel rookt. Zoals hierboven vermeld, hoewel niet opgenomen als onderdeel van de screening van de steekproef (zodat de steekproefgrootte mogelijk beperkt kan worden, aangezien deze producten nieuw zijn op de markt en over het algemeen minder gebruikt worden dan e-sigaretten), stelde de enquête ook vragen over het bewustzijn, het gebruik en de perceptie van verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes van respondenten. Na het beperken van de steekproef in meerdere landen tot degenen die deze steekproefschermen hebben doorstaan, bestond de steekproef uit 1.073 respondenten in Denemarken, 1.477 respondenten in Duitsland en 1.500 respondenten in elk van de andere vijf landen. De onderstaande analyse richt zich op de gepoolde steekproef. In bijlage A staan de demografische kenmerken van de steekproef.
52. Tabel 1 bevat overzichtsstatistieken met betrekking tot productgebruik en opvattingen over schade. Bijna twee derde van de steekproef gebruikt momenteel e-sigaretten en 88% heeft e-sigaretten geprobeerd of gebruikt ze momenteel. Deze hoge snelheid van productgebruik is een gevolg van het voorbeeldscherm. De percepties van schade weerspiegelen de overtuigingen van deze groepen. Zoals ook aangegeven in figuur 1, beschouwt 57% van de steekproefperspectief e-sigaretten als minder schadelijk dan sigaretten, en 43% beschouwt ze als hetzelfde als of schadelijker dan sigaretten. Voor de eenvoud hebben alle onderstaande cijfers die overeenkomen met de resultatentabel die ze illustreren.

Tabel 1. **Productgebruik en percentage relatieve schade**

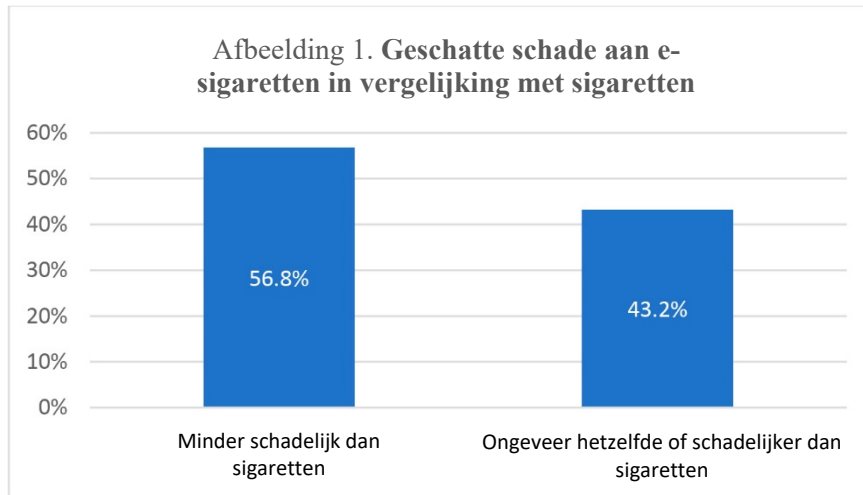
	E-sigaretten
Ooit gehoord van het product *	100
Beschrijving van gebruik **	
- Nooit het product geprobeerd	11,5
- Geprobeerd, maar gebruik het nu nooit	22,3
- Gebruik het product momenteel	66,2
- Geprobeerd, ongeacht huidig gebruik	88,5
Schade ten opzichte van sigaretten ***	
- Minder schadelijk dan sigaretten	56,8
- Ongeveer hetzelfde als sigaretten	35,5
- Schadelijker dan sigaretten	7,7
- Zelfde of schadelijker	43,2

*Kennis van e-sigaretten was vereist om deel te nemen aan de enquête.

** Aangenomen wordt dat degenen die nog nooit van het product gehoord hebben, het nooit hebben geprobeerd.

*** Schadelijke overtuigingen zijn percentages van de subgroep van respondenten die van het product hebben gehoord.

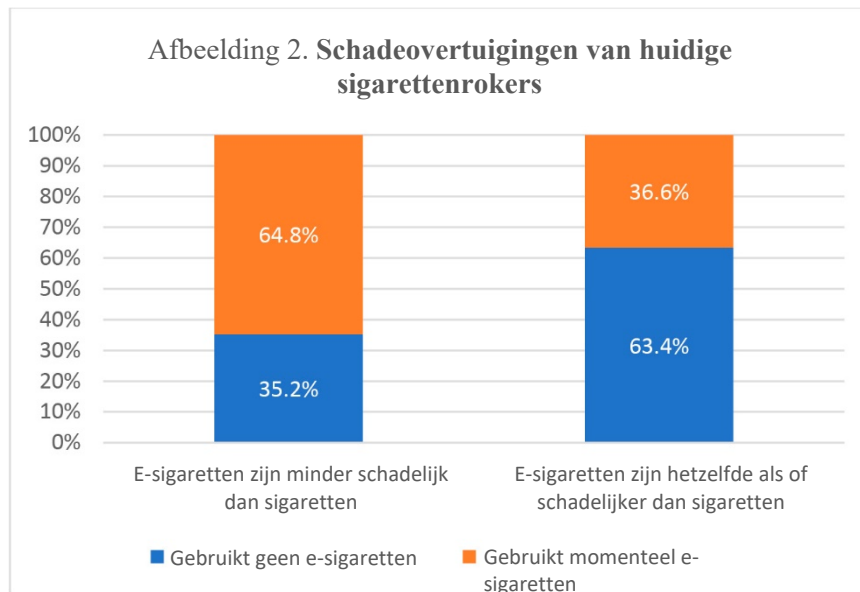
53. Tabel 1 geeft aan dat een substantieel deel van de respondenten e-sigaretten hetzelfde of schadelijker vindt dan sigaretten. Aangezien de steekproef bestaat uit een onevenredig groot aantal e-sigaretgebruikers, van wie kan worden verwacht dat zij dit gedrag kiezen op basis van de vermeende lagere schadelijkheid van het product, zullen deze resultaten deze percepties voor de algemene bevolking waarschijnlijk onderschatten.



54. De relatie tussen het gebruik van het product en de opvattingen over schade wordt onderzocht in tabel 2. De eerste twee kolommen hebben betrekking op de overtuigingen van sigarettenrokers. De helft van de rokers in de steekproef gebruikt e-sigaretten en de helft daarvan niet. Voor sigarettenrokers die e-sigaretten als minder schadelijk beschouwen dan sigaretten, gebruikt 65% momenteel e-sigaretten en 35% niet. Voor huidige sigarettenrokers die de schadeniveaus van e-sigaretten als hetzelfde of schadelijker beschouwen in vergelijking met sigaretten, gebruikt 37% momenteel e-sigaretten en 63% niet. Figuur 2 geeft ook een samenvatting van deze resultaten van de overtuiging van schade. De resultaten voor huidige niet-rokers in de laatste twee kolommen van tabel 2 zijn minder instructief, omdat alle niet-rokers noodzakelijkerwijs e-sigaretten gebruiken, ongeacht hun mening of ze niet in de steekproef worden opgenomen.

Tabel 2. Huidige of voormalige sigarettenrokers en hun percentage e-sigarettengebruik

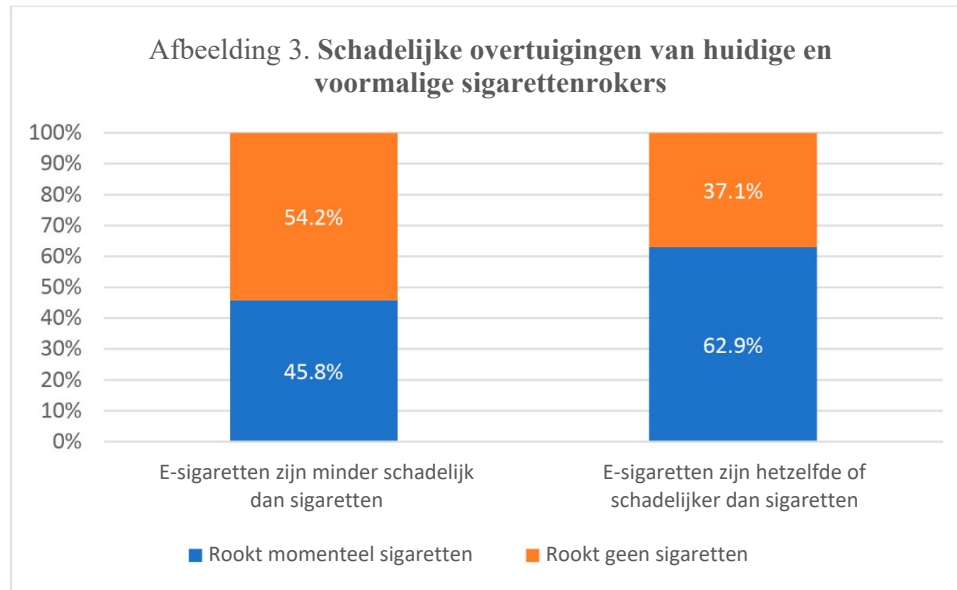
	Resultaten voor huidige sigarettenrokers		Resultaten voor huidige niet-rokers	
	Gebruikt geen product	Gebruikt momenteel product	Gebruikt geen product	Gebruikt momenteel product
E-sigarettengebruikers	50,0	50,0	0	100
- Minder schadelijk dan sigaretten	35,2	64,8	0	100
- Zelfde of schadelijker	63,4	36,6	0	100



55. Tabel 3 en figuur 3 geven de distributie van het gebruik van sigaretten voor e-sigaretgebruikers weer op basis van hun niveau van meningen over schade. Over het algemeen rookt 51% van de e-sigarettegebruikers in de steekproef momenteel sigaretten en 49% niet. Voor degenen die e-sigaretten gebruiken, wordt het hebben van lage niveaus van vergelijkende meningen over schade geassocieerd met het niet roken van sigaretten. De grootste categorie schadevertrouwen onder gebruikers van e-sigaretten is de minder schadelijke groep, waarvoor 54% geen sigaretten rookt en 46% wel. Het patroon wordt sterk omgekeerd voor degenen die de risico's net als schadelijk of schadelijker beschouwen, omdat 63% van deze groep momenteel sigaretten rookt en 37% geen sigaretten rookt.

Tabel 3. Percentage huidige of voormalige sigarettenrokers, door gebruik en schadelijke percepties van e-sigaretten

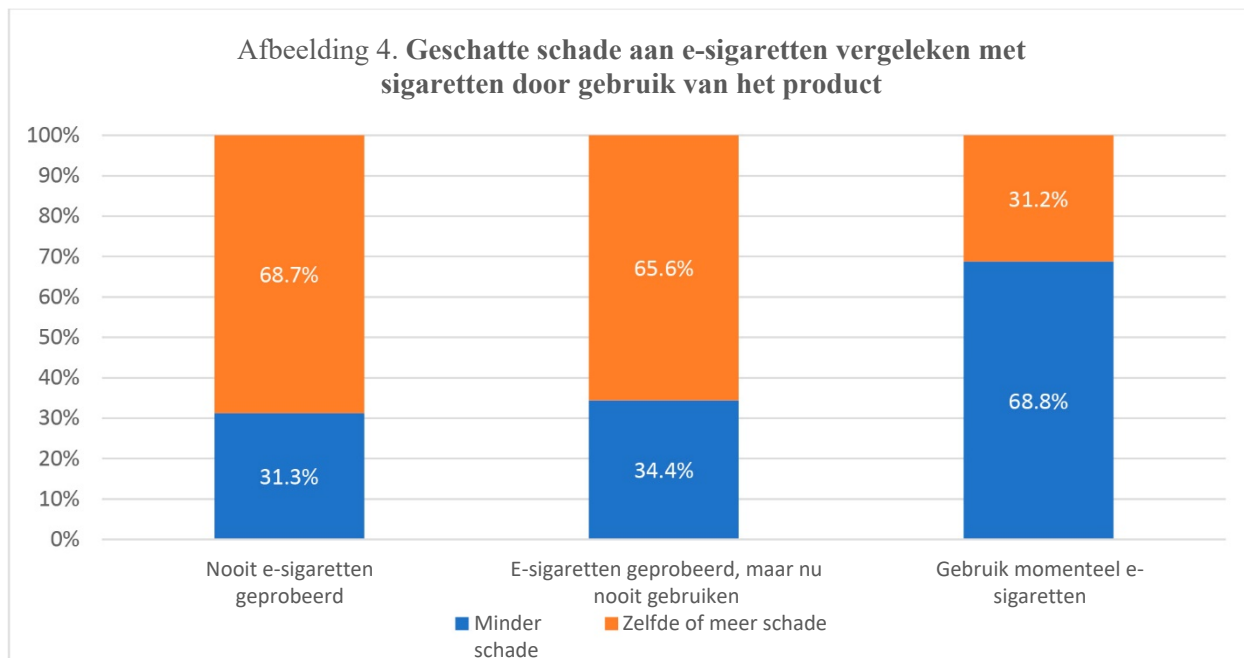
	Waarnemingen	Rookt momenteel sigaretten	Rookt geen sigaretten
E-sigarettegebruikers	6.650	51,1	48,9
- Minder schadelijk dan sigaretten	4.573	45,8	54,2
- Ongeveer hetzelfde als sigaretten	1.634	73,3	26,7
- Schadelijker dan sigaretten	443	24,4	75,6
Niet-gebruikers van E-Cigarette	3.400	100	0
Distributie voor alle respondenten	10.050	67,6	32,4



56. Een alternatief perspectief op deze relaties is de verdeling van meningen over schade zoals weergegeven in tabel 4 en afbeelding 4, onder voorbehoud van verschillende niveaus van e-sigaretgebruik. Degenen die momenteel e-sigaretten gebruiken, zullen het meest waarschijnlijk merken dat ze minder schadelijk zijn dan sigaretten, waarbij 69% van de huidige e-sigarettengebruikers zien dat ze minder schadelijk zijn dan sigaretten en 31% van de huidige e-sigarettengebruikers zien dat e-sigaretten net zo schadelijk of schadelijker zijn dan sigaretten. De minst gunstige beoordeling van de schadelijkheid van e-sigaretten komt van degenen die het product nog nooit hebben geprobeerd: slechts 31% van deze groep van degenen die nog nooit e-sigaretten hebben gebruikt vindt e-sigaretten minder schadelijk dan sigaretten, en 69% vindt e-sigaretten even schadelijk of schadelijker dan sigaretten.

Tabel 4. **Schadelijke overtuigingen ten opzichte van sigarettenpercentage, door gebruik van e-sigaretten**

	Waarnemingen	Minder schade	Dezelfde schade	Meer schade	Hetzelfde of meer
E-sigaretten	10.050				
- Nooit het product geprobeerd	1.155	31,3	55,8	12,8	68,7
- Geprobeerd, maar gebruik het nu nooit	2.245	34,4	57,5	8,1	65,6
- Gebruik het product momenteel	6.650	68,8	24,6	6,7	31,2
- Geprobeerd, ongeacht huidig gebruik	8.895	60,1	32,9	7,0	39,9

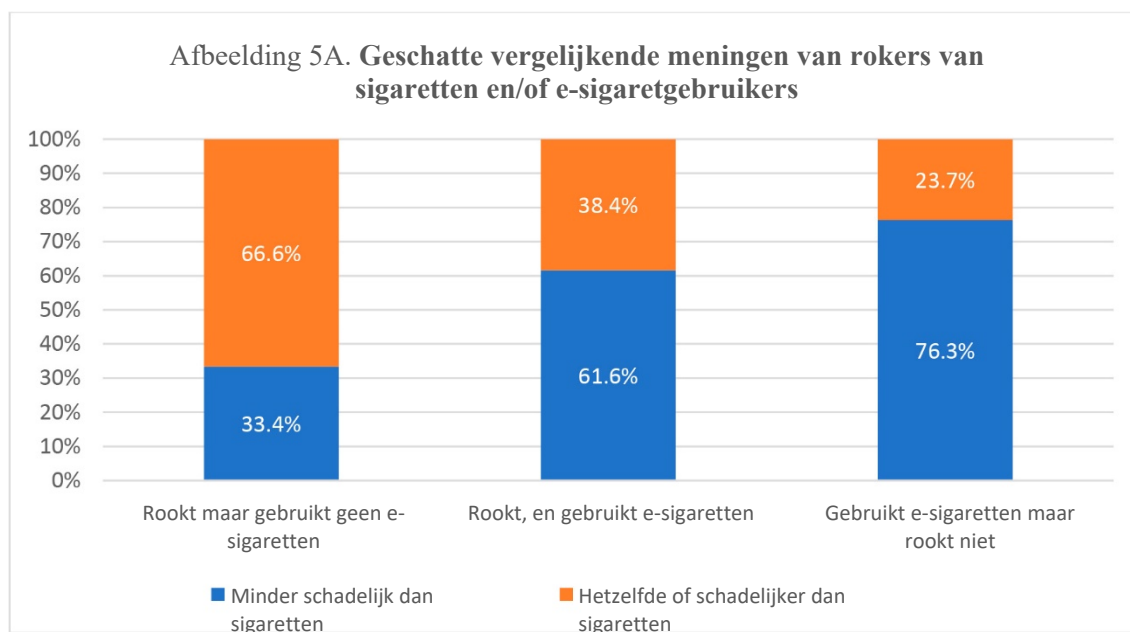


57. De koppeling van meningen over schade aan meer metingen van productgebruik wordt onderzocht in tabel 5 en afbeelding 5a, 5b en 5c. Van degenen die sigaretten roken maar geen e-sigaretten gebruiken, ziet 67% e-sigaretten als hetzelfde of schadelijker dan sigaretten. 76% van degenen die wel e-sigaretten gebruiken, maar geen sigaretten, vindt e-sigaretten echter minder schadelijk dan sigaretten. Ter vergelijking, onder degenen die zowel sigaretten roken als e-sigaretten gebruiken, beschouwt 62% e-sigaretten als minder schadelijk dan sigaretten.

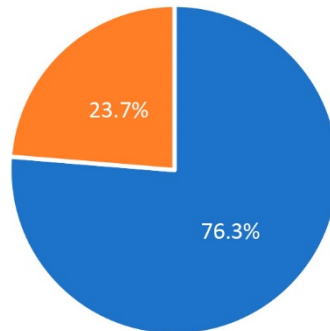
Sigarettenrokers die geen e-sigaretten gebruiken, denken eerder dat e-sigaretten minstens zo schadelijk zijn als sigaretten, door een twee-op-één marge.

Tabel 5. **Percentage verdeling van meningen over schade voor verschillende groepen van gebruik van sigaretten en e-sigaretten**

E-sigaretten zijn:	Minder schadelijk dan sigaretten	Hetzelfde of schadelijker dan sigaretten	Waarnemingen
Productgebruik:			
- Rookt sigaretten, niet e-sig	33,4	66,6	3.400
- E-sigaretten, geen sigaretten	76,3	23,7	3.252
- Zowel e-sigaretten als sigaretten	61,6	38,4	3.398

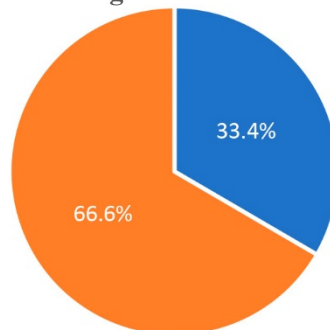


Afbeelding 5B. Schadelijke overtuigingen van degenen die e-sigaretten gebruiken maar geen sigaretten roken



■ E-sigaretten zijn minder schadelijk dan sigaretten
■ E-sigaretten zijn hetzelfde als of schadelijker dan sigaretten

Afbeelding 5C. Schadelijke overtuigingen van mensen die sigaretten roken en geen e-sigaretten gebruiken



■ E-sigaretten zijn minder schadelijk dan sigaretten
■ E-sigaretten zijn hetzelfde als of schadelijker dan sigaretten

58. De implicatie van tabellen 1-5 en hun tegenhangers is dat men van mening is dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan sigaretten correleren met het gebruik van e-sigaretten, evenals met de combinatie van e-sigarettengebruik en het niet roken van sigaretten.
59. Om de impact van risicopercepties op huidig gebruik van e-sigaretet beter te analyseren, geeft tabel 6 regressieresultaten weer waarin de afhankelijke variabele een 0-1-indicator is voor huidig productgebruik, en de verklarende variabelen bestaan uit meningen over schade, landen en demografische factoren.

Deze regressies in effect analyseren factoren die van invloed zijn op de waarschijnlijkheid dat de respondent momenteel e-sigaretten gebruikt. Voor sommige demografische variabelen, zoals inkomen en geslacht, heeft een klein aantal respondenten de vraag niet beantwoord (bijlage A vermeldt de percentages van ontbrekende gegevens voor elke variabele). Voor deze waarnemingen waarvoor de respondent de vraag niet beantwoordde, volgde ik de standaard statistische praktijk van het opnemen van deze antwoorden in de statistische analyse, maar creëerde een 0-1-indicatorvariabele om het feit aan te pakken dat een observatie op deze specifieke variabele ontbreekt voor de specifieke respondent.

60. Controle op de variabelen die in de regressie zijn opgenomen in tabel 6, degenen die e-sigaretten als minder schadelijk beschouwen dan sigaretten, hebben 33% meer kans om momenteel e-sigaretten te gebruiken. Deze relatie is statistisch significant met een betrouwbaarheidsniveau van 95%, een test die in dit rapport met ten minste twee sterretjes wordt genoteerd in de regressieresultaten (drie sterretjes geven een niveau van 99% aan). Er zijn geen statistisch significante effecten per land. Voor dit en in daaropvolgende regressies is het Verenigd Koninkrijk het uitgesloten land, wat betekent dat eventuele effecten in het land ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk worden gemeten. Het gebruik van e-sigaretten stijgt met de leeftijd, maar neemt dan af voor 60+-plussers.

Tabel 6. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat respondent MOMENTEEL e-sigaretten GEBRUIKT, op basis van meningen over schade, land en demografische gegevens

	E-sigaret ja gebruik
E-sigaret minder schadelijk	0,3260*** (0,0000)
België	0,0066 (0,0170)
Denemarken	0,0090 (0,0177)
Nederland	-0,0210 (0,0163)

Frankrijk	0,0213 (0,0161)
Duitsland	0,0174 (0,0161)
Italië	0,0014 (0,0162)
Leeftijd	0,0011** (0,0005)
Leeftijd 60+	-0,0360** (0,0159)
Inkomen	0,0010*** (0,0002)
Inkomen € 150.000+	0,1087*** (0,0242)
Jaar onderwijs	0,0127*** (0,0020)
Zwart	-0,1276*** (0,0300)
Aziatisch	-0,0440 (0,0294)
Overig	-0,0098 (0,0268)
Vrouw	-0,0255*** (0,00011)
Getrouwd	0,0114 (0,0128)
Weduwnaar	-0,0175 (0,0296)
Gescheiden	-0,0301 (0,0186)
Gescheiden	-0,0042 (0,0279)
Partner	0,0217 (0,0147)
Ontbrekend inkomen	0,0187 (0,0177)
Ontbrekend onderwijs	0,2332*** (0,0511)
Ontbrekend ras	0,0714* (0,0399)
Ontbrekende vrouw	-0,1824* (0,1065)
Ontbrekende relatie	-0,0283 (0,0438)

Constant	0,1959*** (0,0373)
Waarnemingen	10.050
R-kwadraat	0,15

Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1% landelijke effecten zijn ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

61. Gezien de centrale rol van de vraag of de respondent denkt dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan sigaretten, analyseren de regressies in tabel 7 de relatie van de 0-1 variabele voor of de respondent e-sigaretten als minder schadelijk ziet dan sigaretten. Ook zijn de variabelen voor de verschillende landen en demografische groepen opgenomen. Ten opzichte van de steekproef uit het VK zullen respondenten in België, Denemarken, Nederland, Frankrijk en Duitsland aanzienlijk minder denken dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan sigaretten. Gezien de inspanningen van Public Health England en andere volksgezondheidsorganisaties in het Verenigd Koninkrijk om het relatieve risicoprofiel van e-sigaretten te communiceren in vergelijking met sigaretten, is dit patroon consistent met een mogelijke impact van deze inspanningen op meningen over schade. De grootste ongelijkheid is voor respondenten in België, aangezien ze 25% minder kans hebben om e-sigaretten als minder schadelijk te beschouwen. Respondenten zien e-sigaretten ook eerder als minder schadelijk als ze ouder zijn dan 60 jaar of een hoog inkomen hebben, maar niet in de top inkomensgroep zitten.

Tabel 7. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat de respondent van mening is dat e-sigaretten MINDER SCHADELIJK zijn dan sigaretten, op basis van land en demografische gegevens

	E-sigaretten minder schadelijk
België	-0,2596*** (0,0188)
Denemarken	-0,1356*** (0,0197)
Nederland	-0,0862*** (0,0182)
Frankrijk	-0,0513*** (0,0179)
Duitsland	-0,1216*** (0,0179)

Italië	-0,0029 (0,0181)
Leeftijd	-0,0009* (0,0005)
Leeftijd 60+	0,0813*** (0,0177)
Inkomen	0,0008*** (0,0002)
Inkomen € 150.000+	-0,030303*** (0,0269)
Jaar onderwijs	-0,0031 (0,0022)
Zwart	-0,0528 (0,0335)
Aziatisch	-0,1280*** (0,0327)
Overig	-0,0394 (0,0299)
Vrouw	-0,0723*** (0,0101)
Getrouwd	-0,0034 (0,0143)
Weduwnaar	-0,0228 (0,0330)
Gescheiden	0,0154 (0,0208)
Gescheiden	0,0072 (0,0311)
Partner	0,0393** (0,0164)
Ontbrekend inkomen	0,0126 (0,0197)
Ontbrekend onderwijs	-0,0386 (0,0570)
Ontbrekend ras	-0,0138 (0,0445)
Ontbrekende vrouw	-0,3318*** (0,187)
Ontbrekende relatie	0,0619 (0,0489)
Constant	0,7316*** (0,0409)
Waarnemingen	10.050
R-kwadraat	0,04

Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1% landelijke effecten zijn ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

62. Of het gebruik van e-sigaret verband houdt met de rookstatus wordt onderzocht in de regressies in tabel 8, waarbij de afhankelijke variabele de 0-1-indicatorvariabele is voor de vraag of de respondent momenteel rookt. Als de respondent momenteel e-sigaretten gebruikt, is hij of zij 48% minder waarschijnlijk dat hij of zij ook een huidige roker is. Deze resultaten zijn consistent met e-sigaretten die dienen als alternatief voor conventionele sigaretten, gezien de steekproefbeoordelingen die vereisen dat alle mensen een huidige of voormalige roker zijn. Gezien de transversale aard van de gegevens kan de timing van de overgang naar het gebruik van e-sigaretten niet worden bepaald.

Tabel 8. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat de respondent een HUIDIGE SIGARETTENROKER is, op basis van het gebruik van e-sigaretten, het land en demografische gegevens

	Roker
E-sigaret ja gebruik	-0,4814*** (0,00085)
België	0,0337** (0,0153)
Denemarken	0,0730*** (0,0161)
Nederland	0,0064 (0,0148)
Frankrijk	0,0024 (0,0146)
Duitsland	0,0014 (0,0146)
Italië	-0,0217 (0,0147)
Leeftijd	-0,0054*** (0,0004)
Leeftijd 60+	-0,0612*** (0,0144)
Inkomen	0,0000 (0,0002)
Inkomen € 150.000+	-0,2013*** (0,0219)
Jaar onderwijs	0,0095*** (0,0018)
Zwart	-0,0229 (0,0273)

Aziatisch	0,0611** (0,0267)
Overig	0,0207 (0,0244)
Vrouw	-0,0101 (0,0033)
Getrouwd	0,0212* (0,0116)
Weduwnaar	0,0295 (0,0269)
Gescheiden	0,0021 (0,0169)
Gescheiden	-0,0180 (0,0254)
Partner	-0,0544*** (0,0133)
Ontbrekend inkomen	-0,0569*** (0,0160)
Ontbrekend onderwijs	0,1229*** (0,0465)
Ontbrekend ras	-0,0077 (0,0363)
Ontbrekende vrouw	0,0037 (0,0968)
Ontbrekende relatie	-0,0539 (0,0398)
Constant	1,1553*** (0,0336)
Waarnemingen	10.050
R-kwadraat	0.29

Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1% landelijke effecten zijn ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

63. In tabel 9 wordt een regressie gerapporteerd over een nauw aanverwante kwestie met betrekking tot exclusief e-sigaretgebruik. De afhankelijke variabele is een 0-1 variabele of de respondent momenteel e-sigaretten gebruikt en ook geen sigaretten rookt. De belangrijkste variabele van belang is of de respondent e-sigaretten minder schadelijk vindt dan sigaretten. Degenen die deze overtuiging hebben, hebben een 9% grotere kans om e-sigaretten te gebruiken en geen conventionele sigaretten te roken. De landelijke effecten ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk zijn ook interessant.

Alle effecten die statistisch significant zijn, zijn negatief. De vier statistisch significante relaties zijn voor België, Nederland, Duitsland en Italië, die allemaal een lagere kans hebben op respondenten die e-sigaretten gebruiken en niet ook roken in vergelijking met het Verenigd Koninkrijk. Samen met de eerdere resultaten van risicomeningen geven deze bevindingen aan dat in het Verenigd Koninkrijk mensen meer kans hebben om e-sigaretten als minder schadelijk dan sigaretten te zien en ook meer kans hebben om e-sigaretten te gebruiken en niet ook te roken, zelfs na controle van dit verschil in overtuigingen, vergeleken met deze andere landen.

Tabel 9. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat de respondent MOMENTEEL e-sigaretten GEBRUIKT voor de deelsteekproef dat GEEN SIGARETTEN ROOKT, voor exclusief gebruik

	E-sigaret alleen ja
E-sig minder schadelijk	0,0935*** (0,0167)
België	-0,1904*** (0,0264)
Denemarken	0,0200 (0,0259)
Nederland	-0,0758*** (0,0232)
Frankrijk	-0,0268 (0,0215)
Duitsland	-0,1553*** (0,0221)
Italië	-0,2933*** (0,0220)
Leeftijd	-0,0017** (0,007)
Leeftijd 60+	-0,0018 (0,0206)
Inkomen	-0,0029*** (0,0002)
Inkomen € 150.000+	-0,2022*** (0,0334)
Jaar onderwijs	-0,0078*** (0,0029)
Zwart	0,0990** (0,0485)

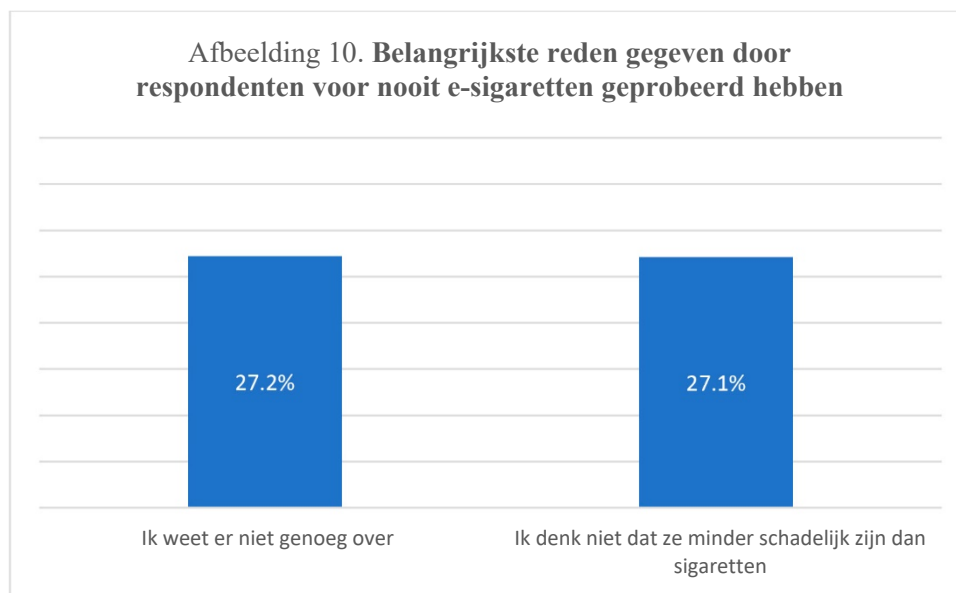
Aziatisch	-0,0035 (0,0554)
Overig	-0,0314 (0,0431)
Vrouw	-0,0090 (0,0130)
Getrouwd	-0,0076 (0,0191)
Weduwnaar	-0,0163 (0,0421)
Gescheiden	-0,0304 (0,0261)
Gescheiden	-0,0469 (0,0393)
Partner	-0,0239 (0,0208)
Ontbrekend inkomen	-0,0631*** (0,0238)
Ontbrekend onderwijs	-0,0754 (0,0698)
Ontbrekend ras	-0,0323 (0,0527)
Ontbrekende vrouw	-0,5457 (0,3379)
Ontbrekende relatie	-0,0459 (0,0594)
Constant	1,1903*** (0,0560)
Waarnemingen	3.252
R-kwadraat	0.37

Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1% landelijke effecten zijn ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

64. In de enquêtes kwamen ook de redenen van respondenten voor het nooit proberen van e-sigaretten naar voren. Voor de steekproef van respondenten in tabel 10 die het product nog nooit hebben geprobeerd, zijn de belangrijkste redenen dat zij niet genoeg weten over e-sigaretten of niet denken dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan sigaretten; beide redenen werden door 27% van de respondenten genoemd. Iets minder dan 17% van de steekproef geeft aan dat ze niet willen stoppen met roken, en 16% denkt dat e-sigaretten hen niet zullen helpen om te stoppen. Kosten zijn een kleine zorg die door 10% van de respondenten wordt geuit. Figuur 10 vat de belangrijkste redenen voor het nooit proberen van e-sigaretten samen.

Tabel 10. **Percentage verdeling van de belangrijkste reden voor beslissing om NOOIT e-sigaretten te hebben GEPROBEERD**

Wat is de belangrijkste reden waarom u het niet probeert?	E-sigaret
Ik weet er niet genoeg over	27,2
Ik wil niet stoppen met roken	16,9
Ik denk niet dat ze minder schadelijk zijn dan sigaretten	27,1
Ze kosten te veel	9,7
Ik denk niet dat ze mij zouden helpen om te stoppen of om te minderen met roken	15,8
Overig	3,3
Aantal waarnemingen	1.155

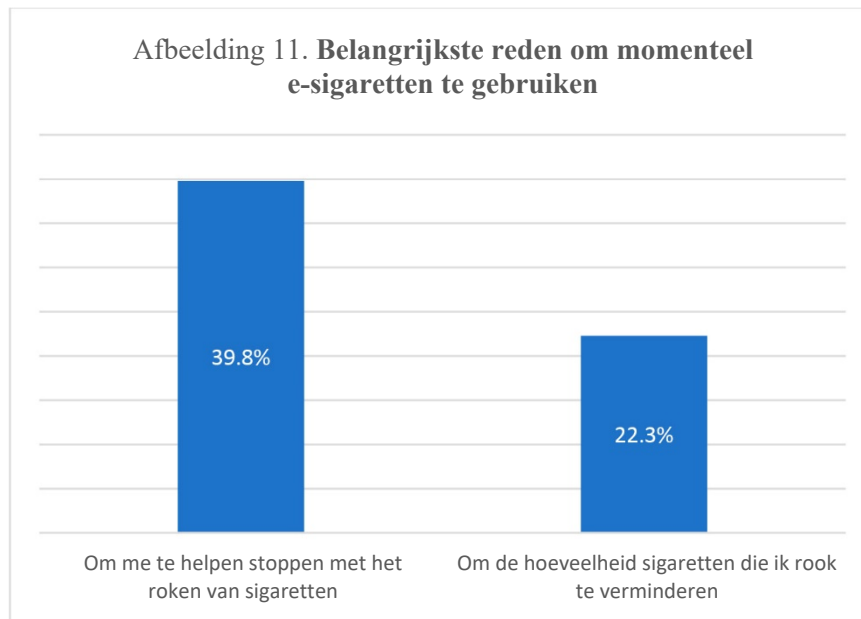


65. De in tabel 11 vermelde redenen voor het momenteel gebruiken van e-sigaretten zijn consistent met e-sigaretten die dienen als alternatief voor conventionele sigaretten. Een gecombineerd totaal van 62% van de huidige gebruikers geeft aan dat ze e-sigaretten gebruiken om hen te helpen stoppen met roken (40%) of om het aantal sigaretten dat ze roken te verminderen (22%).

Afbeelding 11 illustreert deze belangrijke resultaten. Geld besparen en de beschikbaarheid van een verscheidenheid aan smaken staan op de eerste plaats in het belang. Onderop de lijst staan reacties die nauwer verband houden met blootstelling aan anderen en aanvaardbaarheid van het gebruik van e-sigaretten, aangezien 8% aangeeft dat e-sigaretten op meer plaatsen kunnen worden gebruikt en 6% verwijst naar de afwezigheid van omgevingsrook.

Tabel 11. **Percentage verdeling van de belangrijkste redenen voor beslissing tot MOMENTEEL GEBRUIK e-sigaretten**

Wat is de belangrijkste reden van uw gebruik?	E-sigaret
Om me te helpen stoppen met het roken van sigaretten	39,8
Om de hoeveelheid sigaretten die ik rook te verminderen	22,3
[Om me te helpen stoppen of om te minderen]	62,0
Om geld te besparen	11,6
Omdat ze verkrijgbaar zijn in betere smaken dan sigaretten	10,2
Gemak, e-sigaretten kunnen op meer plaatsen worden gebruikt	8,1
Mensen in mijn omgeving niet blootstellen aan sigarettenrook	5,5
Overig	2,6
Aantal waarnemingen	6.650



VI. NIEUW BEWIJS OVER SCHADEPERCEPTIES VOOR VERWARMDE TABAKSPRODUCTEN EN ORALE NICOTINEZAKJES

66. De respondenten in de enquêtes beantwoordden ook vragen over verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes. Zowel vanwege de steekproefschermen als het lagere totale gebruik van deze producten hebben de resultaten vaak betrekking op een subset van de totale steekproef.

Tabel 12. Productgebruik en percentage relatieve schade voor elk van twee producten

	Verwarmde tabaksproducten	Orale nicotinezakjes
Ooit gehoord van het product*	64,8	47,2
Beschrijving van gebruik **		
- Nooit het product geprobeerd	61,9	75,3
- Geprobeerd, maar gebruik het nu nooit	21,2	15,7
- Gebruik het product momenteel	16,9	9,0
- Geprobeerd, ongeacht huidig gebruik	38,1	24,7

Schade ten opzichte van sigaretten ***		
- Minder schadelijk dan sigaretten	43,6	48,7
- Ongeveer hetzelfde als sigaretten	48,7	40,3
- Schadelijker dan sigaretten	7,7	11,0
- Zelfde of schadelijker	56,4	51,3

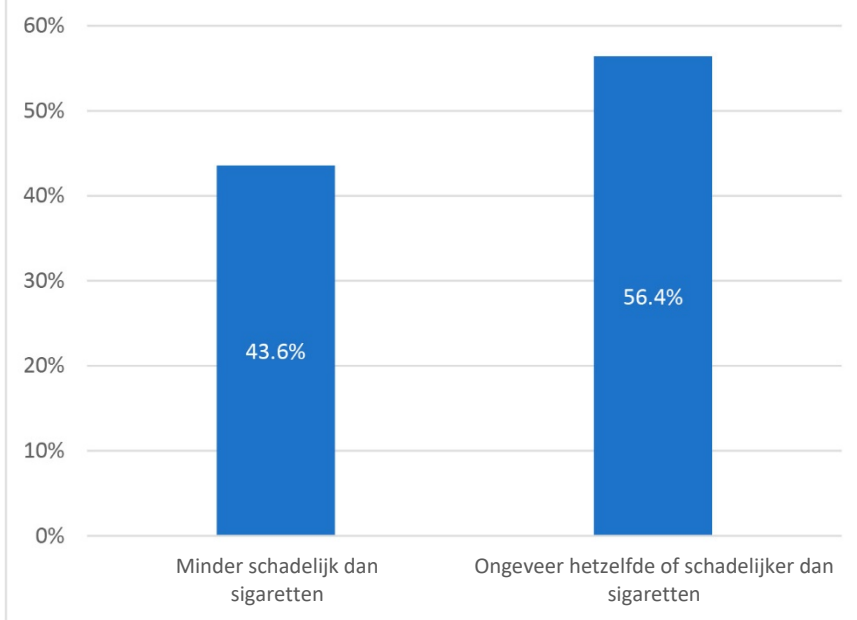
* Kennis van e-sigaretten was vereist om deel te nemen aan de enquête.

** Aangenomen wordt dat degenen die nog nooit van het product gehoord hebben, het nooit hebben geprobeerd.

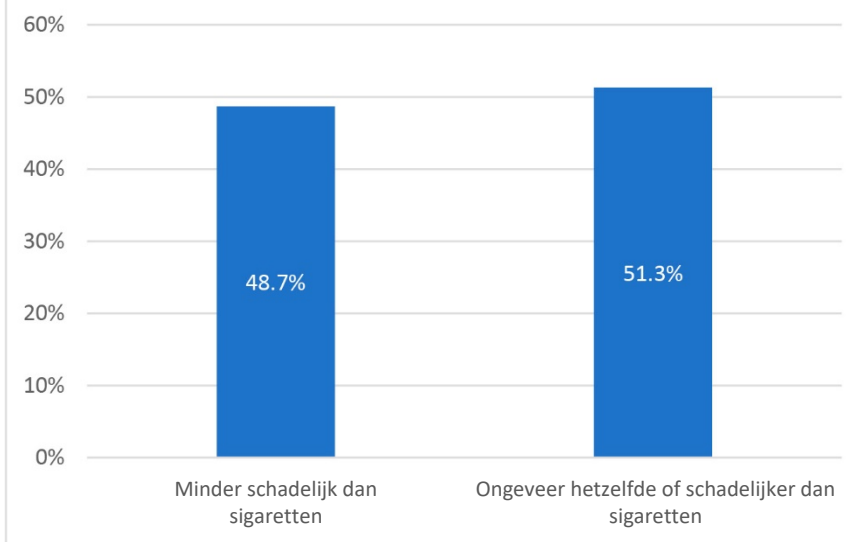
*** Schadelijke overtuigingen zijn percentages van de subgroep van respondenten die van het product hebben gehoord.

67. Zoals aangegeven in tabel 12, had 66% van de respondenten gehoord van verwarmde tabaksproducten en slechts 47% had gehoord van orale nicotinezakjes. De gegevens in tabel 12 en figuur 12A en 12B betreffende het gebruik van het product door de respondent en de percepties van schade hebben alleen betrekking op de substeekproef van respondenten die hebben aangegeven van elk van de producten te hebben gehoord. Van deze groepen had 38% verwarmde tabaksproducten geprobeerd en 25% had orale nicotinezakjes geprobeerd. Overtuigingen zijn ruwweg gelijkmatig verdeeld over percepties dat het product minder schadelijk is dan sigaretten en percepties dat het product net zo schadelijk of schadelijker is. Voor verwarmde tabaksproducten beschouwt 44% ze als minder schadelijk dan sigaretten en 56% als hetzelfde of schadelijker dan sigaretten. Voor orale nicotineproducten beschouwt 49% ze als minder schadelijk dan sigaretten en 51% als hetzelfde of schadelijker dan sigaretten.

Afbeelding 12A. Geschatte schade aan verwarmde tabaksproducten in vergelijking met sigaretten



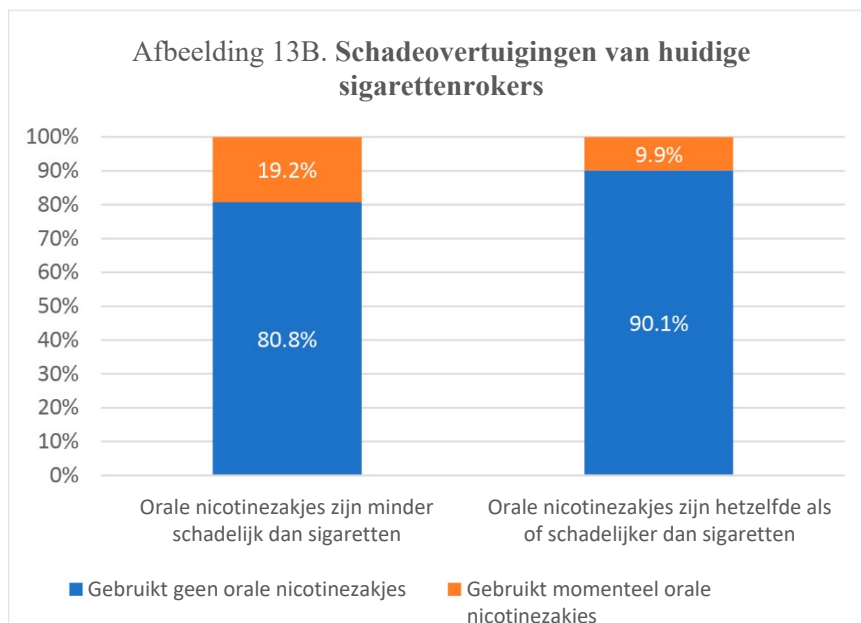
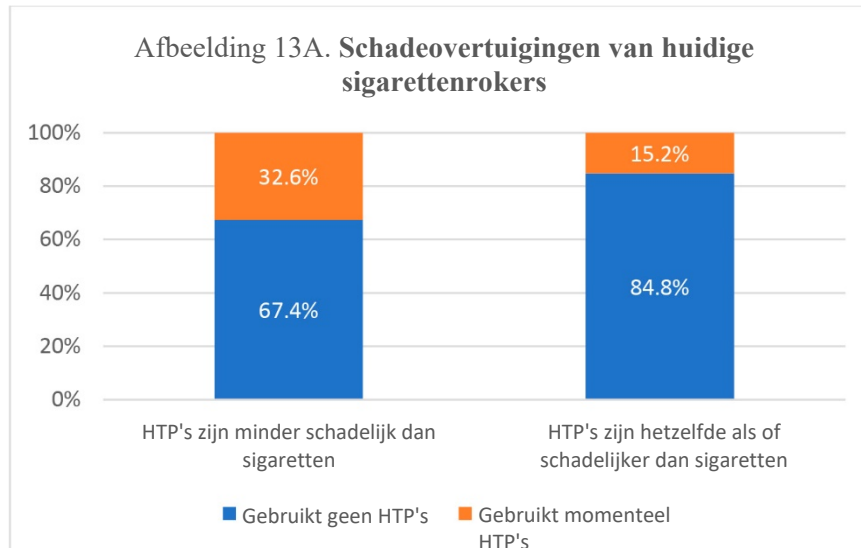
Afbeelding 12B. Geschatte schade aan orale nicotinezakjes vergeleken met sigaretten



68. De verdeling van percepties van schade varieert afhankelijk van het gebruik van het product, zoals aangegeven in tabel 13 en afbeelding 13A en 13B. De statistieken voor productgebruik staan bovenaan elk paneel van tabel 13. In het algemeen gebruikt 14% van de huidige sigarettenrokers momenteel verwarmde tabaksproducten en 22% van de ex-rokers gebruikt momenteel verwarmde tabaksproducten. Van degenen die denken dat verwarmde tabaksproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten, gebruikt 67% van de huidige rokers momenteel verwarmde tabaksproducten en 33% niet, terwijl voor ex-rokers die denken dat verwarmde tabaksproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten, 51% momenteel verwarmde tabaksproducten gebruikt en 49% niet. Het gebruik van verwarmde tabaksproducten onder degenen die denken dat het hetzelfde is als of schadelijker is dan sigaretten, is veel lager – slechts 15% onder rokers en 16% onder ex-rokers in deze groep gebruiken verwarmde tabaksproducten. Slechts 7% van huidige rokers gebruikt momenteel orale nicotinezakjes en 14% van voormalige rokers gebruikt momenteel orale nicotinezakjes. Voor degenen die denken dat orale nicotinezakjes minder schadelijk zijn dan sigaretten, is het gebruikspercentage 19% voor huidige rokers en 42% voor ex-rokers. Voor degenen die denken dat orale nicotinezakjes hetzelfde zijn als of schadelijker zijn dan sigaretten, is het percentage productgebruik 10% onder huidige rokers en 16% onder ex-rokers.

Tabel 13. Huidige of voormalige rokers van sigaretten en hun percentage gebruik van alternatieve producten, per product en overtuiging van schade voor dat product

	Resultaten voor huidige sigarettenrokers		Resultaten voor ex-rokers	
	Gebruikt geen product	Gebruikt momenteel product	Gebruikt geen product	Gebruikt momenteel product
Verwarmde tabaksgebruikers	85,6	14,4	78,0	22,0
- Minder schadelijk dan sigaretten	67,4	32,6	48,7	51,3
- Zelfde of schadelijker	84,8	15,2	84,0	16,0
Gebruikers van orale nicotine	93,2	6,8	86,4	13,6
- Minder schadelijk dan sigaretten	80,8	19,2	58,0	42,0
- Zelfde of schadelijker	90,1	9,9	84,5	15,5



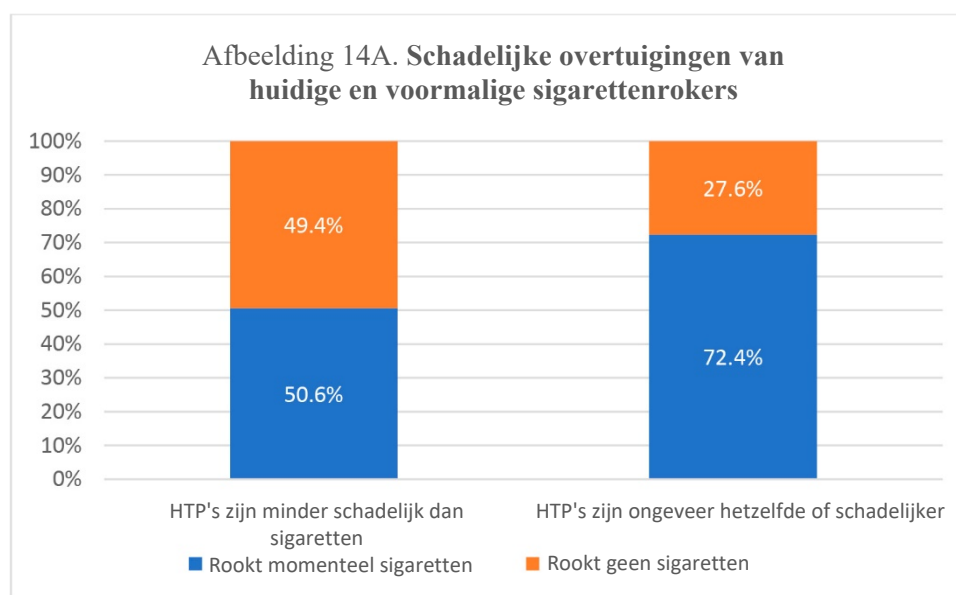
69. Om de koppeling te onderzoeken tussen het gebruik van deze producten en of de respondent momenteel sigaretten rookt, vermeldt tabel 14 deze statistieken, zowel algemeen als voorwaardelijk voor de meningen over schade. De tabel en de afbeeldingen 14A en 14B illustreren de belangrijkste resultaten. Gebruikers van verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes hebben meer kans op ex-rokers.

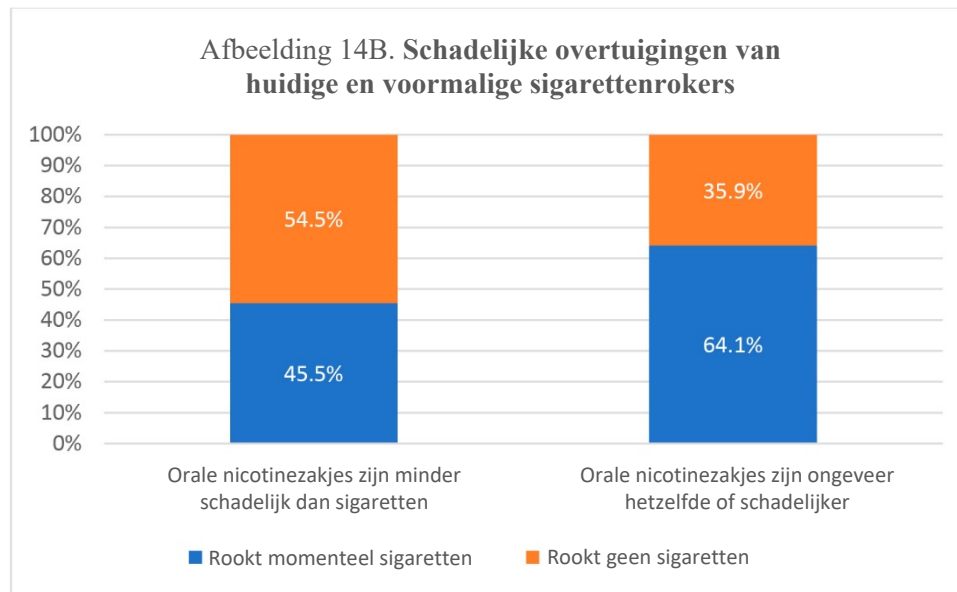
Onder gebruikers van een verhit tabaksproduct rookt 42% momenteel geen sigaretten, vergeleken met 30% van de niet-gebruikers van verwarmde tabaksproducten die momenteel geen sigaretten roken; en 49% van de gebruikers van een oraal nicotinezakje rookt momenteel geen sigaretten, vergeleken met 31% van de niet-gebruikers van orale nicotinezakjes die geen sigaretten roken. Evenzo hebben gebruikers van zowel verwarmde tabaksproducten als orale nicotineproducten een rookvrij percentage van 57%.

70. Voor degenen die verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes gebruiken, wordt het als minder schadelijk ervaren van deze producten dan sigaretten ook geassocieerd met het niet roken van sigaretten. Onder gebruikers van verwarmde tabaksproducten die denken dat verwarmde tabak minder schadelijk is dan sigaretten, rookt 49% momenteel geen sigaretten; en 55% van de gebruikers van orale nicotinezakken die denken dat het product minder schadelijk is dan sigaretten, rookt momenteel geen sigaretten. Dit effect is verminderd voor degenen die van mening zijn dat deze producten hetzelfde zijn of schadelijker zijn dan sigaretten, zodat 28% momenteel geen sigaretten rookt als ze dit geloven over verwarmde tabaksproducten en 36% momenteel geen sigaretten rookt als ze dit geloven over nicotinezakjes, zoals weergegeven in afbeelding 14B.

Tabel 14. **Percentage huidige of voormalige sigarettenrokers, door gebruik en schadelijke percepties van producten, waaronder meerdere productgebruikers**

	Waarnemingen	Rookt momenteel sigaretten	Rookt geen sigaretten
Verwarmde tabaksgebruikers	1.696	57,9	42,1
- Minder schadelijk dan sigaretten	1.130	50,6	49,4
- Ongeveer hetzelfde als sigaretten	438	80,6	19,4
- Schadelijker dan sigaretten	127	44,1	55,9
Verhitte tabak niet-gebruikers	8.354	69,6	30,4
<hr/>			
Gebruikers van orale nicotine	906	51,2	48,8
- Minder schadelijk dan sigaretten	629	45,5	54,5
- Ongeveer hetzelfde als sigaretten	172	84,3	15,7
- Schadelijker dan sigaretten	104	30,8	69,2
Orale nicotine niet-gebruikers	9.144	69,3	30,7
<hr/>			
Gebruikers van meerdere producten			
- Verwarmde en opvangzakjes	709	43,4	56,6
<hr/>			
Distributie voor alle respondenten	10.050	67,6	32,4



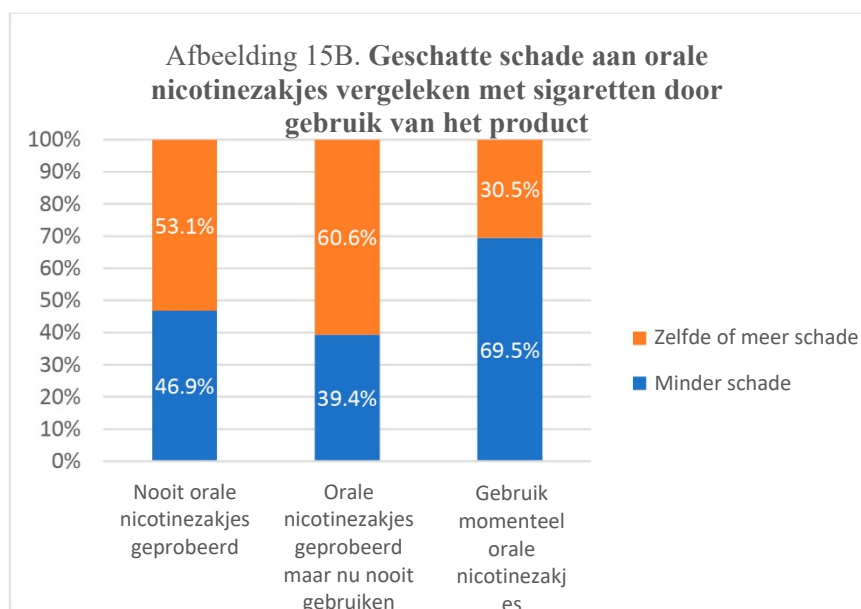
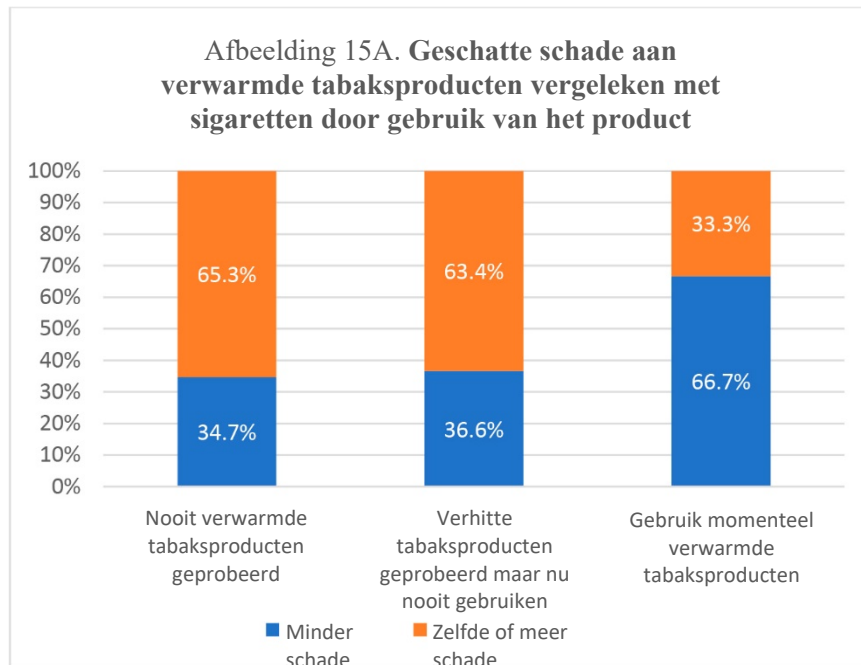


71. Tabel 15 en figuur 15A en 15B tonen de verdeling van meningen over schade onder voorbehoud van verschillende niveaus van gebruik van verwarmde tabaks- en orale nicotineproducten. Bij verwarmde tabaksproducten is 67% van degenen die het product gebruiken van mening dat ze minder schadelijk zijn dan sigaretten en 33% ziet dat ze hetzelfde zijn als of schadelijker zijn dan sigaretten. In het geval van orale nicotinezakjes, ziet 69,5% van degenen die het product gebruiken dat ze minder schadelijk zijn dan sigaretten en 30,5% ziet dat ze hetzelfde zijn als of schadelijker zijn dan sigaretten.

Tabel 15. Schadelijke overtuigingen ten opzichte van sigarettenpercentage, per productgebruik voor elk product

	Waarneming n	Minder schade	Dezelfde schade	Meer schade	Hetzelfd e of meer
Verwarmde tabaksproducten	6.511				
- Nooit het product geprobeerd	2.685	34,7	57,7	7,6	65,3
- Geprobeerd, maar gebruik het nu nooit	2.131	36,6	55,7	7,9	63,4
- Gebruik het product momenteel	1.695	66,7	25,8	7,5	33,3
- Geprobeerd, ongeacht huidig gebruik	3.826	49,9	43,4	7,7	50,1
Orale nicotinezakjes	4.739				

- Nooit het product geprobeerd	2.256	46,9	43,4	9,8	53,1
- Geprobeerd, maar gebruik het nu nooit	1.578	39,4	48,3	12,3	60,6
- Gebruik het product momenteel	905	69,5	19,0	14,5	30,5
- Geprobeerd, ongeacht huidig gebruik	2.483	50,4	37,6	12,0	49,6



72. De laatste set van statistieken over de algemene schadelijkheidsovertuiging in tabel 16 analyseert de productgebruiksgroepen in combinatie met de schadelijkheidsovertuigingen. Het percentage dat van mening is dat verwarmde tabaksproducten even schadelijk of schadelijker zijn dan sigaretten is 66% voor degenen die sigaretten roken en geen verwarmde tabaksproducten gebruiken, 22% voor degenen die verwarmde tabaksproducten gebruiken en geen sigaretten roken, 42% als zij zowel verwarmde tabaksproducten als sigaretten gebruiken, en 61% als zij noch verwarmde tabaksproducten noch sigaretten gebruiken. De rest in elke groep is van mening dat verwarmde tabaksproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten. In het geval van orale nicotineproducten is het percentage dat van mening is dat ze even schadelijk als of schadelijker zijn dan sigaretten 57% voor mensen die sigaretten roken, geen orale nicotinezakjes gebruiken, 22% voor mensen die geen orale nicotinezakjes gebruiken maar wel sigaretten roken, 38% voor mensen die zowel orale nicotinezakjes als sigaretten gebruiken, en 53% voor mensen die geen orale nicotinezakjes of sigaretten gebruiken.

Tabel 16. Percentage distributie van opvattingen over schade voor verschillende groepen van gebruik van sigaretten en andere producten

Verwarmde producten zijn:	Minder schadelijk dan sigaretten	Hetzelfde of schadelijker dan sigaretten	Waarnemingen
Productgebruik:			
- Rookt sigaretten, niet verwarmd	34.1	65.9	3,467
- Verwarmd, geen sigaretten	78.2	21.8	714
- Zowel verwarmde sigaretten als sigaretten	58.3	41.7	981
- Noch verwarmd, noch sigaretten	39,2	60,8	1,349
Orale nicotinezakjes zijn:	Minder schadelijk dan sigaretten	Hetzelfde of schadelijker dan sigaretten	Waarnemingen
Productgebruik:			
- Rookt sigaretten, geen zakjes	42,8	57,2	2.821
- Zakjes, geen sigaretten	77,6	22,4	442
- Zowel zakjes als sigaretten	61,8	38,2	463
- Noch zakjes, noch sigaretten	46,7	53,3	1.013

73. Gezien de aard van de steekproefbeoordelingen komt het gebruik van verwarmde tabaksproducten en orale nicotinehoudende zakproducten minder vaak voor dan het gebruik van e-sigaretten in deze steekproef. Desondanks zijn de patronen met betrekking tot het gebruik van deze producten en de relatie tussen het gebruik van het product en de percepties van hun mate van schade leerzaam. Elk van de producten wordt geconfronteerd met aanzienlijke barrières met betrekking tot een nauwkeurig begrip van de geschatte risico's die deze alternatieve producten vormen in vergelijking met de risico's van conventionele sigaretten die tabak verbranden. Iets meer dan de helft van alle respondenten is van mening dat deze producten risico's op schade met zich meebrengen die hetzelfde of groter zijn dan die door sigaretten worden gevormd. De percepties van schade hangen samen met het gebruik van het product op de verwachte manier, omdat respondenten die denken dat de producten minder schadelijk zijn dan sigaretten, meer kans hebben om ze te gebruiken dan respondenten die denken dat ze net zo schadelijk zijn als sigaretten of schadelijker. Mensen die niet denken dat deze producten minder schade veroorzaken, hebben minder kans om deze producten te proberen of ze momenteel te gebruiken. Deze relatie geldt ook voor sigarettenrokers, omdat het niet begrijpen van de vergelijkende risicoreductie die wetenschappers door deze producten schatten, hun gebruik als alternatief voor het roken van sigaretten kan afschrikken.
74. Tabel 17 toont regressieresultaten waarin de afhankelijke variabele een 0-1-indicator is voor huidig productgebruik, en de verklarende variabelen bestaan uit opvattingen over schade, land en demografische factoren. Mensen die denken dat verwarmde tabaksproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten, hebben 15% meer kans om verwarmde tabaksproducten te gebruiken, terwijl mensen die nicotinezakjes als minder schadelijk ervaren dan sigaretten, 4% meer kans hebben om ze te gebruiken. Er zijn verschillende verschillen tussen landen in het gebruik van deze producten. Alle statistisch significante effecten weerspiegelen hogere gebruiksniveaus dan in het Verenigd Koninkrijk. Hogere inkomsten en beter opgeleide respondenten gebruiken elk van deze producten ook eerder.

Tabel 17. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat de respondent elk van de producten MOMENTEEL GEBRUIKT, op basis van meningen over schade, land en demografische gegevens

	Verwarmd ja gebruik	Zakje ja gebruik
Minder schadelijk verwarmd	0,1473*** (0,0102)	
Zak minder schadelijk		0,0390*** (0,00098)
België	0,1755*** (0,0211)	0,2034*** (0,0179)
Denemarken	0,0132 (0,0216)	0,0251 (0,0186)
Nederland	0,0242 (0,0181)	0,0464*** (0,0172)
Frankrijk	0,0264 (0,0184)	0,0339** (0,0167)
Duitsland	0,1023*** (0,0170)	0,0322* (0,0168)
Italië	0,1550*** (0,0167)	-0,0138 (0,0174)
Leeftijd	-0,0002 (0,0005)	0,0006 (0,0005)
Leeftijd 60+	-0,0328* (0,0191)	-0,0295 (0,0198)
Inkomen	0,0017*** (0,0002)	0,0015*** (0,0002)
Inkomen € 150.000+	0,1976*** (0,0247)	0,3044*** (0,0218)
Jaar onderwijs	0,0160*** (0,0022)	0,0122*** (0,0021)
Zwart	-0,0932*** (0,0309)	-0,0886*** (0,0260)
Aziatisch	-0,0162 (0,0304)	0,0566** (0,0267)
Overig	0,0063 (0,0291)	0,0202 (0,0243)
Vrouw	0,0080 (0,0101)	0,0134 (0,00099)

Getrouwd	0,0370*** (0,0141)	0,0076 (0,0142)
Weduwnaar	-0,0268 (0,0334)	-0,0126 (0,0317)
Gescheiden	0,0144 (0,0221)	-0,0350 (0,0223)
Gescheiden	0,0032 (0,0317)	0,0825*** (0,030)
Partner	-0,0039 (0,0168)	-0,0160 (0,0165)
Ontbrekend inkomen	0,0412* (0,0232)	0,0191 (0,0241)
Ontbrekend onderwijs	0,2838*** (0,0670)	0,1371** (0,0639)
Ontbrekend ras	-0,0028 (0,0475)	-0,0074 (0,0434)
Ontbrekende vrouw	0,0782 (0,170)	-0,0535 (0,0825)
Ontbrekende relatie	-0,0405 (0,0585)	-0,0301 (0,0525)
Constant	-0,2442*** (0,0412)	-0,2289*** (0,0384)
Waarnemingen	6.511	4.739
R-kwadraat	0,23	0,36

Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1%
De effecten per land hebben betrekking op het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

75. De regressieresultaten in tabel 18 analyseren de determinanten of de respondent van mening is dat het product minder schadelijk is dan sigaretten. De resultaten van het grootste belang zijn de verschillen tussen landen, die allemaal ten opzichte van het Verenigd Koninkrijk zijn. Met een paar uitzonderingen zijn alle effecten per land negatief en statistisch significant, wat betekent dat in vergelijking met het Verenigd Koninkrijk de inwoners van deze landen deze twee producten minder waarschijnlijk zien als minder schadelijk dan sigaretten.

Tabel 18. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat de respondent van mening is dat het product MINDER SCHADELIJK is dan sigaretten, gebaseerd op land en demografische gegevens

	Minder schadelijk verwarmd	Zak minder schadelijk
België	-0,0313 (0,0256)	-0,0076 (0,0267)
Denemarken	-0,0470* (0,0262)	-0,1190*** (0,0277)
Nederland	-0,1482*** (0,0219)	-0,2388*** (0,0253)
Frankrijk	-0,0928*** (0,0223)	-0,1621*** (0,0248)
Duitsland	-0,0350* (0,0206)	-0,1541*** (0,0249)
Italië	0,1513*** (0,0202)	-0,1238*** (0,0258)
Leeftijd	0,0023*** (0,006)	0,0020*** (0,007)
Leeftijd 60+	-0,0409* (0,0231)	-0,0763*** (0,0295)
Inkomen	0,0008*** (0,0002)	0,0000 (0,0002)
Inkomen € 150.000+	0,3189*** (0,0298)	0,3249*** (0,0322)
Jaar onderwijs	-0,0042 (0,0027)	-0,0041 (0,0032)
Zwart	-0,1196*** (0,0375)	-0,1556*** (0,0387)
Aziatisch	-0,0148 (0,0369)	-0,0563 (0,0397)
Overig	-0,0031 (0,0353)	-0,0928** (0,0362)
Vrouw	-0,0736*** (0,0123)	-0,0570*** (0,0147)
Getrouwd	0,0266 (0,0171)	0,0128 (0,0212)
Weduwnaar	0,0432 (0,0405)	0,0666 (0,0473)
Gescheiden	-0,0156 (0,0268)	0,0142 (0,0332)
Gescheiden	-0,0077 (0,0385)	-0,0880* (0,0461)
Partner	-0,0478** (0,0204)	-0,0252 (0,0246)

Ontbrekend inkomen	-0,0293 (0,0281)	-0,0300 (0,0359)
Ontbrekend onderwijs	0,0243 (0,0813)	-0,1074 (0,0951)
Ontbrekend ras	-0,0833 (0,0576)	0,0607 (0,0646)
Ontbrekende vrouw	-0,2186 (0,1419)	-0,0328 (0,1230)
Ontbrekende relatie	-0,0226 (0,0710)	-0,0066 (0,0783)
Constant	0,3762*** (0,0498)	0,5648*** (0,0567)
Waarnemingen	6.511	4.739
R-kwadraat	0,12	0,12

Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1%
De effecten per land hebben betrekking op het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

76. Of de respondent nu een huidige roker is, is de afhankelijke variabele in de regressieresultaten in tabel 19. Uit deze resultaten voor de volledige steekproef blijkt dat gebruikers van zowel verwarmde tabaksproducten als orale nicotinezakjes minder waarschijnlijk een huidige roker zijn, of deze producten nu afzonderlijk of gezamenlijk in de regressieresultaten worden opgenomen. Wanneer beide producten zijn opgenomen in de uiteindelijke regressie, is het 4% minder waarschijnlijk dat gebruikers van verwarmde tabak een huidige roker zijn en is het 9% minder waarschijnlijk dat gebruikers van orale zakjes een huidige roker zijn.

Tabel 19. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat de respondent een HUIDIGE SIGARETTENROKER is, op basis van alternatief productGEBRUIK, land en demografische gegevens.

	Roker	Roker	Roker
Verwarmd ja gebruik	-0,0685*** (0,0137)		-0,0438*** (0,0148)
Zakje ja gebruik		-0,1162*** (0,0195)	-0,0926*** (0,0211)
België	0,0758*** (0,0176)	0,0827*** (0,0176)	0,0833*** (0,0176)
Denemarken	0,0893*** (0,0184)	0,0908*** (0,0184)	0,0902*** (0,0184)

Nederland	0,0296*	0,0304*	0,0300*
	(0,0170)	(0,0170)	(0,0170)
Frankrijk	0,0004	0,0012	0,0012
	(0,0167)	(0,0167)	(0,0167)
Duitsland	0,0180	0,0120	0,0158
	(0,0168)	(0,0167)	(0,0168)
Italië	-0,0094	-0,0236	-0,0152
	(0,0171)	(0,0169)	(0,0171)
Leeftijd	-0,0058***	-0,0058***	-0,0058***
	(0,0005)	(0,0005)	(0,0005)
Leeftijd 60+	-0,0593***	-0,0586***	-0,0599***
	(0,0165)	(0,0165)	(0,0165)
Inkomen	-0,005***	-0,005***	-0,0004**
	(0,0002)	(0,0002)	(0,0002)
Inkomen € 150.000+	-0,2171***	-0,1912***	-0,1667***
	(0,0256)	(0,0264)	(0,0264)
Jaar onderwijs	0,0048**	0,0048**	0,0052**
	(0,0021)	(0,0021)	(0,0021)
Zwart	0,0420	0,0405	0,0387
	(0,0313)	(0,0313)	(0,0313)
Aziatisch	0,1020***	0,1073***	0,1061***
	(0,0306)	(0,0306)	(0,0306)
Overig	0,0321	0,0346	0,0343
	(0,0280)	(0,0279)	(0,0279)
Vrouw	0,0125	0,0131	0,0125
	(0,00095)	(0,00095)	(0,00095)
Getrouwd	0,0186	0,0184	0,0195
	(0,0134)	(0,0133)	(0,0133)
Weduwnaar	0,0417	0,0431	0,0430
	(0,0308)	(0,0308)	(0,0308)
Gescheiden	0,0148	0,0134	0,0140
	(0,0194)	(0,0194)	(0,0194)
Gescheiden	-0,0164	-0,0118	-0,0125
	(0,0291)	(0,0291)	(0,0291)
Partner	-0,0721***	-0,0720***	-0,0726***
	(0,0153)	(0,0153)	(0,0153)
Ontbrekend inkomen	-0,0664***	-0,0667***	-0,0660***
	(0,0184)	(0,0184)	(0,0184)
Ontbrekend onderwijs	0,0307	0,0273	0,0341
	(0,0533)	(0,0533)	(0,0533)
Ontbrekend ras	-0,0401	-0,0397	-0,0398
	(0,0416)	(0,0416)	(0,0415)
Ontbrekende vrouw	0,1488	0,1466	0,1493
	(0,1109)	(0,1108)	(0,1108)
Ontbrekende relatie	-0,0517	-0,0515	-0,0523
	(0,0457)	(0,0456)	(0,0456)

Constant	0,8847*** (0,0383)	0,8832*** (0,0383)	0,8785*** (0,0383)
Waarnemingen	10.050	10.050	10.050
R-kwadraat	0,06	0,06	0,06

Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1%
De effecten per land hebben betrekking op het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

77. Tabel 20 vermeldt een regressie over het gebruik van verwarmde tabaksproducten, het gebruik van orale nicotinezakjes, of het gebruik van zowel verwarmde tabaksproducten als orale nicotinezakjes, voor respondenten die geen sigaretten roken. De afhankelijke variabele is een 0-1 variabele voor de vraag of de respondent momenteel een verhit tabaksproduct, een oraal nicotineproduct of zowel verwarmde tabaksproducten als orale nicotinezakjes gebruikt en ook geen sigaretten rookt. De belangrijkste verklarende variabele van belang is of de respondent verwarmde tabaksproducten of orale nicotinezakjes minder schadelijk vindt. Mensen die denken dat verwarmde tabaksproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten, hebben 19% meer kans om een verhit tabaksproduct te gebruiken en geen conventionele sigaretten te roken. Mensen die van mening zijn dat orale nicotineproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten, hebben een 5% grotere kans om een oraal nicotineproduct te gebruiken en geen conventionele sigaretten te roken
78. In de derde regressie in tabel 20 zijn de meningen of het product minder schadelijk is dan de sigaretten voor beide producten. In dit geval hebben respondenten 15% meer kans om verwarmde tabaksproducten of orale nicotinezakjes te gebruiken als ze denken dat verwarmde tabaksproducten minder schadelijk zijn dan sigaretten; terwijl het effect van orale nicotinezakjes niet statistisch significant is zodra de variabele van verwarmde tabaksmeningen is opgenomen.

Tabel 20. Regressies die de waarschijnlijkheid voorspellen dat de respondent op dit moment een product gebruikt voor de deelsteekproef die GEEN SIGARETTEN rookt, voor elk of een van de twee producten, op basis van shadeovertuiging, land en demografische gegevens.

	Verwarmd ja gebruik	Zakje ja gebruik	Verwarmd of opvangzakje ja gebruik
Minder schadelijk verwarmd	0,1905*** (0,0186)		0,1502*** (0,0285)
Zak minder schadelijk		0,0500*** (0,0182)	-0,0390 (0,0290)
België	0,4872*** (0,0443)	0,4440*** (0,0358)	0,5754*** (0,0558)
Denemarken	0,0087 (0,0434)	-0,0053 (0,0379)	0,0499 (0,0604)
Nederland	0,1335*** (0,0342)	0,1453*** (0,0329)	0,1360*** (0,0482)
Frankrijk	0,0820** (0,0348)	0,0616** (0,0303)	0,1377*** (0,0488)
Duitsland	0,1361*** (0,030)	0,0889*** (0,0320)	0,1645*** (0,0463)
Italië	0,2760*** (0,0301)	-0,0004 (0,0326)	0,3390*** (0,0462)
Leeftijd	0,0010 (0,00010)	0,0059*** (0,00010)	0,0033** (0,0015)
Leeftijd 60+	-0,0073 (0,0307)	-0,0785** (0,0314)	0,0659 (0,0460)
Inkomen	0,0030*** (0,003)	0,0029*** (0,003)	0,0042*** (0,0005)
Inkomen € 150.000+	-0,0049 (0,0448)	0,0885** (0,0380)	-0,1687*** (0,0523)
Jaar onderwijs	0,0040 (0,0043)	0,0127*** (0,0042)	0,0097 (0,0064)
Zwart	-0,0604 (0,0634)	-0,2043*** (0,0495)	-0,0879 (0,0698)
Aziatisch	-0,0785 (0,0805)	0,1553** (0,0633)	0,0887 (0,0868)
Overig	0,0543 (0,0624)	-0,0322 (0,0468)	0,1181* (0,0707)
Vrouw	0,1010*** (0,0188)	0,0721*** (0,0187)	0,1886*** (0,0282)
Getrouwd	0,0090 (0,0274)	-0,0511* (0,0285)	-0,0009 (0,0422)
Weduwnaar	-0,0378 (0,0586)	-0,0098 (0,0578)	-0,0531 (0,0808)
Gescheiden	0,0646* (0,0389)	-0,0017 (0,0401)	0,0789 (0,0571)

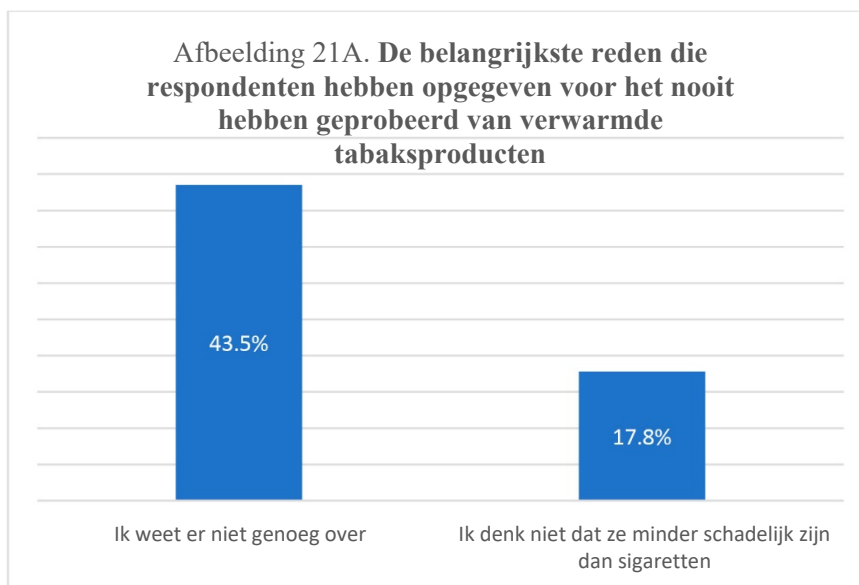
Gescheiden	0,0255 (0,0560)	0,0858 (0,0574)	0.1316 (0,0853)
Partner	0,0484 (0,0304)	0,0863*** (0,0308)	0,0551 (0,0467)
Ontbrekend inkomen	0,1009*** (0,0382)	0,0528 (0,0413)	0,0714 (0,0663)
Ontbrekend onderwijs	-0,0283 (0,199)	0,2184* (0,1217)	0,0381 (0,1930)
Ontbrekend ras	0,0501 (0,0844)	0,0836 (0,0756)	0,4845*** (0,1228)
Ontbrekende vrouw	0,7447** (0,3717)	0,1060 (0,2917)	0,6967* (0,3692)
Ontbrekende relatie	0,0809 (0,0971)	0,0329 (0,1004)	0,0873 (0,1705)
Constant	-0,3044*** (0,0796)	-0,5862*** (0,0750)	-0,5370*** (0,1163)
Waarnemingen	2,063	1,455	1,195
R-kwadraat	0,40	0,61	0,48

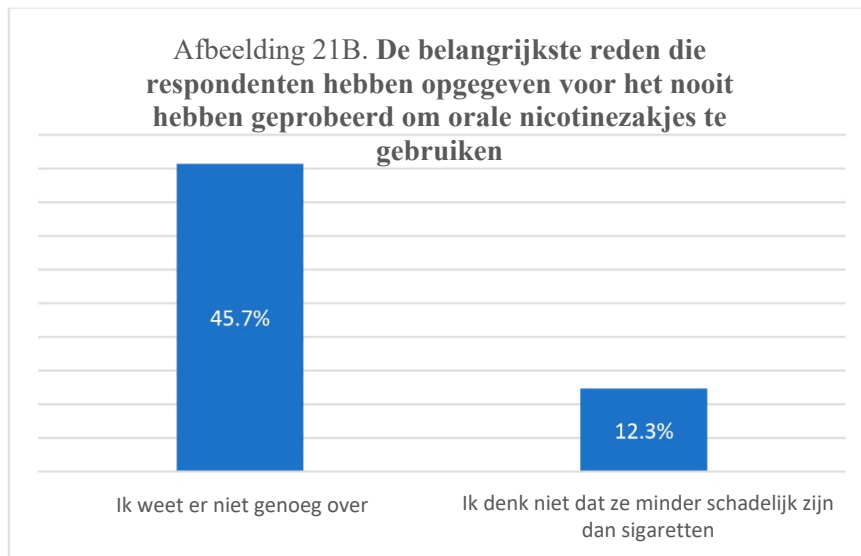
Standaardfouten tussen haakjes; * significant bij 10%; ** significant bij 5%; *** significant bij 1%
De effecten per land hebben betrekking op het Verenigd Koninkrijk, de uitgesloten landvariabele.

79. Tabel 21 en afbeelding 21A en 21B geven een overzicht van de gemelde redenen voor het niet gebruiken van verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes. De belangrijkste reden die wordt gegeven is dat ze niet genoeg weten over de producten, wat wordt geciteerd door 44% van de respondenten die geen verwarmde tabaksproducten hebben geprobeerd en door 46% van de respondenten die geen orale nicotinezakjes hebben geprobeerd. Geloof dat de producten niet minder schadelijk zijn dan gewone sigaretten of niet geloven dat de producten effectief zullen zijn in het helpen van de respondent bij het stoppen met roken, zijn ook veelvoorkomende reacties.

Tabel 21. **Percentage verdeling van de belangrijkste reden voor beslissing om NOOIT product te hebben getest voor elk product**

Wat is de belangrijkste reden waarom u het niet probeert?	Verwarmd	Zakje
Ik weet er niet genoeg over	43,5	45,7
Ik wil niet stoppen met roken	8,1	11,8
Ik denk niet dat ze minder schadelijk zijn dan sigaretten	17,8	12,3
Ze kosten te veel	11,7	6,3
Ik denk niet dat ze mij zouden helpen om te stoppen of om te minderen met roken	12,9	16,6
Overig	6,0	7,2
Aantal waarnemingen	2.685	2.256

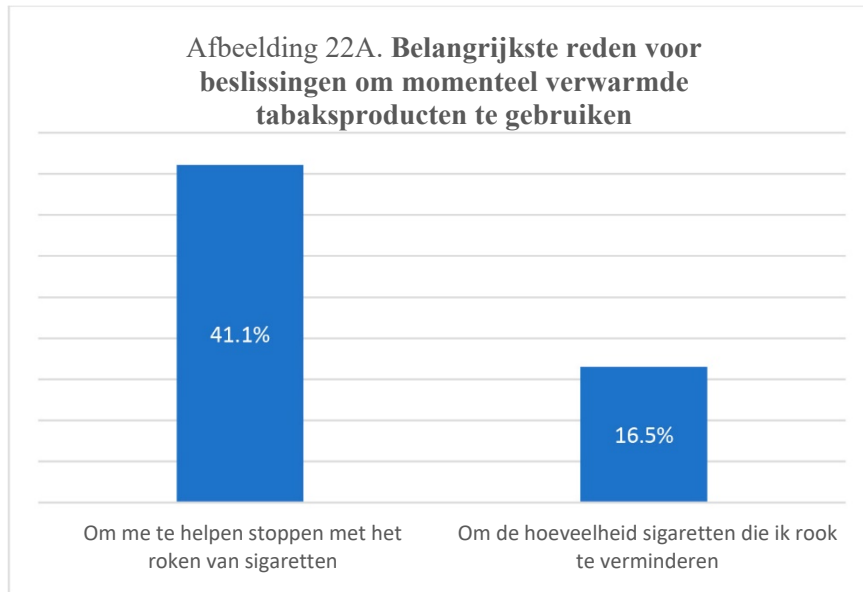




80. De redenen die respondenten gaven voor het gebruik van verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes zijn samengevat in tabel 22 en afbeelding 22A en 22B. De dominante reactie voor 58% van de gebruikers van verwarmde tabakswaren en 70% van de gebruikers van het zakje is dat het product hen zou helpen om te stoppen met roken of het roken te verminderen.

Tabel 22. Percentage distributie van de belangrijkste reden voor beslissing om het product MOMENTEEL te GEBRUIKEN voor elk product

Wat is de belangrijkste reden van uw gebruik?	Verwarmd	Zakje
Om me te helpen stoppen met het roken van sigaretten	41,1	59,4
Om de hoeveelheid sigaretten die ik rook te verminderen	16,5	11,0
[Om me te helpen stoppen of om te minderen]	57,5	70,4
Om geld te besparen	8,4	7,0
Omdat ze verkrijgbaar zijn in betere smaken dan sigaretten	12,3	8,2
Gemak, e-sigaretten kunnen op meer plaatsen worden gebruikt	11,9	9,6
Mensen in mijn omgeving niet blootstellen aan sigarettenrook	7,8	4,2
Overig	2,1	0,7
Aantal waarnemingen	1.696	906



81. De demografische kenmerken van de steekproef die wordt gebruikt bij de analyse van verwarmde tabaksproducten en orale zakjes zijn identiek aan Bijlage A, Tabel Volledige steekproefkenmerken hieronder, aangezien de steekproef dezelfde is.

VII. LANDSPECIFIEKE RESULTATEN

82. Hoewel een uitgebreide bespreking van de specifieke landeffecten niet in dit rapport is opgenomen, zijn er enkele resultaten die bijzonder opvallend waren, naast de effecten van de landvariabelen in de bovenstaande regressies.
83. De gegevens in tabel 23 over het huidige productgebruik en degenen die geen sigaretten gebruiken, geven de invloed van de voorbeeldschermen weer. De eerste twee kolommen geven weer hoe respondenten werden gerekruteerd om deel te nemen aan de enquête, waarbij twee derde bedoeld was als rokers en twee derde als e-sigarettengebruikers, met een overlapping zodat een derde van de respondenten momenteel zowel sigaretten als e-sigaretten gebruikt.
84. De laatste twee kolommen tonen het productgebruik per land voor verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes, die geen deel uitmaakten van de vraag of de respondent zou worden opgenomen voor de steekproef of gescreend. Als gevolg van het screeningsproces is het onwaarschijnlijk dat het gebruik van alle producten in tabel 23 representatief is voor de gehele populatie. Onder de steekproef zijn er significante verschillen in het gebruik van deze producten in de verschillende landen.

Tabel 23. **Percentage dat momenteel product gebruikt.**

	Sigaretten	E-sigaretten	Verwarmde tabaksproducten	Orale nicotinezakjes
België	66,7	66,7	30,0	28,6
Denemarken	74,5	62,7	6,3	3,7
Nederland	66,7	66,7	16,3	12,4
Verenigd Koninkrijk	66,7	66,7	8,7	4,3
Frankrijk	66,7	66,7	8,1	4,7
Duitsland	67,6	66,1	18,8	5,1
Italië	66,7	66,7	26,9	2,7
Totaal	67,6	66,2	16,9	9,0

85. De verdeling van het percentage van degenen die het product momenteel gebruiken en geen sigaretten gebruiken, staat in tabel 24. De eerste kolom geeft weer hoe de steekproef is geworven, dus alle respondenten die momenteel geen sigaretten roken gebruiken momenteel e-sigaretten. In deze steekproef hebben België en Nederland hogere gebruikspercentages voor verwarmde tabaksproducten en nicotinezakjes. Duitsland en Italië hebben ook relatief hogere gebruikspercentages voor verwarmde tabaksproducten, maar deze distributie kan een gevolg zijn van de steekproefprocedure.

Tabel 24. Percentage dat momenteel product gebruikt en geen sigaretten gebruikt

	N	E-sigaretten	Verwarmde tabaksproducten	Orale nicotinezakjes
België	500	100	60,6	59,6
Denemarken	274	100	3,6	1,1
Nederland	500	100	23,8	20,2
Verenigd Koninkrijk	500	100	3,6	1,0
Frankrijk	500	100	5,8	2,8
Duitsland	478	100	15,5	3,8
Italië	500	100	32,2	0,6
Totaal	3.252	100	22,0	13,6

86. De belangrijkste maatstaf voor risicomeningen is of de respondent van mening is dat het product minder schadelijk is. Deze variabele is voor de verschillende landen samengevat in tabel 25. Het Verenigd Koninkrijk en Italië hebben een relatief groter percentage respondenten die e-sigaretten als minder schadelijk beschouwen dan sigaretten. Overtuigingen verschillen voor de andere producten, maar in alle landen is er een aanzienlijk deel van de respondenten die deze producten niet als minder schadelijk beschouwen dan sigaretten.

Tabel 25. **Percentage dat denkt dat het product minder schadelijk is dan sigaretten**

	E-sigaretten minder schadelijk dan sigaretten	Verwarmde tabaksproducten minder schadelijk	Orale Nicotine Etuies Minder Schadelijk
België	40,0	61,8	73,5
Denemarken	52,0	35,5	43,4
Nederland	58,5	33,0	37,0
Verenigd Koninkrijk	65,7	41,9	56,0
Frankrijk	60,0	31,8	39,2
Duitsland	54,5	39,0	40,8
Italië	65,4	56,8	44,3
Totaal	56,8	43,6	48,7

87. Tabel 26 vermeldt voor elk van de drie producten het percentage huidige sigarettenrokers dat van mening is dat het product per land hetzelfde of schadelijker is dan sigaretten. De percepties tussen landen zijn relatief consistent, waarbij meestal ten minste de helft van de huidige rokers van mening is dat de andere producten even schadelijk of schadelijker zijn in vergelijking met sigaretten.

Tabel 26. **Percentage dat denkt dat het product hetzelfde of schadelijk is dan sigaretten, huidige rokers**

	E-sigaretten zijn hetzelfde of schadelijker dan sigaretten	Verwarmde tabaksproducten zelfde of schadelijkere	Orale Nicotine laminaatzakken zelfde of schadelijker
België	54,9	60,5	41,0
Denemarken	59,3	65,0	59,1
Nederland	53,2	64,2	52,2
Verenigd Koninkrijk	47,7	59,9	48,3
Frankrijk	53,6	69,6	63,5
Duitsland	55,8	62,6	60,1
Italië	44,5	48,4	58,4
Totaal	52,5	60,5	54,6

88. In tabel 27 staat per land voor elk van de producten het percentage van degenen die dat product niet gebruiken dat van mening is dat het product even schadelijk of schadelijker is dan sigaretten. Een hoog percentage onder niet-gebruikers van elk product beschouwt het als net zo schadelijk of schadelijker dan conventionele sigaretten.

Het gemiddelde in alle landen is meer dan de helft voor elk product. Dit is het geval voor elk product in elk land, met uitzondering van orale nicotinezakjes in het Verenigd Koninkrijk.

Tabel 27. Percentage dat denkt dat het product hetzelfde is of schadelijker is dan sigaretten, onder degenen die het product momenteel niet gebruiken

	E-sigaretten zijn hetzelfde of schadelijker dan sigaretten	Verwarmde tabaksproducten zelfde of schadelijkere	Orale Nicotine laminaatzakken zelfde of schadelijker
België	75,6	77,0	53,9
Denemarken	74,8	67,3	57,5
Nederland	66,6	69,4	63,1
Verenigd Koninkrijk	60,8	59,5	43,9
Frankrijk	65,6	71,7	60,9
Duitsland	67,4	66,3	60,4
Italië	57,2	51,7	56,8
Totaal	66,6	64,5	56,2

89. Tabel 28 geeft een overzicht van de landverschillen in het percentage dat als reden geeft voor het niet gebruiken van het product dat ze niet genoeg over het product weten of dat ze niet denken dat het product minder schadelijk is. Deze percepties zijn relatief consistent in ondervraagde landen, waar het gebrek aan informatie of een overtuiging dat de producten minstens even schadelijk zijn als sigaretten verantwoordelijk zijn voor tussen 46% en 71% van de primaire redenen van respondenten om het product niet te gebruiken.

Tabel 28. Percentage waarvan de belangrijkste redenen voor het niet gebruiken van het product niet voldoende over hen weten of dat ze niet minder schadelijk zijn dan sigaretten

	E-sigaretten	Verwarmde tabaksproducten	Orale nicotinezakjes
België	56,8	59,5	53,7
Denemarken	55,7	59,2	45,7
Nederland	50,6	62,9	68,1

Verenigd Koninkrijk	49,3	67,9	55,9
Frankrijk	48,4	67,3	58,9
Duitsland	58,1	51,9	54,2
Italië	68,1	57,1	70,7
Totaal	54,3	61,3	58,1

90. De landanalyses in de bijlagen leverden ook regressieschattingen op voor verschillende belangrijke interessante relaties. De in de eerste kolom van tabel 29 samengevatte coëfficiënten komen overeen met het effect van de meningen over schade op het gebruik van e-sigaret. Gemiddeld neemt de veronderstelling toe dat e-sigaretten minder schadelijk zijn dan sigaretten dat de kans op e-sigarettengebruik met 33% toeneemt. Voor alle landen is het gebruik van e-sigaret negatief gerelateerd aan het feit dat het een huidige roker is, zoals getoond in de tweede kolom 2. Hoewel de koppeling tussen e-sigaretten die als minder schadelijk worden beschouwd dan sigaretten en exclusief e-sigarettengebruik statistisch gezien niet significant is voor de individuele landen, is het voor de hele steekproef.

Tabel 29. E-sigaretten, vergelijkende regressies per land op basis van productgebruik en opvattingen over schade

	Tabel A6	Tabel A8	Tabel A9
	E-sigaret minder schadelijk	E-sigaret ja gebruik	E-sigaret minder schadelijk
	Voorspellen	*Voorspellen*	*Voorspellen*
	Ja e-sigaretgebruik	Roker	Alleen e-sigaretgebruik
België	0,2864***	-0,3803***	0,0092
Denemarken	0,3772***	-0,4181***	-0,0254
Nederland	0,2955***	-0,406***	0,0263
Verenigd Koninkrijk	0,3932***	-0,4891***	0,0364
Frankrijk	0,3514***	-0,4946***	0,0578*
Duitsland	0,2976***	-0,5034***	0,0082
Italië	0,3182***	-0,5041***	0,0317
Totaal	0,3260***	-0,4814***	0,0935***

VIII. BESPREKING

91. Begrip van de kenmerken van producten is een essentiële input voor consumenten om efficiënte beslissingen te kunnen nemen met betrekking tot het gebruik van het product. Een van deze kenmerken is het potentiële gezondheidsrisico dat het product vormt voor gebruikers van het product. Het aantal alternatieve nicotineproducten op de markt is gegroeid met e-sigaretten, verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes. Beschikbaar wetenschappelijk bewijs geeft aan dat elk van deze producten potentiële risicoverminderingen biedt in vergelijking met conventionele sigaretten. Als gevolg daarvan bieden beleidslijnen die consumenten ertoe aanzetten om over te schakelen van sigaretten roken naar deze producten mogelijke voordelen voor de volksgezondheid.
92. Consumenten moeten beslissen of ze van sigaretten naar deze producten willen overstappen. Dit zijn individuele keuzes van consumenten die op een gedecentraliseerde basis worden gemaakt. Het begrijpen van de risico's van deze alternatieve producten in vergelijking met sigaretten is essentieel voor consumenten om weloverwogen beslissingen te nemen met betrekking tot het gebruik van deze alternatieve producten. Het begrijpen van het risico is niet alleen belangrijk vanuit het standpunt van mogelijke gevolgen voor de gezondheid, maar ook wat betreft het afstemmen van de productkeuze op de voorkeuren van de consument.
93. In de erkenning van het belang van het begrijpen van de vergelijkende risico's, heeft Public Health England met name een prominente rol gespeeld bij het communiceren van haar conclusie dat e-sigaretten een risicoreductie bieden in vergelijking met tabaksbrandende sigaretten van ten minste 95%.
94. Helaas blijkt uit het beschikbare bewijs dat veel consumenten de omvang van de geschatte risicoreductie door alternatieven voor conventionele sigaretten niet hebben begrepen.

95. Dit onderzoek biedt nieuwe enquêteresultaten van respondenten in zeven Europese landen. Het huidige onderzoek levert verder bewijs, in overeenstemming met een aantal andere onderzoeken, dat een aanzienlijk deel van het publiek van mening is dat e-sigaretten en andere nicotineproducten met een mogelijk verminderd risico net zo schadelijk of schadelijker zijn dan sigaretten. Dit hiaat in de kennis van de consument is het gevolg, aangezien de resultaten in dit rapport en andere onderzoeken aantonen dat deze risicopercepties sterk correleren met het niet-gebruik van deze producten. Deze bevindingen suggereren dat er meer moet worden gedaan om consumenten een beter begrip te geven van de vergelijkende risico's van deze producten.
96. Voortdurend verbruik van een product dat de consument zou kiezen als hij voldoende geïnformeerd zou zijn over het risico van het product, leidt tot verlies voor de consument. Consumenten zouden beter af zijn als ze de mogelijk lagere risico's van de alternatieve producten begrepen en vervolgens productbeslissingen namen die overeenkwamen met hun voorkeuren. Zelfs als ze op de hoogte zijn van de risicokenmerken, kunnen sommige consumenten ervoor kiezen om conventionele sigaretten te roken dan over te schakelen op e-sigaretten. Maar sommige rokers kunnen worden ontmoedigd door overschakeling, omdat ze zich niet realiseren wat de mogelijke risicoverminderingen zijn die dergelijke producten bieden. Deze consumenten zullen slechter zijn dan wanneer ze de informatie hadden om een meer geïnformeerde keuze te kunnen maken.
97. De hiaten in de kennis van de consument kunnen ook leiden tot een verlies van de volksgezondheid in de mate dat mensen die van conventionele sigaretten naar e-sigaretten of andere nicotineproducten met een mogelijk verminderd risico zouden zijn overgestapt, worden ontraden dit te doen vanwege het niet begrijpen van de risico's.
98. Deze misvattingen bestaan niettegenstaande de algemene opvatting van veel volksgezondheidsdeskundigen en volksgezondheidsinstanties dat e-sigaretten en andere niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten waarschijnlijk aanzienlijk lagere risico's opleveren in vergelijking met brandbare sigaretten.

Sommige tegenstanders van deze producten blijven echter zorgen uiten over het absolute risico op e-sigaretten en de afwezigheid van epidemiologisch bewijs op lange termijn met betrekking tot deze producten. Een specifiek voorbeeld van deze aanpak is die van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), die benadrukt dat e-sigaretten niet veilig zijn, en blijft pleiten voor verboden op e-sigaretten, of, als ze niet verboden zijn, dat deze producten op een soortgelijke manier gereguleerd moeten worden als traditionele tabaksproducten.²⁵ De WHO hanteert ook een soortgelijke aanpak als verwarmde tabaksproducten.²⁶ Deze aanpak van het communiceren van het risico van deze producten ontzegt huidige rokers echter nauwkeurige informatie over het risico van deze producten in vergelijking met sigaretten en draagt bij aan bestaande misvattingen.

99. Risicopercepties kunnen ook sterk worden beïnvloed door onnauwkeurige mediameldingen met betrekking tot deze producten en gerelateerd onderzoek. Dit misinformatiefenomeen was een probleem dat werd benadrukt in het PHE-rapport van 2018, waarbij de auteurs het probleem met onnauwkeurige rapportage constateerden en het volgende aangaven:

*'De gevolgen van deze onnauwkeurige of ontoereikende rapportage zijn dat het grote publiek wordt misleid. Dit kan ertoe leiden dat rokers doorgaan met roken in plaats van over te schakelen en dat EC-gebruikers terugkeren naar roken. Hoewel dergelijke onnauwkeurige meldingen niet beperkt blijven tot de vermindering van tabaksschade en het EC-veld, is de impact zelden zo groot. Roken is uniek gevaarlijk en in Engeland overlijden jaarlijks ongeveer 80.000 rokers aan tabaksgebruik (2) . Er zijn weinig andere wetenschappelijke gebieden waar de winsten en verliezen voor de volksgezondheid zo groot zijn. Het is zeer waarschijnlijk dat deze meldingen en koppen een sleutelrol spelen bij de aanhoudende misvattingen die het publiek heeft over de relatieve risico's van EC en tabakssigaretten.'*²⁷

²⁵ Zie Wereldgezondheidsorganisatie, [E-Cigarettes, V&A](#) , 29 januari 2020.

²⁶ Zie Wereldgezondheidsorganisatie, [verwarmde tabaksproducten: een korte](#) (2020).

²⁷ McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L & Robson D (2018). Bewijsbeoordeling e-sigaretten en verwarmde tabaksproducten 2018. Een rapport in opdracht van Public Health England. Londen: Public Health England, bij p173.

100. Een specifiek voorbeeld hiervan is in het geval van het melden van de EVALI-gevallen in de VS. Hoewel de meeste gevallen in de VS in verband zijn gebracht met inhalatie van vitamine-E-acetaat, kon in sommige producten die tetrahydrocannabinol ('THC') bevatten een additief gevonden worden, in nieuwsberichten vaak geen onderscheid worden gemaakt tussen THC-dampproducten en standaard op nicotine gebaseerde e-sigaretten.²⁸ Er is enig bewijs dat suggereert dat deze onnauwkeurige rapportage heeft bijgedragen aan toenemende misvattingen over het risico op e-sigaretten.²⁹
101. Het regelgevingsregime voor deze alternatieve nicotineproducten is een cruciale factor voor het communiceren van risico's en het faciliteren van bewustzijn en het testen van deze producten. Onderzoek toont aan dat regulering het bewustzijn en het gebruik van nicotinedampproducten kan beïnvloeden. Gravely et al (2019) vonden bijvoorbeeld dat:
- “[o]p enkele uitzonderingen na varieerden de bekendheid en het gebruik van nicotinehoudende tabaksproducten naar gelang van de sterkte van de nationale regelgeving inzake de verkoop/marketing van nicotinehoudende tabaksproducten en naar landinkomen” en “[i]n tegenstelling tot veel van de landen [met een minder restrictief beleid] en [met een restrictief beleid], waren de gebruikspercentages vrij laag in de landen [met het meest restrictieve beleid] (Australië, Uruguay en Brazilië), hetgeen erop wijst dat de strenge regelgeving en handhaving van de wetgeving [inzake nicotineproducten] in deze landen de toegang van rokers tot deze producten kan hebben beperkt en/of rokers ervan kan hebben weerhouden ze te gebruiken”.*³⁰

²⁸ Zie Wayne Hall, Billie Bonevski, Coral有, Policy-based evidence on e-cigaret, or vaping product, use-associated lung injury, Drug and Alcohol Review, 10.1111/dar.13072, 39, 4, (426-427), (2020).

²⁹ Tattan-Birch H, Brown J, Shahab L, Jackson SE. Associatie van de Amerikaanse uitbraak van aan de vaperen geassocieerd longletsel met waargenomen schade aan e-sigaretten vergeleken met sigaretten. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e206981. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.6981

³⁰ Gravely, et al (2019) Prevalentie van bewustzijn, ever-use en huidig gebruik van nicotinevapingsproducten (NVP's) onder volwassen huidige rokers en ex-rokers in 14 landen met verschillende regelgevingen inzake verkoop en marketing van NVP's: cross-sectionele bevindingen van het ITC-project, *Addiction*. doi: <https://doi.org/10.1111/add.14558>.

102. Het reguleren van alternatieve tabaks- en nicotineproducten met een mogelijk verminderd risico op dezelfde manier als brandbare producten, brengt de boodschap over dat deze producten dezelfde potentiële gezondheidsrisico's vormen als brandbare tabaksproducten en ondermijnt de communicatie van de vergelijkende risico's van producten. De verankering van de presentatie en communicatie over nieuwe mogelijk gereduceerde producten met bestaande meer risicovolle producten heeft meer algemene implicaties voor de prestaties van consumentenmarkten voor producten met een mogelijk verminderd risico. Als er nieuwe, potentieel minder risicovolle producten beschikbaar komen, zullen deze producten de hindernis moeten trotseren om de vroegere risicovertuiging van de consument die aan de productklasse verbonden is, te overwinnen in die mate dat de consument terughoudend is om zijn overtuigingen over grote risico's te veranderen. Het dominante marktfalen kan overschatting van de risico's van het nieuwe product inhouden. Deze invloed zal de reactie van consumenten op nieuwe, potentieel minder risicovolle alternatieve producten die op de markt worden geïntroduceerd belemmeren.
103. E-sigaretten en andere producten met een mogelijk verminderd risico moeten bijvoorbeeld dezelfde stijlwaarschuwingen dragen en er hetzelfde uitzien als brandbare tabaksproducten (bijvoorbeeld door dezelfde normale of gestandaardiseerde verpakkingseisen op te leggen); en door dezelfde beperkingen op productdisplay toe te passen, zullen de huidige overtuigingen worden versterkt dat de risico's van deze producten vergelijkbaar zijn in karakter en omvang met de risico's van sigaretten. De specifieke uitdaging voor informatief beleid is het overbrengen van de eigenschappen van e-sigaretten of andere niet-brandbare tabaks- en nicotinealternatieven zoals verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes, die naar schatting aanzienlijk lagere gezondheidsrisico's opleveren dan conventionele sigaretten, maar die vergelijkbaarder zijn wat betreft de nicotineniveau's.

De waarschuwingen en het verpakkingsbeleid inzake de sigarettentijl zijn niet bedoeld om meningen met een lager risico te bevorderen met betrekking tot e-sigaretten of om nauwkeurige, vergelijkende meningen over risico te bevorderen. Waarschuwingen moeten risico-informatie omkaderen waardoor gebruikers geïnformeerde keuzes kunnen maken.

104. Reclameverboden en -verboden op vergelijkende risicoclaims voorkomen dat fabrikanten de kenmerken van deze producten en mogelijke voordelen voor rokers communiceren, waardoor geïnformeerde besluitvorming van consumenten wordt belemmerd. Het opleggen van reclameverbod kan ook negatieve gevolgen hebben voor de toenemende vraag naar traditionele sigaretten.³¹

IX. CONCLUSIE

105. Analyse van de enquêteresultaten voor zeven Europese landen levert verschillen op tussen landen wat betreft de perceptie van het publiek van alternatieve middelen voor nicotinetoeiening. Vier conclusies zijn het meest opmerkelijk. Ten eerste zijn de percepties van een substantieel deel van de bevolking niet in lijn met de geschatte lagere niveaus van schade veroorzaakt door e-sigaretten en andere niet-brandbare tabaks- en nicotinealternatieven zoals verwarmde tabaksproducten en orale nicotinezakjes, gebaseerd op heersende opinies over de volksgezondheid. Ten tweede is het bewijs sterk consistent met e-sigaretten en andere niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten die dienen als alternatief voor conventionele sigaretten. Ten derde zijn de belangrijkste redenen die respondenten geven voor het niet gebruiken van e-sigaretten en andere producten met een mogelijk verminderd risico dat ze niet genoeg over hen weten of dat ze niet denken dat ze minder schadelijk zijn dan sigaretten.

³¹ Zie Tuchman, Anna E. 2017. 'Advertentie en vraag naar verslavende goederen: The Effects of E-Cigarette Advertising.' Werkdocument, Northwestern University Kellogg School of Management

Ten vierde zijn de beslissingen om e-sigaretten en andere producten met een potentieel verminderd risico te gebruiken sterk gecorreleerd met de perceptie dat deze producten minder schadelijk zijn dan het roken van conventionele sigaretten, zodat de geraamde schade van niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten negatieve gevolgen heeft voor geïnformeerde besluitvorming van consumenten.

106. Deze bevindingen, in combinatie met de onderzoeken die in dit rapport worden beoordeeld, leiden tot de volgende observaties en beleidsaanbevelingen voor overheden en regelgevers:
- a. De resultaten van de Europese enquêtes die in dit rapport en andere onderzoeken werden besproken, toonden aan dat consumenten verkeerd worden geïnformeerd over de geschatte verminderde schade van niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten in vergelijking met brandbare tabaksproducten.
 - b. De beleidsuitdaging is het aanpakken van de tekortkoming in de kennis van de consument, zodat huidige sigarettenrokers een vergelijking kunnen maken tussen sigaretten en deze alternatieve producten die de geschatte aanzienlijke vermindering van het risico op schade weerspiegelt die ze naar verwachting zullen opleveren. Het verbeteren van de percepties van schade voor niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten in overeenstemming met hun geschatte verminderde schade in vergelijking met conventionele sigaretten zal waarschijnlijk leiden tot meer rokers die overstappen op deze producten als alternatief voor roken.
 - c. Om de voortdurende verkeerde perceptie van de ingeschatte schade door niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten in vergelijking met conventionele sigaretten te verminderen, moeten overheden en regelgevers deze producten anders behandelen dan sigaretten en moeten ze duurzame inspanningen leveren om het geschatte lagere risico dat ze vormen in vergelijking met sigaretten, te communiceren.

- d. Dergelijke beleidslijnen kunnen inspanningen omvatten op de volgende lijnen:
- i. Het ondernemen van communicatie-inspanningen op basis van risico's die de consumenten geloofwaardig nauwkeurige informatie geven over het geschatte lagere risico dat deze niet-brandbare producten met zich meebrengen.
 - ii. Het aannemen van waarschuwingen voor deze producten die niet zijn bedoeld voor sigarettenwaarschuwingen, maar die een afspiegeling zijn van het lagere geschatte risico dat ze vormen en het verstrekken van informatie die geïnformeerde besluitvorming van consumenten vergemakkelijkt.
Waarschuwingen en andere informatie-inspanningen mogen geen beleidsregels van overtuiging zijn die zijn bedoeld om het gebruik van niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten door rokers te ontmoedigen.
 - iii. Het toestaan van marketingvrijheden voor bedrijven die alternatieve tabaks- en nicotineproducten verkopen, zodat ze bewustzijn kunnen creëren over deze producten en de geschatte risicovermindering die ze bieden aan rokers die deze producten kiezen in plaats van sigaretten.
107. Het onderliggende principe van deze aanbevelingen, namelijk dat niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten een heel andere behandeling krijgen dan conventionele sigaretten, moet worden overgedragen over alle dimensies van overheids- en regelgevingsbeleid. Deze inspanningen omvatten onder andere reclameverboden en -beperkingen, verbod op winkeldisplays en vereisten met betrekking tot het gebruik van gewone of gestandaardiseerde verpakkingen, evenals beperkingen op ingrediënten en het opleggen van belastingen. Inspanningen die dezelfde regelgevingsbenadering hanteren als die voor tabakssigaretten wordt gebruikt, zullen de misvattingen van consumenten ten aanzien van het vergelijkende geschatte risico van deze producten blijven versterken. Er zijn aanwijzingen dat de overtuiging van de consument niet meer overeenstemt met het geschatte risico dat deze producten opleveren in vergelijking met sigaretten.

Gezien de toename van de risicomeningen voor e-sigaretten die in verschillende recente onderzoeken zijn waargenomen, is het mogelijk dat recente regelgevende inspanningen die deze alternatieve producten op dezelfde manier behandelen als brandbare tabaksproducten, de mate van misvatting over niet-brandbare tabaks- en nicotineproducten zelfs hebben verhoogd.

[handtekening] 

W.Kip Viscusi
17 december 2020

Bijlage A. Voorbeeldkenmerken en enquêtetekst

Bijlage Tabel Volledige kenmerken van de steekproef. **Demografische percentages van de volledige steekproef**

Leeftijd

	18-20	21-29	30-39	40-49	50-59	60+
Leeftijd	2,3	138	27,8	21,6	20,7	13,8

Geslacht

	Man	Vrouw	Overig	Geen antwoord
Geslacht	52,7	46,4	0,7	0,2

Ras of etniciteit

	Wit	Zwart	Aziatisch	Meerdere	Overig	Geen antwoord
Ras	91,4	2,2	2,3	2,1	0,6	1,3

Relatie

	Getrouwd	Weduwnaar	Gescheiden	Gescheiden	Nooit getrouwd	Live-in partner	Geen antwoord
Relatie	48,6	2,6	8,6	2,8	18,9	17,4	1,1

Onderwijs

	Minder dan middelbare school	Middelbare school	Handel / Tech / Beroepsopleiding	Bachelor	Post-raduate	Geen antwoord
Onderwijs	7,1	25,3	23,4	23,9	19,1	1,1

Inkomen in euro's*

	0-10	10-30	30-49	50-75	75-100	100-125	125-150	150+	Geen antwoord
Inkomen	7,1	25,6	24,3	13,9	10,4	0,7	2,2	7,2	8,6

* De respondenten in het Verenigd Koninkrijk en Denemarken werden aangepast op basis van de wisselkoers van hun valuta ten opzichte van de euro op 22 juli 2020, wat de datum is waarop de helft van alle enquêtes werden ingevuld. Topinkomsten voor het Verenigd Koninkrijk zijn gelijk aan € 165.000 of meer in pond. Het topresultaat voor Denemarken is het equivalent van € 167.500 of meer in kronen.

Land

	N	Percentage
België	1.500	14,9
Denemarken	1.073	10,7
Nederland	1.500	14,9
Verenigd Koninkrijk	1.500	14,9
Frankrijk	1.500	14,9
Duitsland	1.477	14,7
Italië	1.500	14,9

De rol van menthol en koelstoffen in sigaretten en elektronische sigaretten in relatie tot
inhalatie- en nicotineopname

Emeritus hoogleraar Ronald Eccles BSc, PhD, DSc

Voormalig directeur Common Cold Centre and Healthcare Clinical Trials (1988-2017)

Cardiff School of Biosciences

Universiteit Cardiff

Cardiff CF10 3US

Verenigd Koninkrijk

ronald.eccles@gmail.com

Inleiding

Ik ben namens British American Tobacco (BAT) ingehuurd om een deskundigenrapport te verstrekken over de effecten van menthol en andere koelstoffen, met name of deze stoffen de inhalatie of nicotineopname tijdens het roken van sigaretten of het vaperen van elektronische sigaretten (e-sigaretten) die deze stoffen bevatten, vergemakkelijken.

Informatie over de auteur en verklaring van eventuele belangen

De auteur is ingeschakeld en gecompenseerd om dit deskundigenrapport voor BAT te schrijven, maar heeft geen enkel financieel belang in welke tabaksonderneming dan ook en verstrekt deze informatie als onafhankelijke expert op basis van zijn expertise in menthol en koelstoffen. De auteur was ongeveer 44 jaar betrokken bij onderzoek naar de luchtwegen en koelstoffen bij de Cardiff University UK en heeft meer dan 150 intercollegiaal getoetste artikelen op dit gebied gepubliceerd en bijgedragen aan belangrijke leerboeken.

Ervaring op het gebied van effecten van menthol

Ik heb al zo'n 40 jaar belangstelling voor en expertise in het bestuderen van de effecten van menthol op de luchtwegen en heb 24 collegiaal getoetste artikelen gepubliceerd over de effecten van menthol tussen 1983-2020[1-23]. Mijn interesse betrof gebieden als de effecten van menthol; op nasale luchtwegweerstand en nasale gevoel van luchtstroom [1-8]; op de elektromyografische activiteit van de luchtwegspieren[8, 9]; op effecten van menthol in voedsel en dranken[22]; op placebo-effecten in hoestmedicijnen[23, 24] en op menthol-isomeren[5, 6]. In 1994 publiceerde ik een van de eerste recensies over menthol en gerelateerde koelstoffen [16] en tot op heden is dit 338 keer in de literatuur geciteerd (Web of Science gezocht op 04 mei 2023).

Probleembeschrijving en samenvatting van conclusie

Menthol wordt al lang gebruikt als een traditioneel sigaretadditief. Menthol en verwante koelstoffen zoals synthetische WS-stoffen worden toegevoegd aan tabak in bepaalde

merken sigaretten en in e-sigaretten. In dit rapport wordt de term 'sigaretten' alleen sigaretten bedoeld die tabak bevatten (inclusief het rollen van uw eigen sigaretten) en wordt de term 'e-sigaretten' gebruikt om alle elektronische toedieningssystemen van nicotine (ENDS) bedoeld. De hoogste niveaus van menthol zijn te vinden in sigaretten met menthol als een kenmerkende smaakstof die van oudsher de voorkeur genieten van een minderheid van de rokers, terwijl de meeste rokers een kenmerkende mentholsmaak als aversief ervaren. Menthol wordt op lagere niveaus toegevoegd in bepaalde gemengde sigaretten die geen kenmerkende mentholsmaak geven. Het is de mening van sommige regelgevende instanties in de Europese Unie dat menthol en andere stoffen inhalatie van rook en/of nicotineopname door sigarettenrook vergemakkelijken[25]. De Nederlandse staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft onlangs een wetsontwerp ingediend waarin wordt voorgesteld elk gebruik van menthol en andere stoffen met een verkoelende werking in tabaksproducten en e-sigaretten te verbieden omdat zij de inademing of opname van nicotine zouden vergemakkelijken.

Het doel van deze deskundigenverklaring is het onderzoeken van de effecten van deze koelstoffen op inhalatie van e-sigarettdamp en nicotineopname en het bepalen van het niveau van wetenschappelijke en klinische ondersteuning dat deze koelstoffen inhalatie van sigarettenrook of e-sigarettdamp, en/of nicotineopname van sigaretten en e-sigaretten vergemakkelijken. Om de hieronder vermelde redenen geeft het gewicht van wetenschappelijk bewijs aan dat deze stoffen de inhalatie van sigarettenrook of e-sigarettdamp niet vergemakkelijken en ook de nicotineopname niet vergemakkelijken door activering van TRPM8-receptoren of welk ander mechanisme ook.

Achtergrond

Menthol en koelstoffen zoals synthetische WS-stoffen zijn al vele jaren ingrediënten in tabaksproducten, maar in de afgelopen jaren hebben sommige regelgevende instanties hun zorgen geuit over het feit dat deze koelstoffen inhalatie van rook- en nicotineopname vergemakkelijken en daarom hebben ze de toevoeging van menthol en koelstoffen aan bepaalde tabaksproducten en e-sigaretten gereguleerd of voorgesteld om de toevoeging ervan te verbieden. Het onderstaande citaat uit het rapport van de gemeenschappelijke

actie van de Europese Unie inzake tabakscontrole (JATC) WP9-D9.3 rapport over de collegiale toetsing van de uitgebreide rapportage-informatie over prioritaire additieven, vat dit advies samen[25]

"Er is sterk bewijs uit onafhankelijke literatuur dat menthol het inhaleren vergemakkelijkt door de koelreceptor TRPM8 te activeren. Alle mentholanalogen, waaronder geraniol, hebben hetzelfde agonistische effect op deze receptor en kunnen synergistisch werken. Daarom voldoen tabak en verwante producten die menthol en de analogen ervan bevatten, niet aan artikel 7 (6d) van de Europese Tabaksproductenrichtlijn 2014/40/EU.

Sinds mei 2020 zijn sigaretten en RYO-producten die menthol als kenmerkende smaak bevatten verboden op basis van de richtlijn Tabaksproducten (TPD art. 7.1). Het TRPM8-afhankelijke koeffect -dat inhalatie van irriterende dampen vergemakkelijkt - treedt echter al op bij niveaus die ver onder de drempel van karakteristieke aromatische eigenschappen liggen. Belangrijk is dat dit een intrinsieke eigenschap van menthol is en niet voldoet aan artikel 7 (6d) van de TPD, zelfs als toepassingsniveaus in tabak mogelijk geen meetbare effecten veroorzaken. Het wordt daarom aangeraden om menthol niet op alle toepassingsniveaus te verbieden. Sommige lidstaten, zoals Duitsland en Finland, verbieden momenteel de toepassing van menthol op elk toepassingsniveau op basis van de inhalatiebevorderende eigenschappen ervan. "

Sommige regelgevende instanties zijn nu geïnteresseerd in het controleren van de verkoop van e-sigaretten die menthol bevatten. Na een verzoek van de Europese Commissie heeft het Wetenschappelijk Comité voor gezondheid, milieu en opkomende risico's (WCGM) de meest recente wetenschappelijke en technische informatie over elektronische sigaretten beoordeeld en gekeken naar de gezondheidseffecten in vergelijking met niet roken, en op 16 april 2021 een eindrapport gepubliceerd[26]. Het WCGM-rapport keek naar smaakstoffen in e-sigaretten en rapporteerde dat

"Menthol is een multifunctioneel additief. Het is een effectief anestheticum dat het gevoel van luchtstroom kan verhogen en de ademhalingsfrequentie kan remmen (SCENIHR, 2016), waardoor een verhoogde blootstelling van de longen aan nicotine en andere e-vloeibare ingrediënten mogelijk is. "

Het WCGM-rapport steunde daarom op een eerder rapport (SCENIHR, 2016)[27] voor bewijs ter ondersteuning van de stelling dat menthol in e-sigaretten de longblootstelling aan nicotine verhoogt. Het SCENIHR rapport[27] bespreekt alleen menthol met betrekking tot sigaretten die tabak bevatten en bespreekt geen e-sigaretten en daarom is er een aanname dat het wetenschappelijk onderzoek op menthol in tabakssigaretten ook relevant is voor menthol in e-sigaretten.

In april 2023 publiceerde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een rapport over een advieslijst van verboden toegevoegde stoffen voor tabaksproducten en e-sigaretten (RIVM-rapport)[28]. Deze advieslijst bevat een categorie stoffen waarvan gezegd wordt dat ze inhalatie of nicotineopname zouden vergemakkelijken. Het RIVM stelt dat deze stoffen afkomstig zijn van Duitse en Belgische lijsten van verboden additieven. Er staat ook in dat deze stoffen zijn opgenomen op basis van TRPM8 receptoragonisten. Het RIVM lijkt derhalve bij het opstellen van de advieslijst aan te nemen dat een additief dat een TRPM8-receptoragonist is, de inhalatie of nicotineopname van sigaretten en e-sigaretten vergemakkelijkt. Deze aanname is onjuist. Zoals hieronder uitgelegd, remt elke stimulatie van de TRPM8-receptoren van menthol of andere koelstoffen die worden gebruikt in sigaretten of e-sigaretten de ademhaling en inhalatie in plaats van deze te vergemakkelijken.

Ik begrijp dat de voorgestelde lijst met verboden toevoegingen die door de staatssecretaris voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport met zijn recente wetsontwerp is ingediend, is afgeleid van de advieslijst van het RIVM. Deze voorgestelde lijst van verboden toevoegingen omvat een categorie stoffen met als hoofd "additieven die de inhalatie of absorptie van nicotine vergemakkelijken". Binnen deze hoofdcategorie zijn er twee subcategorieën met als hoofd a) TRPM8-receptoragonist en b) De volgende uit planten verkregen stoffen: Olie en ingrediënten bereid uit planten van de volgende genera: Munt, Eucalyptus, Basilicum, Tijm en Salie. Deze hoofdcategorie en subcategorieën weerspiegelen de advieslijst van het RIVM. Ik begrijp ook uit het RIVM rapport dat de stoffen vermeld in de subgroep b) in de lijst zijn opgenomen op basis van het feit dat ze worden beschouwd als TRPM8 receptoragonisten, ook al staan ze apart vermeld.

Het doel van dit rapport is het bepalen van de sterkte van het bewijs ter ondersteuning van de mening dat menthol en andere koelstoffen die kunnen worden beschouwd als TRPM8-agonisten de inhalatie of nicotineopname van sigaretten en e-sigaretten vergemakkelijken. Het gepubliceerde onderzoek naar menthol in zowel tabakssigaretten als e-sigaretten zal worden besproken met betrekking tot koelwerkingen en irriterende effecten.

Literatuuroverzicht

Het uitgangspunt van de literatuur enquête was de literatuur geciteerd in de rapporten van de Joint Action on Tobacco Control (JATC)[25] en de Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) [27] die additieven behandelen die worden gebruikt in tabaksproducten. De literatuur die in de rapporten werd vermeld, werd onderzocht en de bibliografieën van al deze literatuur werden onderzocht op relevante onderzoeken en beoordelingen over de effecten van menthol en koelstoffen op inhalatie van sigarettenrook of nicotineopname. In PubMed werd gezocht op de term e-sigaret. Belangrijke referenties die in de zoekliteratuur werden geïdentificeerd, werden gebruikt voor citaatrapporten in het Web of Science om andere relevante literatuur te identificeren. Specifieke zoekopdrachten in het Web of Science en Google zijn gedaan naar de volgende onderwerpen; "menthol", "koelstoffen", "TRPM8", "TRPA1", "murine respiratory physiology", "muriene respiratoire fysiologie", "muis respiratoire fysiologie", gekoppeld aan zoektermen als "sigaret" en "roken". Mijn eigen literatuurdatabase en mijn eigen publicaties werden ook gebruikt om relevante literatuur te vinden over menthol en koelstoffen.

Ik merk op dat e-sigaretten een relatief nieuwe categorie producten zijn en dat het grootste deel van het onderzoek naar de effecten van menthol op inhalatie- of nicotineopname afkomstig is uit onderzoeken naar sigaretten die een zeer lange gebruiksgeschiedenis hebben. Regelgevende instanties hebben de onderzoeksliteratuur over sigaretten die tabak bevatten ook gebruikt als hun bron van informatie bij het vormen van meningen over de rol van additieven zoals menthol en andere koelstoffen in e-sigaretten. Dit wordt bijvoorbeeld aangetoond door het bewijs over menthol dat gepresenteerd wordt in het WCGM-rapport over e-sigaretten, dat alleen gebruik maakt van onderzoek over sigaretten die tabak bevatten om een mening te vormen over e-sigaretten. Er zijn weinig onderzoeken gevonden

die relevant zijn voor de effecten van menthol in e-sigaretten op inhalatie- of nicotineopname.

Structuur van dit rapport

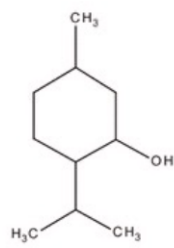
Het hoofdgedeelte van dit rapport wordt verdeeld in vier secties: (1) onderzoek naar menthol en andere koelstoffen, (2) onderzoek naar de effecten van menthol in sigaretten, (3) onderzoek naar de effecten van menthol in e-sigaretten en (4) ander onderzoek dat in het RIVM-rapport wordt genoemd.

1 ONDERZOEK NAAR MENTHOL EN ANDERE KOELSTOFFEN

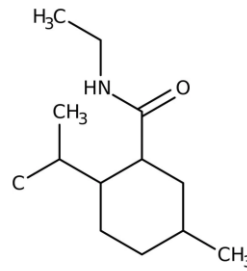
Koelstoffen

Koelstoffen of ingrediënten zijn chemicaliën die een koelend gevoel veroorzaken wanneer ze op de huid of slijmvliezen worden aangebracht, zoals de neus of mond[29]. Koelstoffen worden veel gebruikt in producten zoals cosmetica, tandpasta's, snoepjes en pepermuntjes, dranken, shampoos, gewone verkoudheidsbehandelingen en tabaksproducten. De oudste en meest gebruikte koelstof is menthol[16, 29] en veel nieuwe koelstoffen zoals synthetische WS-stoffen zijn ontwikkeld door een aantal industrieën[16, 29]. Al deze koelstoffen veroorzaken geen verandering in huid- of slijmvlietemperatuur, d.w.z. ze koelen een oppervlak niet fysiek af, maar ze stimuleren sensorische zenuwen die een koelend gevoel geven zoals hieronder besproken[29].

De chemische structuur van menthol en de synthetische koelstof WS-3, dat een van de meest gebruikte koelstoffen op de markt is, worden geïllustreerd in afb. 1



Menthol



WS3

Fig.1 Chemische structuur van menthol en koelstof WS-3

Menthol

Menthol is een natuurlijk voorkomende stof van plantaardige oorsprong die planten van de *Mentha*-soort de typische muntachtige geur en smaak geeft. De plantaardige olie, vaak peppermintolie genoemd (uit *Mentha piperita*) of korenmentolie (uit *Mentha arvensis*), wordt gemakkelijk uit de plant gewonnen door stoomdestillatie[16]. De meeste menthol wordt verkregen uit natuurlijke plantenbronnen, maar er is een toenemende productie van synthetische menthol.

Menthol ($C_{10}H_{20}O$, mol.wt. 156,27) is een cyclische terpeenalcohol, en hoewel dit soort alcohol veel voorkomt in de natuur, hebben slechts weinig van deze alcoholen de chemische eigenschappen die ze tot belangrijke reuk- of smaakstoffen maken. Menthol heeft drie asymmetrische koolstofatomen in zijn cyclohexaanring, en komt daarom voor als vier paar optische isomeren: (-)- en (+)-menthol, (-)- en (+)- neomenthol, (-)- en (+)-isomenthol en (-)- en (+)- neoisomenthol [16]. (-)-Menthol is het isomeer die het meest voorkomt in de natuur en die de naam menthol draagt. Het heeft de karakteristieke peppermintgeur en geeft een koelend gevoel wanneer het wordt aangebracht op de huid en slijmvliezen[29]. De andere isomeren van menthol hebben een vergelijkbare, maar niet identieke geur en hebben niet dezelfde koelende werking als (-)-menthol [5].

Andere koelstoffen

Menthol is een natuurlijke koelstof, maar het is vluchtig en heeft een kenmerkende geur en kan bij hoge concentraties een brandend gevoel en irritatie veroorzaken[16]. Hierdoor was er commercieel belang bij het ontwikkelen van synthetische koelstoffen die niet-vluchtig, niet-irriterend en die geen smaak of geur hadden, aangezien deze veel groter potentieel zouden hebben voor gebruik in een breed scala aan producten[30].

Honderden synthetische koelstoffen zijn door de industrie gesynthetiseerd voor commercieel gebruik. De belangstelling voor synthetische koelstoffen begon in de jaren 50 en 60 toen verschillende industrieën betrokken raakten bij onderzoek op dit gebied[29]. Het bedrijf Wilkinson Sword, dat geïnteresseerd was in het ontwikkelen van een koelscheerschuim, evalueerde meer dan 1200 stoffen voor koelactiviteit en dit leidde tot het commerciële gebruik van koelstoffen WS-3 en WS-23[29]. Sommige synthetische koelstoffen zijn relatief sterkere koelmiddelen dan menthol, met WS-3 met een koelsterkte van 150% vergeleken met menthol en WS-5 met een koelsterkte van 400%[30].

Andere additieven met een koelende werking

Naast menthol en WS-3 is dit rapport relevant voor een aantal additieven die TRPM8-receptoren kunnen stimuleren, met menthol als het meest gebruikte additief, maar een breed scala aan natuurlijke en synthetische stoffen zal fungeren als TRPM8-agonisten, partiële agonisten en zelfs antagonist van de TRPM8-receptor. The International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) / British Pharmacological Society (BPS), Gids voor FARMACOLOGIE is een door deskundigen samengestelde bron die agonisten en antagonist vermeldt, en waarin zo'n twintig TRPM8-agonisten zijn opgenomen die zijn onderzocht in gepubliceerde onderzoeksartikelen zoals (-)menthol, (+) menthol, icilin, frescolat ML, WS-3, WS-5, WS-10, WS-12, koelmiddel 10, PMD38, CPS125, isopulegol, eucalyptol, geraniol, linalool en hydroxycitronella, pepermuntolie en groenemuntolie[16, 31]. De lijst met TRPM8-agonisten groeit dagelijks en in een recent overzicht worden meer dan 100 natuurlijke en synthetische TRPM8-agonisten besproken[32].

In dit rapport kunnen menthol- en andere natuurlijke of synthetische TRPM8-agonisten die kunnen worden gebruikt als additieven voor sigaretten en e-sigaretten samen worden beschouwd als TRPM8-agonisten. Het wetenschappelijke argument dat in dit rapport naar voren komt dat menthol en andere koelstoffen inhalatie van rook niet vergemakkelijken en/of nicotineopname door activatie van TRPM8-receptoren vergemakkelijken, kan toegepast worden op alle TRPM8-agonisten die gebruikt kunnen worden als toevoegingen aan sigaretten en e-sigaretten. Dit omvat de stoffen die in de door Nederland voorgestelde lijst van verboden additieven zijn opgenomen als additieven die inademing vergemakkelijken, en die in de lijst zijn opgenomen omdat zij TRPM8-agonisten zijn.

Werkingsmechanisme van koelstoffen

Koelstoffen creëren een koud gevoel door sensorische zenuwuiteinden te stimuleren die veranderingen in de temperatuur detecteren. Vroege ideeën over hoe sensorische zenuwen koeling konden detecteren, werden verstoord door de kennis dat koeling normaal gesproken de zenuwactiviteit vermindert, en het was moeilijk te begrijpen hoe koeling op de een of andere manier de zenuwactiviteit kan stimuleren[33]. Al in 1951 bij het melding van onderzoek naar menthol werd door Hensel en Zotterman voorgesteld dat er een enzym moet zijn dat gevoelig was voor kou en dit was de basis van koudedetectie in sensorische zenuwen[34]. Onderzoek naar de relatieve koelactiviteit van mentholisomeren door Ekkels (mijzelf) en Griffiths in 1988 wees verder naar een specifieke receptor op sensorische zenuwen die het koudegevoel mediëren "De veel grotere kracht van L-menthol in vergelijking met D-menthol, op de neusgewaarwording van de luchtstroom, ondersteunt een specifieke interactie op een farmacologische mentholreceptor"[6]. Pas in 2002[35] werd een specifieke verkoudheids- en mentholgevoelige receptor geïsoleerd uit sensibele zenuwcellen en werd aangetoond dat deze deel uitmaakte van de groep receptoren van de Transient Receptor Potential Melastatin (TRPM), later beschreven als TRPM8[36]. Er zijn minstens 28 Transient Receptor Potential Receptors (TRP) betrokken bij sensaties zoals hitte, pijn en irritatie en TRPM8 is slechts één lid van deze klasse sensorische receptoren[37]. Transient Receptor Ankyrin A1 (TRA1) detecteert chemische irritatie en pijn, en Transient Receptor Vanilloid 1 (TRPV1) veroorzaakt een brandend gevoel en pijn[37]. De

TRPA1-sensorische receptor wordt later besproken als bijdragend aan het gevoel van irritatie. De TRPA1 irriterende receptor kan ook worden gestimuleerd door intense kou om een gevoel van onaangename of pijnlijke kou te geven[38]. In tegenstelling tot de door TRPA1-receptoren gemedieerde onaangename koude wordt de TRPM8-receptor gestimuleerd door koele stimuli die als aangenaam kunnen worden ervaren[22]. TRPM8-receptoren kunnen ook worden geactiveerd door intens koude schadelijke stimuli[39].

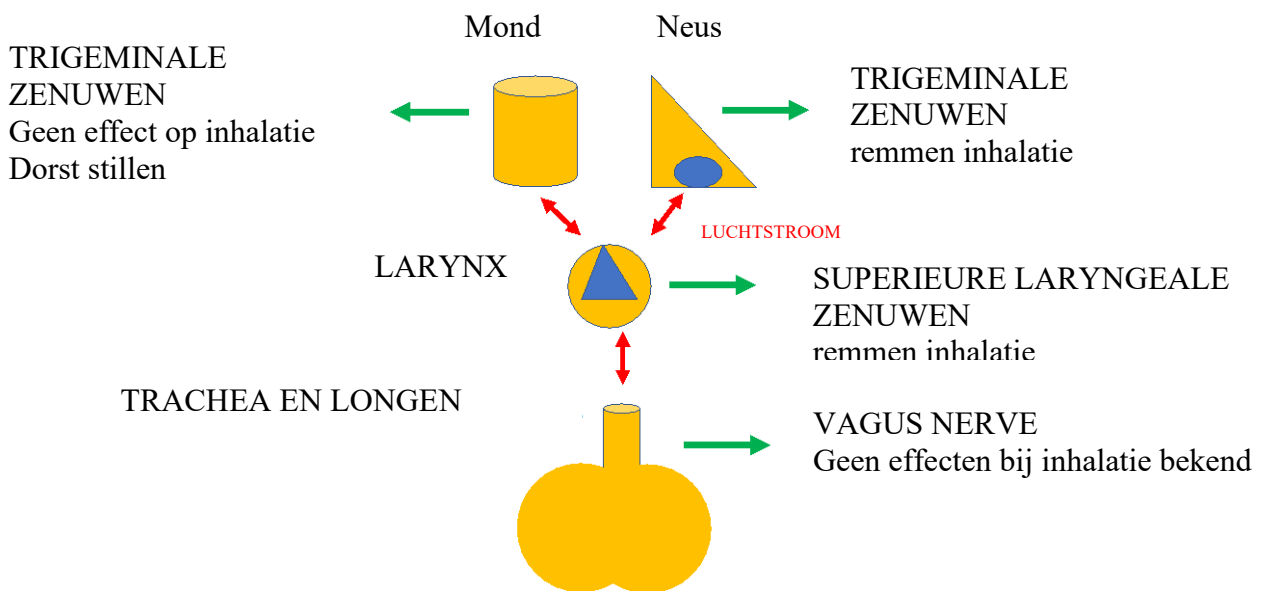
Het exacte mechanisme van koude-transductie door TRPM8-receptoren op gevoelszenuwen is nog onzeker, maar het is bekend dat menthol en koude prikkels een verandering veroorzaken in de TRPM8-receptor die kanalen opent voor calciumionen om de gevoelszenuw binnen te gaan en dit veroorzaakt een toename in de elektrische activiteit van de zenuw die signalen naar de hersenen stuurt die worden geïnterpreteerd als een koud gevoel[33].

TRPM8 wordt voornamelijk besproken als een receptor die het gevoel van koude via gevoelszenuwen medieert en de fysiologie en pathologie ervan is complex, maar wat betreft de effecten van TRPM8-stimulatie op inhalatie, zijn het de effecten van TRPM8-activering op gevoelszenuwen in de luchtwegen die een gevoel van koude geven dat relevant is voor dit rapport en die centraal staan in de JATC- en SCENIHR-verslagen over sigaretten die tabak bevatten en het WCGM-verslag over e-sigaretten.

Effecten van stimulatie van TRPM8-receptoren in de luchtwegen

Het rookpatroon varieert per proefpersonen, maar "De meeste rokers nemen sigarettenrook in twee verschillende stadia op. Een rookvolume wordt rechtstreeks door de sigaret in de orofarynx (het pufvolume) opgezogen en dit wordt vervolgens geïnhaleerd verdund met een groter volume ingeademde lucht (het inhalatievolume)"[40]. De rook kan via de mond of neus worden uitgeademd, en zelfs als deze niet door de neus wordt uitgeademd, is het waarschijnlijk dat er wat rook via de neus wordt ingeademd uit de omgeving van de roker. Als we roken door mensen in aanmerking nemen, komt de rook daarom in contact met de mond, het strottenhoofd en de longen en kan ook in contact komen met de neus. Daarom kunnen al deze gebieden worden beschouwd als onderdeel

van de luchtwegen die worden blootgesteld aan rook. Deze onderdelen van de luchtwegen, hun gevoelszenuwen en de effecten van TRPM8-stimulatie worden geïllustreerd in afb. 2.



Afb. 2 Effecten van het stimuleren van TRPM8-receptoren in de luchtwegen op inhalatie.

De belangrijkste effecten zijn via TRPM8-receptoren in de neus en het strottenhoofd die een remming van de inhalatie veroorzaken. Van TRPM8-receptoren in de mond en longen is niet bekend dat ze effecten hebben op inhalatie.

Nasale TRPM8 stimulatie

Het slijmvlies van de neus van de neusvestibule tot de nasofarynx wordt gevoed door trigeminale gevoelszenuwen die het gevoel van jeuk, pijn, aanraking en temperatuur waarnemen[41]. Zenuwcellen die TRPM8 tot expressie brengen, worden aangetroffen in de ganglion van de trigeminale zenuw in de hersenstam, en zij voeden de gevoelszenuwen die het koudegevoel in het gezicht en in de neus waarnemen[39, 41]. Het gevoel van ademhaling komt voornamelijk door stimulatie van TRPM8-receptoren, waardoor een koeler gevoel in de neus ontstaat, omdat lucht koeler dan lichaamstemperatuur via de neus wordt geïnhaleerd[18]. Afb.2 illustreert dat het effect van nasale TRPM8-stimulatie een remming van inhalatie is en ik heb de effecten van menthol uitgebreid bestudeerd en

gepubliceerd, inclusief een beschrijving van dit remmende effect op de aandrang om te ademen, zie Eccles (2000,2003) [18, 20].

Mijn uitgebreide onderzoek en publicaties en die van anderen, waaronder experimenten op mensen en dieren met een nasale prikkel van koude lucht of menthol, hebben aangetoond dat deze prikkels een remming van de ademhaling veroorzaken, en daarom kan redelijkerwijs worden geconcludeerd dat stimulatie van nasale TRPM8-receptoren via koude lucht of menthol de ademhaling en inhalatie remt. Nasale inhalatie van menthol kan ook reukreceptoren stimuleren en de typische muntachtige geur van menthol geven[16] maar wanneer zeer lage concentraties menthol worden gebruikt, kan alleen het koelende gevoel van menthol zichtbaar zijn[42].

Dus, voor zover sigarettenrook door de neus wordt uitgedemd of door de neus wordt ingeademd tijdens het roken (zoals hierboven beschreven), zouden de nasale effecten van menthol en koelstoffen tijdens het roken van sigaretten die dergelijke stoffen bevatten, het inademen remmen en niet vergemakkelijken. Aangezien nicotine wordt opgenomen tijdens het roken door inhalatie, kan elk effect van het remmen van inhalatie alleen op dezelfde manier de nicotineopname remmen en niet vergemakkelijken.

Orale TRPM8 stimulatie

De orale en farynxgebieden zijn voornamelijk betrokken bij het detecteren en verwerken van voedsel en vloeistoffen, en ze zijn het eerste gebied dat wordt blootgesteld aan geïnhaleerde rook. De mondholte en tong worden gevoed door takken van de nervus trigeminus die een koude gevoel opwekken via TRPM8-receptoren[43].

Mensen ademen voornamelijk door de neus, hoewel bij inspanning zoals hardlopen, en in geval van ernstige neusobstructie, kan de mondademhaling overheersen[44]. De mond of het mondgebied maakt geen deel uit van de bovenste luchtwegen wanneer men spreekt over de controle van de ademhaling en er is in de literatuur geen informatie gevonden over een rol van orale koudereceptoren bij de controle van de ademhaling[44]. De mond- en keelholtegebieden zijn echter betrokken bij een reeks reflexen, voornamelijk gemedieerd door aanraakreceptoren, zoals de kokhalsreflex die de luchtweg beschermt tegen inhalatie

van voedsel en vocht[45]. Orale koudereceptoren zijn ook voorgesteld om dorst te verzwakken[18, 22] en dit is bevestigd in onderzoeken bij mensen naar dorst[46]. Gebleken is dat de inname van een mentholpastille een gevoel van verbeterde neusluchtstroom veroorzaakt zonder enige verandering in de weerstand van de neusluchtwegen, omdat de mentoldamp van de pastille in de mond via de nasofarynx en de neusgaten in de neus terechtkomt en de koude-receptoren in de neus stimuleert.[11].

Laryngeale TRPM8 stimulatie

Het strottenhoofd wordt voornamelijk geïnnerveerd door de nervus larynx superior, een tak van de nervus vagus[47, 48]. Stimulatie van strottenhoofdreceptoren is het natuurlijke beginpunt van defensieve luchtwegreflexen, waaronder de hoestreflex, expiratiereflex, spasmodische panning en apneu met laryngospasme[49]. Het strottenhoofd bij de ingang van de longen wordt altijd blootgesteld aan ingeademde rook. Hoewel er verschillende soorten strottenhoofdreceptoren zijn gemeld, wordt aangenomen dat de irriterende strottenhoofdreceptoren de meest essentiële rol spelen bij het uitlokken van defensieve luchtwegreflexen[49]. De rol van de laryngeale reflexen als reactie op rookinhalatie wordt later besproken. Menthol heeft aangetoond laryngeale koudereceptoren te stimuleren bij honden [50]. Het is aangetoond dat laryngeale koudereceptoren de ademhaling van pasgeboren honden remmen en de onderzoekers concludeerden dat het onderdrukkende effect van de luchtstroom door de bovenste luchtwegen volledig te wijten was aan een afname van de larynxtemperatuur en werd gemedieerd door afferenten van de nervus laryngeus superior[51]. Deze laryngeale koudereceptoren kunnen worden verondersteld TRPM8-receptoren te zijn, aangezien deze zijn beschreven als aanwezig in de superieure larynx die het strottenhoofd van de rat innerveert[48]. Het depressieve effect van het stimuleren van koudereceptoren op het strottenhoofd is ook aangetoond in experimenten op verdoofde ratten waarbij koude lucht leidde tot een afname van de ademhalingsfrequentie en/of piekinspiratoire flow wanneer toegepast op het geïsoleerde strottenhoofd en dit effect werd opgeheven bij sectie van de nervus laryngeus superior[52].

Uit de bovenstaande informatie kan redelijkerwijs worden afgeleid dat menthol en andere TRPM8-agonisten, zoals de hierboven besproken koelmiddelen, de door de nervus larynx

superior gevoede TRPM8-receptoren in het strottenhoofd stimuleren om een reflexmatige inhalatieremming te veroorzaken. De laryngeale effecten van menthol en koelstoffen tijdens het roken van sigaretten die dergelijke stoffen bevatten, zouden dus de inademing kunnen remmen en niet vergemakkelijken. Aangezien nicotine wordt opgenomen tijdens het roken door inhalatie, zou elk effect van het remmen van inhalatie de nicotineopname remmen en niet vergemakkelijken.

Long TRPM8 stimulatie

De long wordt geïntervateerd door de nervus vagus die alle sensibele zenuwen van bloed voorziet [53]. De longen spelen weinig of geen rol bij het gevoel van luchtstroom wat betreft een koel gevoel van luchtstroom, omdat de lucht al is verwarmd tot lichaamstemperatuur tegen de tijd dat het in de longen aankomt, en het is het uitrekken van de longen en de borstwand dat betrokken is bij een gevoel van ademhaling [54] en niet zozeer een gevoel van longafkoeling. Verder is er zeer weinig expressie van TRMP8-receptoren in volledig menselijk longweefsel, omdat deze receptoren zich voornamelijk bevinden op bronchiale epitheelcellen in plaats van op de nervus vagusuiteinden die de ademhalingsfunctie beïnvloeden [55]. In een onderzoek met muizenlongen werd geen bewijs gevonden van aanwezigheid van TRM8 in nervus sensorius in de longen en verder bewijs van afwezigheid van TRPM8-receptoren werd gevonden omdat menthol de activiteit in de sensibele longzenuwen niet heeft gestimuleerd [56].

De literatuur ondersteunt geen enkele rol voor TRPM8-receptoren in de long die van invloed zijn op inhalatie. Het bewijs duidt dus op menthol en koelstoffen die worden ingeademd tijdens het roken van sigaretten die dergelijke stoffen bevatten, vergemakkelijken de inhalatie niet. Op basis hiervan, en omdat nicotine wordt opgenomen tijdens het roken door inademing, geeft het ontbreken van TRPM8-effecten in de long die inhalatie vergemakkelijken ook aan dat er geen effect is op het vergemakkelijken van nicotineopname.

2 ONDERZOEK NAAR DE EFFECTEN VAN MENTHOL IN SIGARETTEN

Werkingsmechanisme van irriterende stoffen in sigarettenrook

Sigarettenrook heeft een complexe samenstelling die meer dan 7.000 chemische stoffen bevat, maar het zijn de irriterende effecten van rook die van belang zijn in dit rapport als irriterende stoffen werken op sensibele zenuwen om ademhalingsreflexen te veroorzaken, zoals veranderingen in de ademhaling, bronchoconstrictie en hoesten[57], hetgeen bekende, onmiddellijke effecten zijn van het roken van sigaretten.

Er zijn veel verschillende stoffen in rook die irriterende eigenschappen kunnen hebben, maar er is gemeld dat stoffen met de grootste kans op ademhalingsirritatie bij sigarettenrook acroleïne en acetaldehyde zijn [57, 58].

Irriterende stoffen in sigarettenrook zoals acroleïne en acetaldehyde worden beschouwd als een prikkelend gevoel door te werken op TRPA1-receptoren in gevoelszenuwen in de luchtwegen en andere organen zoals de ogen[59, 60]. De belangrijkste gevoelszenuwen die worden gestimuleerd door irriterende stoffen zoals acroleïne en acetaldehyde zijn de trigeminale gevoelszenuwen in de neus en gevoelszenuwen in het strottenhoofd, en stimulatie van deze gevoelszenuwen door activering van TRPA1-receptoren veroorzaakt een remming van de ademhaling[61, 62]. De remming van de ademhaling bij blootstelling aan irriterende dampen is een consistente reactie op irritatie en is ontwikkeld als een test bij muizen voor het bepalen van aanvaardbare niveaus van sensorische irriterende stoffen in de lucht voor het algemene publiek[61].

Effecten van sigarettenrook op inhalatie

Zoals hierboven besproken in verband met het roken van sigaretten door mensen kan de rook in contact komen met de mond, het strottenhoofd en de longen en ook met de neus, zodat al deze gebieden kunnen worden beschouwd als een deel van de aan rook blootgestelde luchtwegen. Onderzoeken met verdoofde muizen hebben aangetoond dat blootstelling van de longen aan prikkelende sigarettenrook geen invloed had op de ademhaling[63] en dit ondersteunt het concept dat de bovenste luchtwegen (neus en strottenhoofd) de belangrijkste oorzaak zijn van remming van

de ademhaling bij blootstelling aan prikkelende stoffen bij sigarettenrook[61-63]. Dit citaat van Inui et al. (2016)[63] vat hun resultaten samen die het belang van de bovenste luchtwegen aantonen als de belangrijkste bijdrager aan de respiratoire respons op irriterende stoffen "Om het relatieve belang van TRPA1 in de bovenste en onderste luchtwegen bij irritatie-geïnduceerde ademhalingsvertraging te onderzoeken, stimuleerden we afzonderlijk de neusholte en de trachea/longen met de TRPA1-agonisten, allylisothiocyanaat AITC en maten we de ademhaling. Nasale, maar niet tracheale, toepassing van AITC-damp induceerde een onmiddellijke en tentatieve vertraging van de ademhalingsfrequentie bij wilde (WT) muizen, maar niet bij TRPA1 Knock Out (KO) muizen. Olfactory bulbectomie (OB) had een minimaal effect op de respons bij WT-muizen. Blootstelling aan AITC-damp induceerde een activering van trigeminale neuronen bij WT- en OB-muizen, maar niet bij TRPA1 KO-muizen. Deze gegevens toonden voor het eerst duidelijk aan dat TRPA1 neus-, en mogelijk trigeminaal een essentiële rol speelt bij prikkelende bradypneu. Deelname van TRPA1 in de trachea/longen en reuk bulbos bij prikkelend geïnduceerde bradypneu leek minimaal. Concluderend is TRPA1 trigeminaal, maar niet vagaal of olfactorisch essentieel voor prikkelend geïnduceerde bradypnoe". Bradypneu betekent een vertraging van de ademhaling en dus een remming van de inhalatie.

Effecten van menthol en koelstoffen in sigaretten op inhalatie in dierproeven

Zoals hierboven beschreven, is het de mening van sommige regelgevende instanties dat menthol en gerelateerde koelstoffen inhalatie van sigarettenrook en/of nicotineopname door sigarettenrook vergemakkelijken. Dit impliceert dat sigarettenrook de luchtwegen irriteert en de ademhaling remt en dat koelstoffen op de een of andere manier het hierboven beschreven irriterende effect van sigarettenrook ondervangen en daardoor de inademing van rook en de opname van nicotine vergemakkelijken[25]. Uit de hierboven in dit verslag gepresenteerde onderzoeksliteratuur blijkt duidelijk dat koelstoffen door hun werking op TRPM8-receptoren een remming van inhalatie veroorzaken door effecten op de afferente zenuwen in de neus en het strottenhoofd, en geen effect op inhalatie door werking op TRPM8 in de longen als gevolg van de relatieve afwezigheid van TRPM8-receptoren in bronchiaal vaguszenuwweefsel. Dat uit onderzoek blijkt ook dat irriterende stoffen in sigarettenrook door hun werking op TRPA1-receptoren ook een remming van

inhalatie veroorzaken. Het is daarom inconsistent met wetenschappelijk bewijs om te betwisten dat de toevoeging van menthol of andere koelstoffen aan sigaretten zal leiden tot een verhoogde inhalatie van rook of nicotineopname.

Het belangrijkste gepubliceerde onderzoek dat door regelgevende instanties wordt aangehaald dat koelstoffen inhalatie van sigarettenrook of nicotineopname door sigarettenrook vergemakkelijken, wordt hieronder besproken. Eerst voor belangrijke onderzoeken bij dieren en daarna voor belangrijke onderzoeken bij mensen.

Dierproeven

Twee belangrijke dierproeven met blootstelling van muizen aan sigarettenrook en menthol[64, 65] worden door regelgevende instanties aangehaald ter ondersteuning van de mening dat koelstoffen inhalatie van sigarettenrook of nicotineopname door sigarettenrook mogelijk maken[25] en ze zullen kritisch worden beoordeeld.

Willis DN, Liu B, Ha MA, Jordt SE, Morris JB. Menthol verzwakt de reacties op ademhalingsirritatie door meerdere irriterende stoffen in sigarettenrook. *FASEB J.* 2011;25(12):4434-44.

Samenvatting

Menthol, het koelmiddel in pepermunt, wordt toegevoegd aan bijna alle in de handel verkrijgbare sigaretten. Menthol stimuleert olfactorische gewaarwordingen, en werkt samen met transiënte receptor potentiële melastatine 8 (TRPM8) ionenkanalen in koudegevoelige sensorische neuronen, en transiënte receptor potentiële ankyrine 1 (TRPA1), een irritatiegevoelig kanaal. Het is zeer omstreden of menthol in sigarettenrook farmacologische effecten heeft op het rookgedrag. Met behulp van plethysmografie onderzochten we de effecten van menthol op de reactie op de respiratoire sensorische irritatie bij muizen die werden uitgelokt door rookirritatiemiddelen (acroleïne, azijnzuur en cyclohexanon). Menthol, in een concentratie (16 ppm) lager dan bij rook van menthol sigaretten, vernietigde onmiddellijk de irritatierepons op acroleïne, een agonist van TRPA1, net als eucalyptol (460 ppm), een andere TRPM8-agonist. De effecten van menthol werden omgekeerd door een TRPM8-antagonist, AMTB. De effecten van menthol waren niet specifiek voor acroleïne, want menthol verminderde ook de reacties op irritatie op azijnzuur, en cyclohexanon, een

agonist van de capsaïcinerceptor, TRPV1. Menthol werd efficiënt geabsorbeerd in de luchtwegen en bereikte lokale concentraties die voldoende waren voor activering van sensorische TRP-kanalen. Deze experimenten tonen aan dat menthol en eucalyptol, door middel van activatie van TRPM8, fungeren als krachtige tegenstoffen tegen een breed spectrum van rookbestanddelen. Door onderdrukking van ademhalingsirritatie kan menthol de inademing van rook vergemakkelijken en nicotineverslaving en rookgerelateerde morbiditeiten bevorderen.

Ha MA, Smith GJ, Cichocki JA, Fan L, Liu YS, Caceres AI, et al. Menthol verzwakt de irritatie van de luchtwegen en verhoogt de hoeveelheid cotinine in het bloed bij muizen die blootgesteld zijn aan sigarettenrook. PLoS One. 2015;10(2):e0117128.

Samenvatting

Toevoeging van menthol aan sigaretten kan gepaard gaan met een verhoogde initiatie van roken. De mogelijke mechanismen die aan dit verband ten grondslag liggen, zijn niet bekend. Menthol, waarschijnlijk als gevolg van de effecten op koudgevoelige perifere sensorische neuronen, remt het gevoel van irritatie dat wordt uitgelokt door irriterende stoffen in de luchtwegen. Het blijft echter onduidelijk of menthol de irritatie van sigarettenrook en nicotineabsorptie moduleert tijdens de eerste blootstelling aan sigaretten, waardoor het beginnen met roken wordt vergemakkelijkt. Met behulp van plethysmografie in een C57Bl/6J-muismodel onderzochten we de effecten van L-menthol, het menthol-isomeer toegevoegd aan sigaretten, op de respiratoire sensorische irritatierespons op primaire rookirritatiemiddelen (acroleïne en cyclohexanon) en rook van Kentucky referentie 2R4 sigaretten. We onderzochten ook het effect van L-menthol op de bloedspiegels van de nicotinemetaboliet, cotinine, onmiddellijk na blootstelling aan sigarettenrook. L-menthol onderdrukte de irritatierespons op acroleïne met een schijnbare IC₅₀ van 4 ppm. Onderdrukking werd zelfs bij acroleïnespiegels waargenomen die ruim boven de waarden lagen die nodig zijn om een maximale respons te produceren. Sigarettenrook veroorzaakte bij blootstellingsniveaus van 10 mg/m³ of hoger een onmiddellijke en duidelijke reactie op sensorische irritatie bij muizen. Deze respons werd significant onderdrukt door L-menthol, zelfs bij rookconcentraties tot 300 mg/m³. Anti-irritatie door L-menthol werd opgeheven door behandeling met een selectieve remmer van Transient Receptor Potential Melastatin 8 (TRPM8), de neuronale koude/mentholreceptor. Inclusie

van menthol in de sigarettenrook resulteerde in een ongeveer 1,5-voudige toename van de cotininespiegels in plasma ten opzichte van de niveaus die werden waargenomen bij muizen die werden blootgesteld aan rook zonder toegevoegde menthol. Deze bevindingen documenteren dat L-menthol, via TRPM8, een sterke onderdrukker is van de reacties op ademhalingsirritatie, zelfs tijdens zeer schadelijke blootstelling aan sigarettenrook of irriterende stoffen, en cotinine in het bloed verhoogt. Daarom kan L-menthol, als additief voor sigaretten, het starten van roken en nicotineverslaving bevorderen.

Kritiek op dierproeven

De publicaties van Willis et al. (2011)[64] en Ha et al. (2015)[65] kunnen samen worden besproken omdat ze soortgelijke technieken voor muizen gebruikten. Willis et al. (2011) gebruikten een dubbele plethysmografie van Buxco (Sharon, CT, VS) om de ademhalingseffecten van irriterende stoffen te controleren, en dit betekent dat de muizen tijdens uitdagingen werden omringd door irriterende stoffen. Ha et al. (2015)[65] gebruikten ook een Buxco (Sharon, CT, VS) dubbele plethysmograaf om de ademhaling te controleren, maar deze werd aangesloten op een gerichte luchtstroom neus-only inhalatiekamer (CH Technologies, Westwood, NJ) voor blootstelling aan irriterende stoffen en dit betekent dat alleen de neus en het hoofd werden blootgesteld aan rook.

Naar mijn mening kunnen de resultaten van de twee onderzoeken op muizen op twee fundamentele manieren worden bekritiseerd en is het niet mogelijk om uit deze onderzoeken de effecten van menthol op inhalatie of nicotineopname bij het roken van mensen te voorspellen. Mijn eerste kritiek is dat de anatomie en fysiologie van de ademhalingsstelsel van de muis zoveel verschilt van de mens dat vergelijkingen tussen de twee wat inhalatie- en nicotineopname betreft niet geldig zijn. Mijn tweede kritiek is dat neusuitdaging met rook en irriterende stoffen bij muizen niet vergelijkbaar is met oraal roken bij mensen. Ik veronderstel niet dat het niet mogelijk is om basis fysiologie en farmacologie van dierproeven naar de mens te extrapoleren, aangezien ik de resultaten heb aangehaald van enkele dierproeven die koeling en mentholstimuli ondersteunen die inademing tegengaan. Ik geloof echter dat het blootstellen van muizen aan een atmosfeer

van rook niet vergelijkbaar is met roken bij mensen, en ik zet mijn kritiek op dit model hieronder uiteen. Bij het bestuderen van de effecten van roken is het beste model om te bestuderen de menselijke roker.

Voor de hand liggende uitspraken - muizen zijn zoogdieren en dus mensen, beide hebben ademhalingsystemen, maar er zijn fundamentele verschillen in de structuur en functie van de ademhalingsystemen. Muizen zijn macrosmatische dieren, wat betekent dat ze een relatief grote en complexe neus hebben met veel neusturbinaten en een groot reukgebied[66] - het zijn dieren met een zeer goed ontwikkeld reukvermogen. Mensen zijn microsmatische dieren met een kleine, eenvoudige neus met een paar turbinaten en een klein reukoppervlak[66] - het zijn dieren met een relatief slecht reukvermogen.

Vergelijkende anatomie en fysiologie van muizen en menselijke neus die relevant zijn voor rookexperimenten

De anatomie en fysiologie van het ademhalingsstelsel van de muis verschilt aanzienlijk van die van de mens zoals beschreven door Irvin en Bates (2003), die stellen dat "de kleine omvang van de muis aanzienlijke uitdagingen biedt voor de beoordeling van de longfunctie"[67]. Tabel 1 vergelijkt de ademhalingsparameters bij de muis en bij mensen. Het volume van de muislong is 1 ml vergeleken met 6000 ml bij de mens - een 6000-voudig verschil in grootte. De ademhalingsfrequentie van de muis ligt tussen 250-350 ademhalingen per minuut in vergelijking met 12 ademhalingen per minuut bij de mens - een 25-voudig verschil. Wat de anatomie betreft "Eén blik door de microscoop op een sectie van een muizenlong toont aan dat de muizenlong qua structuur aanzienlijk verschilt van de menselijke long"[67]. Net als de mens zijn er 5 kwabben in de rechtermuislong, maar in tegenstelling tot de mens heeft de muis slechts één kwab in de linkerlong[67]." Andere belangrijke kenmerken van de muizenlong zijn de dunheid van het respiratoire epitheel en het relatief grote luchtweglumen. Dit grote luchtwegkaliber zou de stromingsweerstand verminderen die anders het gevolg zou zijn van de snelle ademhalingsfrequentie (250-350 ademhalingen per minuut)"[67].

Ten opzichte van de grootte (lichaamsgewicht 0,03 kg heeft de muis een groot oppervlak in de neusholte (2,89 cm³) wat een verhouding van 96,3 geeft (gegevens uit tabel 1). Terwijl de

mens met een lichaamsgewicht van 70 kg een neusoppervlak van 160 cm³ heeft, wat een verhouding van 2,3 geeft. Het oppervlak van de muizenneus ten opzichte van de lichaamsgrootte is ongeveer 42 keer groter dan die van de mens, wat aantoont wat een neusdier de muis vergeleken met mensen is. Als men dezelfde berekeningen uitvoert voor de verhouding van het reukvolume tot het lichaamsgewicht, is het reukvolume van de muis ten opzichte van het lichaamsgewicht ongeveer 26 keer groter dan dat van de mens.

Men zou kunnen aanvoeren dat de verschillen in grootte en ventilatiesnelheid van de longen niet significant zijn bij het vergelijken van de effecten van rookinhalatie, maar de relatieve verschillen in de oppervlakte van de muizenneus in vergelijking met de mens en het zeer grote reukorgaan betekenen dat de muizenneus waarschijnlijk veel gevoeliger is voor de effecten van rook en menthol dan de menselijke neus. Dit is vooral belangrijk wanneer muizen rook door de neus inademen, omdat muizen verplichte neusademhalers zijn [66] en de muizenexperimenten de menselijke roker die rook inademt via de mond niet nabootsen.

Parameter	Muizen	Menselijk
Lichaamsgewicht (kg)	0,03	70
Volume van de neusholte cm ³	0,03	25
Oppervlakte van de neusholte cm ²	2,89	160
Olfactorisch epitheel cm ³	1,7	12,5
Ademhalingsfrequentie ademhalingen per minuut	250-350	12
Longvolume cm ³	1	6000

Tabel 1. Vergelijking van ademhalingsystemen van muizen en mensen. Gegevens afkomstig van [66, 67].

Nasale uitdaging met rook en irriterende stoffen bij muizen is niet vergelijkbaar met oraal roken bij mensen

Muizen zijn verplichte neusademhalers en in alle experimenten op muizen zoals die uitgevoerd door Willis et al. (2011)[64] en Ha et al. (2015)[65] ademen de muizen rook of irriterende stoffen door de neus, en dit bootsen menselijke rokers die rook via de mond inademen niet na. Inademing via de neus stimuleert de sensorische receptoren van de nasale trigeminale zenuw die niet worden gestimuleerd als de inhalatie via de mond gebeurt. Willis et al. (2011)[64] interpreteren en bespreken de nasale impact van rook tijdens hun experiment door te erkennen dat "Het mechanisme waarmee TRPM8-activering in trigeminale zenuwuiteinden leidt tot remming van respiratoire irritatiereacties onbekend is". Willis et al. (2011)[64] noemen alleen nasale trigeminuszenuwuiteinden als verantwoordelijk voor de effecten van menthol en deze zenuwuiteinden zijn beperkt tot de neus. Zij stellen ook: "Chemosensorische reacties op verdampte irriterende stoffen werden bij muizen onderzocht door de omvang van de respiratoire sensorische irritatiereacties te meten. Deze respons wordt direct gemedieerd door trigeminale zenuwstimulatie en wordt gekenmerkt door een langdurige pauze (remmen genoemd)". Zij stellen ook: "Activatie van de nervus trigeminus veroorzaakt de sensorische irritatiereactie, gekenmerkt door remmen bij het begin van elke uitademing".

Willis et al. (2011)[64], door duidelijk te erkennen dat de respiratoire reacties van de muizen worden veroorzaakt door een nasale trigeminale remreactie op geïnhaleerde irriterende stoffen, benadrukken dat dit muismodel, waarbij door de neus wordt ingeademd, niet vergelijkbaar is met roken bij mensen, dat via de mond optreedt. Willis et al. (2011)[64] erkennen deze moeilijkheden gedeeltelijk door te zeggen "Directe vergelijking van de huidige muizengegevens met de rokende mens kan moeilijk zijn vanwege verschillen in blootstellingsprotocollen (intermitterende blootstelling tijdens het roken, continu voor het huidige muizenonderzoek) en het gebruik van blootstellingen aan enkelvoudige irriterende stoffen".

Ha et al. (2015)[65] bespreken nasale trigeminale stimulatie als oorzaak van veranderingen in de inhalatie "*Nasale chemosensorische zenuwstimulatie resulteert in de sensorische irriterende respons, gekenmerkt door een langdurig remmen (langzame of stoppende flow)*

bij het begin van elke expiratie". De auteurs erkennen echter dat er verschillen zijn tussen muizen en mensen "Mensen en muizen verschillen in hun anatomie van de luchtwegen en hebben verschillende afweermechanismen ontwikkeld om zich te beschermen tegen schade door irriterende stoffen. Muizen zijn obligate neusademhalers en rokende irriterende stoffen interageren eerst met trigeminale zenuwuiteinden in de neus gevolgd door interacties met nervus vagus in de onderste luchtwegen". De auteurs gaan verder met het vermelden van "Afhankelijk van de inhalatieroute, irriterende stoffen activeren ademhalingsdefensieve reflexen via trigeminale (niezen) of vagale neuronen (hoest) of beide systemen. De beginnende menselijke roker ademt rook in via de mond, waardoor hoestopwekkende vagale neuronen worden geactiveerd die het strottenhoofd inerveren, en ook trigeminale neuronen die de mond- en neusgangen inerveren, blootgesteld tijdens het uitademen of retronasale passage van rook. Hoewel deze verschillen tussen fysiologische soorten duidelijk zijn, zijn de mechanismen van chemische detectie en de effecten van menthol sterk vergelijkbaar, wat suggereert dat gegevens die van muizen worden verzameld een goede afspiegeling zijn van de menselijke fysiologie". Ha et al. (2015)[65] erkennen daarom dat er verschillen zijn tussen hun muizenmodel en menselijke rokers, maar ze richten zich op de veronderstelde gelijkheid in de farmacologie van menthol bij muizen en mensen om te concluderen dat hun gegevens die van muizen zijn verzameld, menselijke fysiologie nauwkeurig weergeven. Ik ben het niet eens met deze conclusie omdat de significante verschillen in de anatomie van de luchtwegen en de fysiologie tussen muizen en mensen waarschijnlijk de interpretatie van hun gegevens bemoeilijken wanneer ze proberen de menselijke fysiologie te voorspellen.

Ha et al. (2015)[65] gebruikten muizen om de opname van nicotine te bestuderen door de bloedspiegels van de nicotinemetaboliet, cotinine, te meten, onmiddellijk na blootstelling aan sigarettenrook. De auteurs vonden geen enkel bewijs dat menthol de minuutventilatie verhoogde, wat aangeeft dat menthol de geïnhaleerde last van nicotine niet verhoogde. Er was geen significant effect van menthol op de ademhalingsfrequentie. De auteurs melden dat de toevoeging van menthol aan de geïnhaleerde rook de bloedspiegels van de nicotinemetaboliet cotinine verhoogde, maar zij stellen dat *"de mechanismen waarmee menthol de spiegels van cotinine in ons bloed verhoogde in onze experimenten niet bekend zijn. Het effect van L-menthol is niet te wijten aan veranderingen in de geïnspireerde*

nicotinelast (zie hierboven). Het is niet waarschijnlijk dat L-menthol de omzetting van nicotine naar cotinine direct versterkte (bijv. door het induceren van de verantwoordelijke enzymen) vanwege het korte tijdsverloop van het experiment. Dit effect is dus hoogstwaarschijnlijk te wijten aan een versterkte systemische toediening van nicotine met daaropvolgende omzetting naar cotinine."

De diermodellen kunnen niet worden vergeleken met roken van mensen omdat de inname van rook bij mensen vrijwillig is *"De meeste rokers nemen sigarettenrook in twee verschillende stadia op. Een rookvolume wordt rechtstreeks door de sigaret in de orofarynx (het pufvolume) opgezogen en dit wordt vervolgens geïnhaald verdund met een groter volume ingeademde lucht (het inhalatievolume)"*[40]. Vrijwillige bewuste controle van inademing van rook is anders dan de automatische en onbewuste inademingen van normale ademhaling. Normale ademhaling is een *"grotendeels onvrijwillige handeling waarvan we ons niet bewust zijn"* en het ritme van de inhalatie wordt gecontroleerd vanuit de ademhalingsgebieden van de hersenstam[68]. Vrijwillige inhalatie wordt geregeld vanuit de hersenschors en supra-hersenstamstructuren *"BIJ MENSEN, is de ademhaling een unieke motorische handeling, in zoverre het reflexmatig kan worden gecontroleerd, met output naar de ademhalingspijpen die in de ademhalingscentra van de hersenstam ontstaan, en gedragsmatig, met output die in supra-hersenstamstructuren ontstaat. Reflexmotorische output vereist geen bewuste input en kan duidelijk worden waargenomen tijdens slaap of anesthesie, wanneer omgevingsstimuli en gedragsfactoren worden geminimaliseerd. Daarentegen kan de ademhaling gedragsmatig worden gemoduleerd, bijvoorbeeld tijdens spraak en emotionele gebeurtenissen. Volitionele regulatie van de ademhaling is een ander aspect van gedragsbeheersing, duidelijk bij opzettelijk diep adem halen of bij inhouden van de adem"*[69]. Bij de dierproeven zouden de muizen waarschijnlijk ademen met een automatisch en onbewust, door hersenstam gecontroleerd ritme van vijf inhalaties per seconde en dit zou worden verstoord door een trigeminaal remeffect op inhalaties door rookpresentatie. Dit diermodel is volledig anders dan de vrijwillige inhalatie van rook wanneer mensen met een bewuste inspanning rook inhaleren, gemedieerd door hogere centra in de hersenschors.

Bij het gebruik van muizen als model voor mensen om de effecten van menthol op inhalatie van irriterende stoffen die de irriterende receptor TRPA1 activeren te bestuderen, is er een aanname dat de TRPA1-receptor op dezelfde manier reageert op menthol bij zowel muizen als mensen. Er is echter goed bewijs dat de TRPA1-receptor bij muizen en mensen anders reageert op menthol[70]. Bij mensen activeert menthol alleen TRPA1-receptoren om irritatie te veroorzaken, terwijl bij muizen menthol in lage concentraties TRPA1 activeert, maar bij hoge concentraties blokkeert menthol de TRPA1-receptor[70]. Dit verschil tussen muizen en mensen met betrekking tot de effecten van menthol op irritatie veroorzaakt door TRPA1-activering betekent dat het experimentele werk op muizen met betrekking tot de effecten van menthol op geïnhaleerde irriterende stoffen niet kan worden overgedragen naar effecten op mensen.

De mening van regelgevende instanties dat menthol en andere koelstoffen de opname van inhalatie of nicotine vergemakkelijken, is gebaseerd op wetenschappelijke rapporten die de twee hierboven besproken dierproeven als basis voor hun mening gebruiken [25, 27]. Zoals hierboven besproken, zijn de diermodellen met nasale toediening van rook niet vergelijkbaar met mensen die vrijwillig roken via de mond. De verschillen tussen muizen en mensen wat betreft de effecten van menthol op TRPA1-receptoren betekent ook dat het werken bij muizen niet op mensen kan worden overgedragen. De proeven bij muizen ondersteunen niet de stelling dat menthol of andere koelstoffen in sigaretten inhalatie- en/of nicotineopname vergemakkelijken.

Effecten van menthol en koelstoffen in sigaretten op inhalatie bij mensen

Hoewel de meeste referenties in het JATC-rapport met betrekking tot de effecten van menthol op TRPM8-receptoren laboratoriumonderzoeken van muizen zijn, zijn onderzoeken bij mensen belangrijker dan onderzoeken bij dieren om te bepalen of er voldoende bewijs is om te concluderen dat menthol en andere koelstoffen de opname van inhalatie of nicotine vergemakkelijken.

Er is een zeer grote hoeveelheid gepubliceerde literatuur over de rol van menthol in sigaretten. Er zijn veel gepubliceerde, intercollegiaal getoetste klinische en

epidemiologische onderzoeken van rokers van sigaretten met menthol als een karakteriserende smaakstof (hierna "mentholsigaretten" genoemd), waarvan sommige zijn geschreven door wetenschappers van de sigarettenindustrie en anderen door academici en onderzoekers op het gebied van volksgezondheid zonder steun van de industrie. Er moet worden opgemerkt dat sigaretten met een mentholkarakteriserende smaakstof (mentholsigaretten) het soort sigaretten zijn met veruit de hoogste hoeveelheden toegevoegde menthol en dat alle vermeende effecten van menthol bij het faciliteren van inhalatie of nicotineopname het gemakkelijkst te identificeren moeten zijn aan de hand van onderzoeken onder rokers van mentholsigaretten. Uit de beoordeling van dergelijke onderzoeken blijkt duidelijk dat het bewijsgewicht een wetenschappelijke conclusie vereist dat menthol als een sigaretadditief de inhalatie of nicotineopname niet vergemakkelijkt.

Met betrekking tot de vraag of menthol inhalatie faciliteert, hebben studies bij menselijke rokers doorgaans geconcludeerd dat er geen significante verschillen zijn in het aantal pufjes dat gebruikers nemen, zoals tussen rokers van menthol of niet-mentholsigaretten (Caskey, et al. (1993)[71]; Miller, et al. (1994)[71]; Ahijevych, et al. (1996)[72]; Pickworth, et al. (2002)[73]. Verder tonen andere onderzoeken aan dat mentholsigaretten meestal worden gerookt op een manier die leidt tot een significant verminderd aantal pufjes en volume vergeleken met niet-mentholsigaretten Jarvik, et al. (1994)[74]; McCarthy, et al. (1995)[75]. De resultaten van deze laatstgenoemde onderzoeken komen overeen met het remmende effect van menthol op inhalatie zoals hierboven beschreven.

In in- en uitademingsonderzoeken zijn ook menthol- en niet-mentholsigaretten zoals St Charles, et al. (2009)[76]. Het roken van mentholsigaretten was niet geïndiceerd om in dit onderzoek te leiden tot een toename van het inhalatievolume in vergelijking met het roken van niet-mentholsigaretten.

In het rapport uit 2011 van de Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC) van de FDA over mentholsigaretten en volksgezondheid[77] is in hoofdstuk 7 van het rapport een beoordeling opgenomen van de gevolgen van menthol op de opname van inhalatie en nicotine. Het 2011 TPSAC rapport concludeert op basis van het beoordeelde bewijs dat (bij p210 van het rapport):

"Het bewijs is onvoldoende om te concluderen dat het waarschijnlijker is dan niet dat menthol sigarettenrokers meer rook inademen dan niet-menthol sigarettenrokers. Vanwege methodologische problemen bij het bestuderen van rooktopografie is de generaliseerbaarheid van deze bevindingen voor het roken van mentholsigaretten in het dagelijks leven twijfelachtig.

Het bewijs is onvoldoende om te concluderen dat het waarschijnlijker is dan niet dat menthol sigarettenrokers worden blootgesteld aan hogere niveaus van nicotine en andere tabaksrooktoxinen, ten minste bij reguliere dagelijkse rokers van meer dan 5 of 10 sigaretten per dag. Er zijn onvoldoende gegevens om te weten of mentholsigaretten leiden tot een grotere rookinname en meer blootstelling aan tabaksrooktoxinen bij rokers van relatief weinig sigaretten per dag."

Het rapport uit 2013 van de Amerikaanse FDA, Voorlopige wetenschappelijke evaluatie van de mogelijke effecten op de volksgezondheid van menthol versus niet-mentholsigaretten [78] toonde ook aan dat mentholatie geen verschil maakte in de niveaus van laboratoriumbiomarkers van blootstelling van consumenten aan nicotine en andere belangrijke tabaksbestanddelen. Met name de FDA concludeerde dat (op pp42-43 van het rapport):

"Gezien alle beschikbare onderzoeken, maar met meer nadruk op de bevindingen van de grote, goed gecontroleerde onderzoeken, ondersteunt het bewijs de conclusie dat menthol in sigaretten waarschijnlijk niet geassocieerd wordt met verhoogde of verlaagde niveaus van biomarkers van blootstelling."

Deze conclusies komen overeen met mijn beoordeling van het bewijs en de mening dat menthol en andere koelstoffen inhalatie van sigarettenrook of nicotineopname door sigarettenrook niet vergemakkelijken.

Zoals hierboven vermeld, is de impact van menthol en koelstoffen op het faciliteren van inhalatie ook in overweging genomen in het JATC-rapport [25] en het SCENIHR-rapport [27]. Ik heb deze verslagen ook bestudeerd om na te gaan in hoeverre de conclusies ervan worden ondersteund.

Het JATC-rapport

Ten eerste merk ik op dat het JATC-rapport een recensie aanhaalt die ik in 1994 heb geschreven (Eccles, R., Menthol en gerelateerde koelstoffen. J Pharm Pharmacol, 1994. 46(8): pag. 618-30) [16] als gedeeltelijke ondersteuning voor de bewering dat: *"Menthol wordt gebruikt als een antitussieve stof in de farmacologie . . . en bleek sterke irritatie te onderdrukken geïnduceerd door protussieve stoffen bij muizen, afhankelijk van TRPM8-activatie."* Eigenlijk kwam mijn onderzoek niet tot de conclusie dat het gerapporteerde antitussieve effect van menthol het gevolg was van menthol's onderdrukking van de neiging van respiratoire irriterende stoffen om hoesten te veroorzaken. Ik heb anders geconcludeerd: *"Ondanks het zeer wijdverspreide gebruik van mentholproducten als antitussiva is er zeer weinig literatuur beschikbaar in het publieke domein ter ondersteuning van antitussieve werkzaamheid."* Ik heb verder opgemerkt dat: *"Inhalatie van menthol blijkt de ademhaling te remmen via stimulatie van de bovenste luchtwegreceptoren"* [16]. Ik heb in 1994 (en zoals hierboven beschreven in dit rapport) geconcludeerd dat er weinig wetenschappelijke ondersteuning is voor een antitussief effect van menthol en dat het ademhalingsactiviteit remt (in plaats van faciliteert). Mijn onderzoeksresultaten in 1994 en nu de opvatting ondersteunen dat menthol de inademing remt en niet vergemakkelijkt. De andere referentie die in het JATC-rapport wordt genoemd voor de hierboven vermelde bewering dat menthol een antitussief effect uitoefent (Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, et al. Antitussiva - verleden, heden en toekomst. Pharmacol Rev. 2014;66(2):468-512)[80] bevat alleen verwijzingen naar dierproeven die niet rechtstreeks van toepassing zijn op mensen (zoals de Willis-studie die hierboven is geanalyseerd) en verdere opmerkingen: "Voor zo'n veelgebruikt product is het misschien verrassend dat er geen gepubliceerde klinische onderzoeken zijn over het effect van menthol of van de vele producten die het bevatten bij patiënten met acute of chronische hoest". Daarom citeert het JATC-rapport geen onderzoeken die de bewering ondersteunen dat menthol de hoestreflex bij mensen onderdrukt als gevolg van inhalatie van sigarettenrook. Uit de uitgebreide klinische en epidemiologische evidentie omtrent effecten van hierboven genoemde mentholsigaretten blijkt dat menthol geen antitussieve eigenschappen heeft die de hoest van sigarettenrokers onderdrukken of inhalatie van sigarettenrook vergemakkelijken.

In het JATC-rapport staat ter ondersteuning van effecten op inhalatie die

"Hoewel het industrierapport verwijst naar de farmacologische eigenschappen van menthol, worden sommige sleutelpublicaties niet adequaat besproken zoals bijvoorbeeld Willis et al.; McKemy et al.; Yerger et al.; Ha et al. en andere die verwijzen naar de intrinsieke eigenschap ervan om de inademing te bevorderen".

De twee dierproeven aangehaald door JATC, Willis et al.(2011)[64] en Ha et al.(2015)[65] zijn hierboven al besproken en betreffen geen menselijk onderzoek. Het artikel van Mckemy et al.(2002)[35] is een algemene beoordeling van TRP-kanalen en nergens in de beoordeling wordt gesproken over inademing of roken. Het artikel van Yerger et al.[81]is een overzicht van documenten van de tabaksindustrie en in dit verslag staat: *"Het moeilijk is om resultaten van gepubliceerde studies uit de open literatuur te vergelijken met bevindingen uit interne studies van de tabaksindustrie, omdat de tabaksfabrikanten verschillen in topografieparameters tussen mentholproducten onderzochten, waarbij de niveaus van menthol en nicotine varieerden. In de open literatuur is aangetoond dat menthol de inhalatiediepte van een roker verhoogt".* Yerger et al. [81]vermeldt de volgende referenties ter ondersteuning van effecten van menthol en koelstoffen op inhalatie; Ahijevych en Garrett (2004)[82], Ferris and Connolly (2004)[83], Garten en Falkner(2004)[84], Wagenknecht et al. (1990)[85].

Ahijevych en Garrett [82] (2004) is een algemene beoordeling van de effecten van roken op het rookgedrag en in deze beoordeling worden de effecten van menthol op de ademhaling, neusweerstand en neussensaties besproken, maar er zijn geen specifieke aanwijzingen voor een effect van menthol op de inhalatie van sigarettenrook.

Ferris and Connolly (2004)[83] is een overzicht van documenten van de tabaksindustrie over de functie en effecten van menthol in sigaretten. Het overzicht heeft een gedeelte over de ademhalingseffecten van menthol en vermeldt hoe menthol het gevoel van ademhaling verandert en het gevoel van nasale luchtstroom verhoogt en hoe menthol de ademhalingsfrequentie remt, maar de beoordeling geeft geen specifiek bewijs voor een effect van menthol op de inhalatie van sigarettenrook.

Garten en Falkner (2004)[84] geven een overzicht van de respiratoire effecten van menthol en concluderen dat *'de door de mentholroker ervaren "koele sensatie" kan leiden tot een reflexmatig-depressief effect op de ademhalingsactiviteit'*. De auteurs speculeren dat de

effecten van menthol op het inhouden van adem bij rokers de duur van blootstelling aan sigarettenrook kunnen verhogen, maar ze leveren geen bewijs dat menthol in sigaretten inademing van rook vergemakkelijkt of de adempauzetijd bij menselijke rokers verhoogt. De auteurs bedanken mij voor het geven van deskundig advies over menthol, *"We willen professor Ronald Eccles, directeur van het Common Cold Center, Cardiff School of Biosciences bedanken voor het feit dat we daar waren toen een deskundig oordeel nodig was"*, en citeren vijf van mijn onderzoeksartikelen ter ondersteuning van de rol van menthol als depressor van respiratoire activiteit. Ik ben het echter niet eens met hun conclusies dat menthol in sigaretten de ademhaling onderdrukt om een verhoging van de adempauze te veroorzaken en daardoor de blootstelling aan sigarettenrook verhoogt. De vrijwillige inhoudtijden bij rokers zijn een paar seconden[86], terwijl de inhoudtijden bestudeerd in fysiologische experimenten op menthol of inademing van koude lucht tot een onvrijwillig breekpunt zijn, dat meestal meer dan een minuut duurt, en in mijn eigen experimenten met een gemiddelde inhoudtijd van 100 seconden[14]. Het is niet wetenschappelijk verantwoord om de effecten van menthol op ademhalingen met een onwillekeurig breekpunt te extrapoleren naar de hypothetische effecten van menthol op vrijwillige ademhalingen als onderdeel van het roken. Ik heb geen onderzoek gevonden in de literatuur waaruit blijkt dat menthol de inhoudtijd tijdens het roken bij mensen verhoogt.

Wagenknecht et al. (1990)[85] onderzochten raciale verschillen in cotinineconcentraties in serum onder rokers en *meldden "Blanke rokers, zouden verantwoording kunnen afleggen voor onderrapportage van inhalatiefrequentie vanwege het anesthetisch effect dat menthol heeft. Een dieper en frequenter inhalatiepatroon bij dergelijke rokers kan leiden tot een grotere blootstelling aan nicotine en dus hogere cotininespiegels. De cotininespiegels, aangepast aan de bekende covariabelen, waren echter significant hoger bij zwarte mensen die niet-mentholsigaretten rookten, evenals bij degenen die mentholsigaretten roken. Mentholatie lijkt het rasdifferentieel niet te verklaren"*. Dit onderzoek levert geen overtuigend bewijs dat menthol inademing van rook bij mensen vergemakkelijkt.

Het SCENIHR-rapport

Het SCENHIR-rapport is gebaseerd op de muizenstudies van Willis et al.(2011)[64] en Ha et al.(2015)[65] om bewijs te leveren dat menthol inhalatie vergemakkelijkt en vermeldt *"Een*

recent onderzoek bij muizen toonde aan dat menthol in lage concentratie de irritatie van de luchtwegen door acroleïne en cyclohexaan, die bij naïeve muizen rookirriterend zijn, sterk onderdrukte. Bovendien onderdrukte menthol irritatie door tabaksrook bij muizen. Menthol verhoogde cotininespiegels in het bloed, wat een biomarker is voor nicotineopname. Zo lijkt menthol de door rook veroorzaakte irritatie te onderdrukken, waardoor het gemakkelijker wordt om rook in te ademen en de dosis nicotine te verhogen. Vanwege de overeenkomsten in de farmacologie van menthol bij mensen, suggereren experimenten in diermodellen dat beginnende rokers waarschijnlijk de voorkeur geven aan mentholbevattende sigaretten omdat hun luchtwegen minder geïrriteerd zijn. Tegelijkertijd worden deze rokers blootgesteld aan hogere nicotinespiegels en worden ze sneller verslaafd en stoppen ze minder snel met roken (Ha et al., 2015)". De afhankelijkheid van deze twee onderzoeken bij muizen is al bekritiseerd in dit rapport vanwege de significante verschillen in ademhalingsfysiologie en farmacologie tussen muizen en mensen en omdat de muizen studies nasale inhalatie van rook en irriterende stoffen omvatten. De verwijzingen in het SCENIHR-verslag naar de beweerde rol van menthol bij het vergemakkelijken van inhalatie en opname van nicotine zijn gebaseerd op een reeks concluderende verklaringen op basis van deze verwijzingen.

De JATC[25] en SCENIHR[27] rapporten leveren geen overtuigend bewijs dat menthol en koelstoffen inhalatie van rook bij mensen vergemakkelijken. In de rapporten worden dierproeven vermeld over hoe menthol een gevoel van verbeterde nasale luchtstroom veroorzaakt[16], werkt als een antitussivum[16, 87] en ook hoe menthol lokale anesthesie-effecten kan hebben bij hoge concentraties[16] enz., maar ze geven geen details van onderzoeken bij mensen die aantonen dat menthol in sigarettenrook inhalatie van rook vergemakkelijkt.

Analgetische effecten van menthol bij sigarettenrook

Bij het overwegen van de farmacologie van menthol bij mensen is het noodzakelijk om de dosis of concentratie van menthol te kennen die wordt onderzocht, omdat menthol een gevoel van koelheid, een gevoel van irritatie kan veroorzaken, en het kan ook fungeren als een tegen-irritatiemiddel en lokale pijnstillers, afhankelijk van de concentratie menthol die wordt toegepast. In mijn overzicht van menthol[16] uit 1994 maakte ik dit punt duidelijk

"Het koele gevoel veroorzaakt door het aanbrengen van menthol op de huid of mucosale oppervlakken is duidelijk wanneer lage of drempelconcentraties van menthol worden gebruikt en is gerelateerd aan stimulatie van koudereceptoren, maar menthol heeft zowel irriterende als lokale anesthesische werking bij gebruik in hogere concentraties."

Mijn mening wordt ondersteund door Lawrence et al. (2011)[88] die stellen dat *"De wisselende effecten van menthol—koeling en verwarming, irriterend en analgetisch, depressieve beademing en gemak van inhalatie—afhankelijk zijn van concentratie en formulering, de duur van blootstelling en temporale factoren"*.

Geïnhaleerde rook raakt eerst de mondholte en de meeste rokers houden een pufje rook in de mond gedurende een paar seconden voordat de rook in de longen wordt ingeademd. Menthol is voorgesteld om de irriterende effecten van rook in de mond of keel te remmen, en dit wordt voorgesteld als een verklaring waarom mentholsigaretten sommige rokers aanspreken.

De lokale analgetische werking van menthol is onderzocht met topische toepassing van menthol in hoge concentraties op de huid of mondholte en deze experimenten zijn niet vergelijkbaar met de veel lagere concentraties menthol in een pufje sigarettenrook. Mentholgels die op de huid worden aangebracht voor de behandeling van pijn hebben vaak concentraties van menthol tot wel 10% [89] terwijl de concentratie van menthol in de rook van mentholsigaretten veel lager is en geen pijnstillende werking zal hebben bij deze lage niveaus zoals hieronder besproken. De mondholte is het eerste gebied dat door ingeademde rook wordt bereikt, en onderzoek naar de pijnstillende effecten van menthol in de mond is in de literatuur gebruikt om het idee te ondersteunen dat menthol de irriterende effecten van rook kan verminderen door een pijnstillende werking in de mond en keel.

Een belangrijk artikel over de lokale analgetische effecten van menthol in de mond werd gepubliceerd door Cliff en Green (1994) [90] en dit artikel is 104 keer geciteerd in de literatuur (Web of Science 04 mei 2023). In deze studie kregen de proefpersonen oplossingen van menthol (0,03% en 0,3%) te zien en werd hun gevraagd de intensiteit van afkoeling en irritatie te beoordelen. Bij de lage concentratie menthol (0,03%) was het dominante gevoel koel, terwijl bij de hogere concentratie menthol (0,3%) het dominante

gevoel irritatie was. Meerdere presentaties van de hogere concentratie menthol (tot 8 presentaties van 0,3% mentholoplossing gedurende 15 minuten, waarbij de oplossing gedurende 25 seconden in de mond werd gehouden op elke presentatie) werden geassocieerd met verminderde niveaus van irritatie, maar niet met een verminderd gevoel van koelheid. De auteurs concludeerden dat *"De ontdekking in het huidige onderzoek dat menthol prikkelingen kan verzwakken de eerste experimentele ondersteuning lijkt te bieden voor het algemeen aanvaarde idee dat menthol topische analgesie kan produceren"*. Het onderzoek levert wel enig bewijs van een analgetische werking van menthol in de mond, maar de resultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar wat er kan gebeuren bij het roken van gementholeerde sigaretten, omdat de concentratie menthol in de testoplossingen die door Cliff en Green worden gebruikt (1994)[90] veel hoger is dan in sigarettenrook zoals hieronder besproken.

Wat de effecten van menthol op de mondholte betreft, is de enige menthol die een irriterende of pijnstillende werking kan uitoefenen die welke is opgelost op het slijmvliesoppervlak van de mondholte en de keel. In de experimenten van Cliff en Green (1994)[90] werd de menthol opgelost in een waterige oplossing van 4% alcohol en 1% (w/v) polysorbaat 80 (Tween 80, Aldrich) en kwam de mentholoplossing in direct contact met het speeksel dat het mondslijmvlies bedekt. Menthol zou snel uit de oplossing in het speeksel diffunderen, en het is redelijk te veronderstellen dat gedurende de 25 seconden van contact met de testoplossing de gevoelszenuwen in het mondslijmvlies worden blootgesteld aan de concentratie menthol in de testoplossing (0,03% of 0,3% menthol). Het volume van 10 ml 0,3% menthol dat in de experimenten wordt gebruikt, zou 3 mg menthol bevatten, wat meer is dan de totale hoeveelheid menthol die in veel mentholsigaretten wordt aangetroffen.

Het berekenen van de concentratie van menthol in contact met het mondslijmvlies na een trekje van een mentholsigaret hangt af van verschillende factoren zoals de concentratie van menthol in de sigaret, de concentratie van menthol in de ingeademde rook, het volume van het rookpufje dat in de mond wordt opgenomen en de tijd dat het rookpufje in de mondholte wordt gehouden voordat het in de longen wordt geïnhaleerd. Ondanks dat menthol wordt gebruikt als een veelgebruikt additief in sigaretten, is er zeer weinig

informatie over de concentratie menthol die tijdens het roken in de mondholte wordt toegediend. Een onderzoek van Haggard en Greenberg (1941)[91] getiteld *"Concentratie menthol in de rook van mentholsigaretten (sic). Een onderzoek naar lokale en systemische effecten"* is een belangrijke referentie over de concentratie van menthol in sigarettenrook, maar wordt slechts vier keer geciteerd in de literatuur (Web of Science (09 mei 2023)) en dan nog alleen in de jaren 1950. Haggard en Greenberg (1941)[91] concluderen uit hun onderzoek dat *"De hoeveelheid menthol in mentholsigaretten op de Amerikaanse markt bleek te variëren tussen 1 en 2 mg per sigaret. De maximale concentratie menthol die op het oppervlak van de mond en keelholte inwerkt, komt overeen met een oplossing van 0,000082 procent"*. De mentholconcentratie in het speeksel werd gemeten onmiddellijk na het roken van een mentholsigaret. De 0,3% oplossing van menthol die Cliff en Green (1994)[90] in hun experimenten gebruikten en die enige pijnstillende activiteit vertoonde, is ongeveer 3500 keer hoger in concentratie dan de concentratie van menthol in speeksel bij het roken van mentholsigaretten zoals bepaald door Haggard en Greenberg(1941)[91]. Een meer recente studie over de concentratie van menthol in tabaksrook toont ook aan dat de concentratie van menthol in rook veel lager is dan de niveaus waarvan is vastgesteld dat ze pijnstilling veroorzaken. Meruva et al. (2013) [92] onderzochten het mentholgehalte in sigarettenrook met behulp van een rookmachine en ontdekten dat het hoogste mentholgehalte in een trekje van 35 ml in hun drie testsigaretten 0,081 mg/puff menthol was en dit betekent een mentholconcentratie in het trekje rook van 0,00023%. Jaccard et al. (2019) onderzochten de mentholoverdracht van sigaret naar rook van 33 sigaretten variërend in mentholgehalte van 1-22mg per sigaret en als men een maximale overdracht van 40% hanteert voor de 22mg mentholsigaret en een pufvolume van 35 ml met 10 pufjes per sigaret, dan zou de mentholconcentratie in een pufje van de 22 mg mentholsigaret een mentholconcentratie van 0,0025% hebben, en voor de sigaret met 1mg menthol zou de mentholconcentratie in het pufje 0,0001% zijn. De concentraties menthol die in bovenstaande studies in sigarettenrook zijn aangetroffen, zijn dus enkele duizenden keren lager dan de concentratie van 0,3% menthol die volgens Cliff en Green (1994)[90] een pijnstillende werking in de mond heeft wanneer deze in oplossing wordt toegepast. De mentholconcentratie in gemengde sigaretten zonder menthol als kenmerkende smaak zal zelfs lager zijn dan de concentraties menthol die in de hierboven vermelde onderzoeken worden gebruikt.

Ik ben van mening dat menthol in sigarettenrook een te lage concentratie in de mond en keel heeft om een lokale pijnstillende werking te veroorzaken, en daarom zal het (op deze vermeende basis) geen irriterend effect van tabaksrook door lokale pijnstilling verminderen en daarom de inhalatie van rook en/of nicotineopname niet vergemakkelijken.

Effecten van menthol en koelstoffen in sigaretten op nicotineopname

Vergemakkelijken menthol- en koelstoffen de nicotineopname?

Nee. Als menthol en koelstoffen de opname van nicotine mogelijk maakten, zou men een verhoogde nicotineconcentratie in het bloed van rokers die gementholeerde sigaretten roken voorspellen in vergelijking met een controlegroep die niet-gementholeerde sigaretten rookt.

In een onderzoek dat werd gefinancierd door het tabakscontroleprogramma van de staat Californië en de Amerikaanse openbare gezondheidsdienst, voerde Benowitz et al. 2004[93] een cross-overonderzoek uit bij 14 gezonde rokers, waarvan de ene helft Afro-Amerikanen en de andere helft blanken waren. De proefpersonen werden willekeurig toegewezen aan sigaretten met of zonder menthol gedurende 1 week, om vervolgens over te stappen naar het andere type sigaretten gedurende een andere week. De bloedspiegels van nicotine en koolmonoxide werden de hele dag door gemeten. De systemische inname van nicotine en koolmonoxide werd gemiddeld niet beïnvloed door mentholatie van sigaretten. Er was geen verschil in nicotineopname tussen de mentholsigarettenrokers (29,8 mg) versus de niet-mentholsigaretten (30,6 mg). Dit onderzoek van Benowitz et al. (2004) is een belangrijk onderzoek naar de effecten van menthol op nicotineopname en -metabolisme en wordt geciteerd door 175 publicaties (Web of Science bekeken op 9 mei 2023) en 15 van deze publicaties verwijzen naar nicotineopname[94-108], en belangrijke verwijzingen uit deze groep van 15 zullen hieronder worden besproken.

Werley MS, Coggins CRE, Lee PN. Mogelijke effecten op rokers van sigarettenmentholatie: Een beoordeling van het bewijs met betrekking tot belangrijke onderzoeksvragen. Regul Toxicol Pharmacol. 2007;47(2):189-203.

Dit beoordelingsartikel, gefinancierd door de Philip Morris Company, keek naar een groot aantal publicaties, waaronder vijf grote epidemiologische onderzoeken, en concludeerde dat menthol bij sigarettenrook geen duidelijk effect heeft op de nicotineabsorptie, de luchtwegdoorgankelijkheid en het initiëren van roken, afhankelijkheid of stoppen met roken.

Williams JM, Gandhi KK, Steinberg ML, Foulds J, Ziedonis DM, Benowitz NL. Hogere nicotine- en koolmonoxidespiegels bij mentholsigarettenrokers met en zonder schizofrenie. Nicotine Tob Res 2007;9(8):873-81.

In dit onderzoek werd onderzocht of roken van mentholsigaretten gepaard ging met verhoogde biochemische maatregelen voor rookinname. Verlopen koolmonoxide (CO) en serum nicotine en cotinine werden gemeten bij 89 rokers met schizofrenie en 53 controlerokers onmiddellijk na het roken van een middagsigaret. Serum nicotinespiegels (27 vs. 22 ng/ml, $p=0,0010$), cotininespiegels in serum (294 vs. 240 ng/ml, $p=0,041$) en uitgeademde CO (25 vs. 21 ppm, $p=0,029$) waren hoger bij rokers van menthol in vergelijking met niet-mentholsigaretten. De hogere uitgeademde CO in mentholrokers suggereert dat de hogere nicotinespiegels ten minste deels gerelateerd zijn aan verhoogde rookinname van mentholsigaretten, hoewel mentholgedieerde remming van het nicotinemetabolisme, en niet verhoogde opname, ook een factor kan zijn. Daarnaast bleek uit dit onderzoek dat het hebben van schizofrenie diende als een voorspellende factor onafhankelijk van het soort sigarettenrook dat resulteerde in een vergelijkbare kansratio (1,3) voor verhoogde nicotinespiegels.

Heck JD. Rokers van menthol en niet-mentholsigaretten vertonen vergelijkbare niveaus van biomarkers van blootstelling aan rook. Biomarkers van kankerepidemiol vóór 2009;18(2):622-9.

Dit onderzoek gefinancierd door Lorillard Tobacco Company verklaarde "honderd twaalf mannelijke en vrouwelijke rokers namen deel aan een parallelgroeponderzoek om te bepalen of het ad libitum roken van mentholsigaretten leidt tot verschillen in blootstellingsbiomarkers aan rookbestanddelen in bloed en urine in vergelijking met die niet-mentholsigaretten roken met een vergelijkbare machine-meting (Federal Trade Commission) die oplevert van 9 tot 10 mg "tar". De proefpersonen kregen sigaretten van hun geprefereerde menthol- of non-mentholtypes voorafgaand aan twee 24 uur durende

onderzoekintervallen met een tussenpoos van één week. Carboxyhemoglobinegehalten werden gemeten in bloedmonsters die halverwege de middag werden afgenomen na de twee 24-uurs urineverzamelingsperioden. Zes nicotinemetabolieten in urine (nicotine, cotinine, trans3'-hydroxycotinine en respectievelijke glucuroniden) werden bepaald als metingen van nicotine-inname, en urine 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) en glucuronide werden bepaald om de blootstelling aan tabakspecifiek nitrosamine 4-(N-butrosomethylamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanon te beoordelen.) De mediane bloedcarboxy-hemoglobinewaarden van de proefpersonen verschilden niet significant tussen de soorten sigaretten. Noch totale NNAL- noch nicotine-equivalenten in urine vertoonden statistisch significante verschillen tussen de menthol- en niet-mentholsigarettenrokers. De huidige bevindingen geven aan dat matig zware rokers van menthol en niet-menthol sigaretten van vergelijkbare machine-gegenereerde rookopbrengst in wezen identieke niveaus van biomarkers van blootstelling aan rookbestanddelen vertonen. Deze resultaten komen overeen met de substantiële meerderheid van de epidemiologische studies tot nu toe die suggereren dat de risico's van het roken van menthol en niet-menthol sigaretten vergelijkbaar zijn."

Muscat JE, Chen G, Knipe A, Stellman SD, Lazarus P, Richie JP. Effecten van menthol op blootstelling aan tabaksrook, nicotineafhankelijkheid en NNAL-glucuronidatie. Kanker Epidemiol Biomarkers Preventie 2009;18(1):35-41.

In dit onderzoek van academische onderzoekers, die onafhankelijk zijn van de fabrikanten van tabaksproducten, staat: "In een gemeenschappelijk cross-sectioneel onderzoek bij 525 zwarte en blanke vrijwilligers vergeleken wij de niveaus van cotinine in urine en plasma, plasma thiocynaat, urine 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) en de ontgifte vorm daarvan (NNAL-Gluc) tussen menthol- en niet-mentholrokers.t. In regressiemodellen die waren aangepast voor dagelijkse sigaretteninname werden geen significante verschillen waargenomen in de concentratie van deze biomarkers volgens mentholstatus in beide rassen. Gezamenlijk tonen deze resultaten aan dat menthol geen invloed heeft op biologische blootstelling aan tabaksrook."

Nelson PR, Chen P, Dixon M, Steichen T. Een onderzoek naar blootstelling op mondniveau aan sigarettenrook in de Verenigde Staten. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;61(3):S25-S38.

In deze door RJ Reynolds Tobacco Company uitgevoerde studie werd de blootstelling aan teer en nicotine in de mond gemeten bij 1330 rokers van 26 merkstijlen Amerikaanse sigaretten. Mentholsigaretten neigen naar lagere MLE dan niet-mentholsigaretten

Van de zes hierboven aangehaalde belangrijke referenties vermelden er vijf onderzoeken die aantonen dat menthol of verkoelende verbindingen de opname van nicotine uit geïnhaleerde tabaksrook bij mensen niet verhogen en één onderzoek van Williams et al.(2007) [96] bij schizofrene patiënten en controles meldde een hogere opname van nicotine bij het roken van sigaretten met menthol, waarbij werd opgemerkt dat dit resultaat kan worden verklaard door verschillen in het nicotinemetabolisme. De onderzoeken die geen effect van menthol op nicotine opname vermelden sluiten aan bij onderzoek door Benowitz et al. (2004)[93] "*De systemische inname van nicotine en koolmonoxide was gemiddeld niet beïnvloed door mentholatie van sigaretten*", en daarom is de enige redelijke conclusie op grond van het gewicht van het bewijsmateriaal dat menthol en koelstoffen de nicotineopname bij menselijke rokers niet vergemakkelijken.

Rechtvaardigt het gewicht van het bewijs de conclusie dat menthol en andere verkoelende verbindingen, zoals WS-3, die aan sigaretten worden toegevoegd, het inademen van tabaksrook of de opname van nicotine bij menselijke rokers vergemakkelijken?

In het JATC rapport staat "*Dat er sterk bewijs is uit onafhankelijke literatuur dat menthol inhalatie vergemakkelijkt door het activeren van de koelreceptor TRPM8*". De literatuur die in dit rapport wordt besproken over het effect van menthol op de ademhaling geeft echter aan dat menthol de inhalatie remt door activering van TRPM8-receptoren. Zoals hierboven beschreven, hebben alle experimenten op mensen en dieren met een nasale prikkel van koude lucht of menthol aangetoond dat deze prikkels een remming van de ademhaling veroorzaken, en daarom kan redelijkerwijs worden geconcludeerd dat stimulatie van nasale TRPM8-receptoren via koude lucht of menthol de ademhaling en inhalatie remt.

Er is ook weinig bewijs dat menthol en koelstoffen in sigaretten inhalatie vergemakkelijken door activering van TRPM8-receptoren, en het bewijsmateriaal geeft aan dat menthol en koelstoffen de inhalatie niet vergemakkelijken door activering van TRPM8-receptoren of andere effecten. Zoals hierboven besproken is het schaarse bewijs dat menthol de inademing van sigarettenrook kan verhogen, afkomstig van studies met muizen die rook inademen via de neus en dit diermodel is niet verenigbaar met mensen die via de mond roken. Deze beperking wordt erkend door de onderzoekers die de nasale effecten van rook bij muizen bespreken. Het overweldigende bewijs uit klinische en epidemiologische onderzoeken van menselijke rokers van sigaretten met een mentholkarakteriserende smaakstof (die het hoogste mentholniveau van elk type sigaret bevat) geeft aan dat menthol de opname van inhalatie of nicotine niet vergemakkelijkt, zoals hierboven beschreven.

De mening van regelgevende instanties (en de aannames van het RIVM in zijn rapport[28]) dat menthol- en koelstoffen TRPM8-receptoren activeren om de irritatie van tabaksrook te verminderen en daardoor inhalatie van rook te vergemakkelijken, wordt genegeerd door het feit dat menthol fungeert als een agonist van TRPA1-irriterende receptoren[38, 109-111], en dit belangrijke aspect van de farmacologie van menthol niet door regelgevende instanties wordt beschouwd.

3. ONDERZOEK NAAR DE EFFECTEN VAN MENTHOL IN E-SIGARETTEN

Een zoekactie op de PubMed-site (04 mei 2023) naar artikelen waarin de e-sigaret in een van de zoekvelden werd genoemd, leverde 9.640 verwijzingen op. De PubMed-site bestaat uit meer dan 34 miljoen citaten voor biomedische literatuur uit MEDLINE, biowetenschappelijke tijdschriften en online boeken. De gedownloade referenties, met hun titels en abstracts, werden gezocht naar eventuele referenties die de termen "menthol" en "nicotine" bevatten en dit resulteerde in 346 resterende referenties. Doorbladeren van de titels en uittreksels van de 346 referenties werden 6 referenties gevonden die relevant kunnen zijn voor de effecten van menthol of andere koelmiddelen op nicotineinhalatie of -opname: Rosbrook en Green (2016)[112], Leventhal et al. (2022) [113], Effah et al.

(2022)[114], Gueorguieva et al (2022), Johnson (2022)[115] en Chandra et al. (2023)[116], en deze referenties worden hieronder besproken.

Leventhal, A. M., et al. (2022). "Ijssmaken en niet-menthol synthetische koelmiddelen in e-sigaretproducten: een overzicht." Tob-controle. [113]

In deze publicatie werd de achtergrond, chemie, toxicologie, marketing, gebruikersperceptie, prevalentie van gebruik en beleidsimplicaties van e-sigaretten met ijshybride smaken of niet-mentholhoudende koelmiddelen besproken. Het overzicht baseert zich op onderzoek naar sigaretten die tabak bevatten en stelt dat "Menthol-smaak e-sigaretten zintuiglijke eigenschappen hebben zoals menthol brandbare sigaretten en citeert het onderzoek van Rosbrook en Green (2016)[112] ter ondersteuning van deze stelling. Het overzicht presenteert geen onderzoek naar e-sigaretten dat relevant is voor het huidige rapport, behalve het onderzoek van Rosbrook en Green (2016)[112] dat hieronder wordt besproken.

Rosbrook, K. en B. G. Green (2016). "Sensory Effects of Menthol and Nicotine in an E-Cigarette." Nicotine Tob Res 18(7): 1588-1595.

INLEIDING Ondanks het langdurige gebruik en de populariteit van menthol als smaakstof in tabaksproducten, zijn de zintuiglijke interacties met geïnhaleerde nicotine nooit onafhankelijk van de andere irriterende stoffen in tabaksrook gemeten. Daarom hebben we de perceptie van menthol in een E-sigaret gemeten met als primair doel het beoordelen van het analgetische effect op de sensorische irritatie die wordt veroorzaakt door geïnhaleerde nicotine. METHODEN: Volwassen sigarettenrokers namen monsters van aerosol E-liquids met vijf verschillende concentraties nicotine met 0%, 0,5% of 3,5% l-menthol, evenals twee commerciële mentholsmaakstoffen met en zonder nicotine. Voor elk van de E-vloeistoffen gebruikten deelnemers een gelabelde schaal voor grootte om de intensiteit van de algehele waarneming, koelheid/koudheid en irritatie/gevoeligheid die ze ervoeren, en een gelabelde hedonische schaal aan te geven om aan te geven hoeveel ze de algehele smaak bevielen/ervoeren. RESULTATEN: De belangrijkste bevindingen waren dat (1) waargenomen irritatie/gevoeligheid niet werd beïnvloed door een lage (0.5%) mentholconcentratie, terwijl een hoge mentholconcentratie (3.5%) leidde tot hogere waargenomen irritatie/gevoeligheid bij lage nicotineconcentraties maar tot lagere irritatie/gevoeligheid bij de hoogste nicotineconcentratie (24 mg/ml); (2) een commerciële Menthol-Munt-smaak met vergelijkbare resultaten; (3) nicotine had de neiging om het gevoel van koelte/koude te versterken in plaats van te onderdrukken; en (4) menthol had de neiging om onafhankelijk van nicotineconcentratie de voorkeur iets te verhogen. CONCLUSIE: Naast het toevoegen van een gevoel van koelheid kan menthol de waargenomen irritatie van de luchtwegen en de hevigheid van de inhalatie verminderen wanneer de nicotineconcentratie hoog is, en draagt het bij aan de zintuiglijke impact van E-vloeistoffen wanneer de nicotineconcentratie laag is. IMPLICATIES: Het hier gepresenteerde bewijs geeft aan dat menthol mogelijk de aantrekkingskracht van E-sigaretten kan verbeteren, niet alleen door de koelheid en de muntachtige smaak, maar ook door de hardheid van hoge nicotineconcentraties te verminderen. Als eerste directe demonstratie van een analgetisch effect van menthol op geïnhaleerde nicotine bij mensen hebben deze gegevens ook implicaties voor de rol van mentholsmaak in andere geïnhaleerde tabaksproducten."

Zoals beschreven in het uittreksel van het onderzoek door Rosbrook en Green (2016)[112] had lage concentratie menthol (0,5%) geen effect op de perceptie van hardheid en irritatie veroorzaakt door inhalatie van nicotine in concentraties in e-sigaretten van 6,12 en 18 mg/ml, en menthol in hoge concentratie (3,5%) veroorzaakte een verhoogd gevoel van irritatie. De verschillende effecten van menthol bij het gebruik van e-sigaretten met een nicotineconcentratie van 24 mg/ml die in het onderzoek wordt beschreven, zijn niet relevant voor e-sigaretten die in de EU op de markt worden gebracht, aangezien de hoogste toegestane concentratie nicotine in e-sigaretten in de EU 20 mg/ml is, zoals aangegeven in de voorschriften van de Europese richtlijn voor tabaksproducten (TPD) (2017). Voor e-sigaretten die in de EU op de markt worden gebracht met een nicotineconcentratie van minder dan 20 mg/ml toont het onderzoek van Rosbrook en Green (2016)[112] daarom aan dat menthol geen effect heeft op het gevoel van irritatie en hardheid veroorzaakt door nicotine en daarom geen effect kan hebben op inhalatie of opname van nicotine.

Het onderzoek van Rosbrook en Green (2016) wordt 71 keer aangehaald (Web of Science 9 mei 2023), maar geen van deze citaten presenteert onderzoek naar de effecten van menthol en andere koelstoffen op de inhalatie of opname van nicotine.

De publicaties van Effah et al. (2022)[114], Gueorguieva et al (2022)[117], Johnson (2022)[115] en Chandra (2023)[116] bespreken verschillende aspecten van interactie van koelmiddelen en nicotine, zoals sensorische effecten en pulmonale effecten, maar ze geven geen informatie over de effecten van koelmiddelen op inhalatie of opname van nicotine.

4. ANDER ONDERZOEK VERMELD IN HET RIVM-RAPPORT

De advieslijst van het RIVM voor additieve middelen waaruit de door Nederland voorgestelde lijst van verboden additieve middelen is gehaald, is gebaseerd op lijsten uit Duitsland en België. Het RIVM vermeldt in zijn rapport [28]: "Onze beslissing of een bepaalde stof moet worden opgenomen in de aanbevolen Nederlandse lijst is gebaseerd op een analyse van de argumenten die ten grondslag liggen aan hun opname in de Duitse of

Belgische lijst." Met betrekking tot de Duitse lijst stelt het RIVM dat het als referentiewerk een artikel van het Duitse Federaal Instituut voor Risicobeoordeling (BfR) heeft gebruikt. Er wordt niet verwezen naar de basis voor de opname van ingrediënten op de Belgische lijst. Het RIVM stelt ook dat "Voor stoffen die kunnen behoren tot de additieven bedoeld in artikel 7(6), punt (d) van de TPD [d.w.z. additieven die de inhalatie of absorptie van nicotine vergemakkelijken], we de wetenschappelijke literatuur hebben doorzocht op bewijs van hun vermogen om thermoreceptor TRPM8 te activeren (transiënte receptor potentieel kationkanaal 8). We hebben diegenen opgenomen die deze vaardigheid bleken te hebben". Het RIVM levert vijf referenties voor deze verklaring, die worden genoemd in opmerkingen [12-17] van het RIVM-rapport. Deze referenties en het BfR artikel waarop het RIVM vertrouwt worden hieronder besproken.

*BfR Advies nr. 045/2015 van 30 juli 2015, **Gezondheidsbeoordeling additieven tabaksproducten en elektronische sigaretten.***

Het advies van BfR in sectie 3 bespreekt additieven in het roken van tabaksproducten die inhalatie of nicotineabsorptie vergemakkelijken. Het BfR-advies citeert onderzoek naar dierproeven waarin staat dat menthol de ademhalingsfrequentie, het ademhalingsvolume vermindert en de ademhaling remt door effecten op de TRPM8-receptor. Dit zou de casus van de auteur in dit rapport ondersteunen dat stimulatie van de TRPM8-receptor de ademhaling remt en daarom de inhalatie van nicotine in rook of damp niet kan verhogen. Het BfR-oordeel citeert ook een onderzoek van Benowitz (2004)[93] waarin wordt gemeld dat menthol het nicotinemetabolisme remt, maar Benowitz (2004) meldde dat er geen significante toename was van de nicotineconcentratie in het bloed in verband met de inname van menthol en daarom levert het Benowitz (2004)-onderzoek geen bewijs dat menthol de nicotineopname verhoogt.

*Bharate, S.S. en S.B. Bharate, **Modulatie van thermoreceptor TRPM8 door het koelen van stoffen** . ACS Chem Neurosci, 2012. 3(4): p. 248-67.*

In dit onderzoek wordt gemeld dat een breed scala aan stoffen als koelstoffen werken door TRPM8-receptoren te stimuleren. De bevindingen van dit onderzoek worden niet betwist

omdat ik accepteer dat een breed scala aan stoffen TRPM8-receptoren kan stimuleren, maar er is niets in het onderzoek dat de mening ondersteunt dat menthol en andere stimulerende middelen van TRPM8-receptoren de inhalatie van irriterende rook vergemakkelijken. Nogmaals, dit probleem wordt niet aangepakt door Bharate & Bharate (2012).

Ovidi, E.; Laghezza Masci, V.; Zambelli, M.; Tiezzi, A.; Vitalini, S.; Garzoli, S. Laurus nobilis, Salvia sclarea en Salvia officinalis Essentiële oliën en hydrolaten: Evaluatie van vloeibare en dampfase chemische samenstelling en biologische activiteiten. Planten 2021, 10, 707. <https://doi.org/10.3390/plants10040707>.

In dit onderzoek werd de chemische samenstelling van *L. nobilis*, *S. sclarea* en *S. officinalis* als vloeibare en dampfase gerapporteerd. Het onderzoek geeft geen informatie over de farmacologie van de componenten van de essentiële oliën of andere informatie die relevant is voor inhalatie of absorptie van nicotine.

Phetkhajone, S., A. Pichakum en W. Songnuan, Onderzoek naar de kinetiek van metalaxylaccumulatie en -verspreiding in Durian (Durio zibethinus L.) blad met behulp van hogedrukvloeistofchromatografie (HPLC). Plants (Basel), 2021. 10(4).

Dit onderzoek onderzocht de kinetiek van de ophoping en dissipatie van fungicide Metalaxyl in de vrucht van Durian (*Durio zibethinus L.*) met behulp van high-performance vloeibare chromatografie (HPLC)-techniek. Het onderzoek levert geen relevante informatie op over de farmacologie van de fungicide Metalaxyl of enige andere informatie die relevant is voor inhalatie of absorptie van nicotine.

Lee, M.J., J.H. Park en H.S. Lee, Acaricide toxiciteit en synergetische activiteiten van oliebestanddelen van Salvia lavandulifolia tegen synantropische mijten. Pest Manag Sci, 2018. 74(11): p. 2468-2479.

Dit onderzoek onderzocht de acaricide-activiteit van *S. lavandulifolia*-olie en de effecten van interacties tussen bestanddelen van deze essentiële olie tegen *D. farinae*, *D. pteronyssinus* en *T. putrescentiae*. Het artikel vermeldt geen TRPM8-receptoren of koelmiddelen en geeft geen relevante informatie over de effecten van de oliebestanddelen op inhalatie of absorptie van nicotine.

Takaishi, M., et al., 1,8-cineole, een TRPM8-agonist, is een nieuwe natuurlijke antagonist van humaan TRPA1. Mol Pain, 2012. 8: p. 86.

Dit onderzoek onderzocht de farmacologie van 1,8-cineol op gekweekte menselijke cellen door middel van patch-clampexperimenten die elektrische stroom over het celmembraan gemeten. De experimenten toonden aan dat 1,8-cineol TRPM8-receptoren gestimuleerde en als antagonist voor TRPA1-agonisten optrad. In experimenten met sensorische irritatie bij mensen veroorzaakte 1,8-cineol een analgetisch effect op huidirritatie veroorzaakt door TRPA1-agonisten. De auteurs concludeerden dat 1,8-cineol een antagonist is van menselijke TRPA1-receptoren en dat het analgetische en ontstekingsremmende effecten kan hebben bij de mens. Dit onderzoek geeft geen informatie over hoe 1,8-cineol de inhalatie of absorptie van nicotine bij mensen kan beïnvloeden.

Leffingwell, J.C. Koel zonder menthol & koeler dan menthol en verkoelende verbindingen als insectenwerend middel. 2018 [Geciteerd december 2022]; Beschikbaar op: http://leffingwell.com/cooler_than_menthol.htm.

Dit overzicht behandelt een reeks koelstoffen en hun sterkte als TRPM8-agonisten, maar het biedt geen relevante informatie over hun farmacologie die de inhalatie of absorptie van nicotine kan beïnvloeden.

Biedt het RIVM-rapport bewijs dat menthol en andere TRPM8-agonisten inhalatie of opname van menthol vergemakkelijken?

Nee. De literatuur in het RIVM-rapport is hierboven besproken en levert geen bewijs dat menthol en andere TRPM8-agonisten inhalatie of opname van menthol vergemakkelijken.

CONCLUSIE

De mening dat menthol- en koelstoffen inhalatie van sigarettenrook of e-sigarettdamp, of nicotineopname van sigaretten of e-sigaretten door stimulatie van TRPM8-receptoren of andere mechanismen vergemakkelijken, wordt niet ondersteund door de relevante wetenschappelijke literatuur die in dit rapport wordt besproken. De opname van stoffen in Nederland stelt dan ook een lijst met verboden toevoegingen voor op basis waarvan gezegd wordt dat deze inhalatie- of nicotineopname vergemakkelijken, omdat het TRPM8-receptoragonisten zijn, wordt niet ondersteund door het wetenschappelijk bewijs. Hun conclusies zijn in strijd met mijn uitgebreide ervaring en expertise op dit gebied van mentholonderzoek gedurende meer dan 40 jaar.

Ondertekend 09 mei 2023.



Referenties

1. Burrow, A., R. Eccles, and A.S. Jones, *The effects of camphor, eucalyptus and menthol vapour on nasal resistance to airflow and nasal sensation*. Acta Otolaryngol, 1983. **96**(1-2): p. 157-61.
2. Eccles, R. and A.S. Jones, *The effect of menthol on nasal resistance to air flow*. J Laryngol Otol, 1983. **97**(8): p. 705-9.
3. Davies, A. and R. Eccles, *The effects of nasal airflow and menthol on the electromyographic activity of the anaesthetised cat*. . British Journal of Pharmacology 1985. **85**: p. 254P.
4. Eccles, R. *Effects of menthol on nasal sensation of air-flow*. in *2nd International Symp on Chemical Irritation in the Nose and Mouth*. 1988. Monell Chemical Senses Ctr, Philadelphia, Pa: Marcel Dekker.
5. Eccles, R., et al., *The effects of D and L isomers of menthol upon nasal sensation of airflow*. J Laryngol Otol, 1988. **102**(6): p. 506-8.
6. Eccles, R., et al., *The effects of menthol isomers on nasal sensation of airflow*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1988. **13**(1): p. 25-9.
7. Eccles, R., M.S. Jawad, and S. Morris, *Olfactory and trigeminal thresholds and nasal resistance to airflow*. Acta Otolaryngol, 1989. **108**(3-4): p. 268-73.
8. Eccles, R., M.S.M. Jawad, and S. Morris, *The effects of l-menthol on nasal resistance to air-flow and nasal sensation of air-flow in human volunteers suffering from acute*

- upper respiratory-tract infection*. Journal of Physiology-London, 1989. **417**: p. P131-P131.
9. Eccles, R., B. Lancashire, and N.S. Tolley, *The effect of l-menthol on electromyographic activity of the alae nasi muscle in man*. Journal of Physiology-London, 1989. **412**: p. P34-P34.
 10. Eccles, R., *Effects of menthol on nasal sensation of airflow*. Chemical Senses "Irritation". 1990. **2**: p. 275-295 Chapter 13.
 11. Eccles, R., M.S. Jawad, and S. Morris, *The effects of oral administration of (-)-menthol on nasal resistance to airflow and nasal sensation of airflow in subjects suffering from nasal congestion associated with the common cold*. J Pharm Pharmacol, 1990. **42**(9): p. 652-4.
 12. Eccles, R., S. Morris, and M.S. Jawad, *The effects of menthol on reaction time and nasal sensation of airflow in subjects suffering from the common cold*. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1990. **15**(1): p. 39-42.
 13. Eccles, R., S. Morris, and M.S.M. Jawad, *The effects of menthol on reaction-time and nasal sensation of air-flow in subjects suffering from the common cold*. Clinical Otolaryngology, 1990. **15**(1): p. 39-42.
 14. Decort, S.C., J.S. Rowe, and R. Eccles, *Cardiorespiratory effects of inhalation of l-menthol in healthy humans*. Journal of Physiology-London, 1993. **473**: p. P54-P54.
 15. Sloan, A., S. De Cort , and R. Eccles, *Prolongation of breath-hold time following treatment with an l-menthol lozenge in healthy man*. J Physiol 1993. **473**: p. 53.
 16. Eccles, R., *Menthol and related cooling compounds*. J Pharm Pharmacol, 1994. **46**(8): p. 618-30.
 17. Eccles, R., *Nasal airflow in health and disease*. Acta Otolaryngol, 2000. **120**(5): p. 580-95.
 18. Eccles, R., *Role of cold receptors and menthol in thirst, the drive to breathe and arousal*. Appetite, 2000. **34**(1): p. 29-35.
 19. Eccles, R., *Nasal airflow in health and disease*. Acta Oto-Laryngologica, 2000. **120**(5): p. 580-595.
 20. Eccles, R., *Menthol: effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe*. Curr Allergy Asthma Rep, 2003. **3**(3): p. 210-4.
 21. Bathala, S. and R. Eccles, *A review on the mechanism of sore throat in tonsillitis*. J Laryngol Otol, 2013. **127**(3): p. 227-32.
 22. Eccles, R., et al., *Cold pleasure. Why we like ice drinks, ice-lollies and ice cream*. Appetite, 2013. **71C**: p. 357-360.
 23. Eccles, R., *What is the Role of Over 100 Excipients in Over the Counter (OTC) Cough Medicines?* Lung, 2020. **198**(5): p. 727-734.
 24. Eccles, R., *Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups*. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2006. **152**(3): p. 340-348.
 25. RIVM, B., ANSES, NIPH, ISS and the WP 9 Independent Review Panel, *WP9: D9.3 Report on the peer review of the enhanced reporting information on priority additives*. JATC Joint Action on Tobacco Control. 2020.
 26. SCHEER (Scientific Committee on Health, E.a.E.R.), *Scientific Opinion on electronic cigarettes*. 16 April 2021.
 27. *Final Opinion on Additives used in tobacco products (Opinion 1) Tobacco Additives I in Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR)*. 2016.
 28. Bakker-'t Hart, I., et al., *RIVM-briefrapport. Advieslijst met verboden additieven in tabaksproducten en e-sigaretten*, W.e.S. Ministerie van Volksgezondheid, Editor. 2023.

29. Leffingwell, J., *Cooling ingredients and their mechanism of action*, in *Handbook of cosmetic science and technology*, A. Barel, M. Paye, and H. Maibach, Editors. 2009, Informa Healthcare: New York. p. 661-675.
30. Leffingwell, J. and D. Roswell, *Wilkinson Sword cooling compounds: from the beginning to now*. Perfumer & Flavorist, 2014. **39**: p. 34-44.
31. Blair NT, C.I., Chaudhuri D, Clapham DE, DeCaen P, Delling M, Doerner JF, Fan L, Ha K, Jordt SE, Julius D, Kahle KT, Liu B, McKemy D, Nilius B, Oancea E, Owsianik G, Riccio A, Sah R, Stotz SC, Tian J, Tong D, Van den Eynde C, Vriens J, Wu LJ, Xu H, Yue L, Zhang X, Zhu MX. *Transient Receptor Potential channels (TRP) (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database*. 2019; Available from: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=500>.
32. Gonzalez-Muniz, R., et al., *Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(11).
33. McKemy, D.D., *The molecular and cellular basis of cold sensation*. ACS Chem Neurosci, 2013. **4**(2): p. 238-47.
34. Hensel, H. and Y. Zotterman, *The effect of menthol on the thermoreceptors*. Acta Physiol Scand., 1951. **24**: p. 27-34.
35. McKemy, D.D., W.M. Neuhausser, and D. Julius, *Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation*. Nature, 2002. **416**(6876): p. 52-58.
36. Takashima, Y., et al., *Diversity in the neural circuitry of cold sensing revealed by genetic axonal labeling of transient receptor potential melastatin 8 neurons*. J Neurosci, 2007. **27**(51): p. 14147-57.
37. Koivisto, A.P., et al., *Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies*. Nat Rev Drug Discov, 2021.
38. Talavera, K., et al., *Mammalian Transient Receptor Potential TRPA1 Channels: From Structure to Disease*. Physiol Rev, 2020. **100**(2): p. 725-803.
39. Iftinca, M. and C. Altier, *The cool things to know about TRPM8! Channels* (Austin), 2020. **14**(1): p. 413-420.
40. Rees, P.J., et al., *Irritant effects of cigarette and cigar smoke*. Lancet, 1982. **2**(8306): p. 1015-7.
41. Eccles, R., *Neurological and pharmacological considerations*, in *The nose, upper airways physiology and the atmospheric environment*". D.F.A. Proctor, I., Editor. 1982, Elsevier: Amsterdam. p. 191-214.
42. Paschke, M., et al., *Activation of the cold-receptor TRPM8 by low levels of menthol in tobacco products*. Toxicol Lett, 2017. **271**: p. 50-57.
43. Aroke, E.N., et al., *Taste the Pain: The Role of TRP Channels in Pain and Taste Perception*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(16).
44. Santambrogio, G., H. Tsubone, and F.B. Santambrogio, *Sensory information from the upper airway - role in the control of breathing*. Respiration Physiology, 1995. **102**(1): p. 1-16.
45. Miller, A.J., *Oral and pharyngeal reflexes in the mammalian nervous system: their diverse range in complexity and the pivotal role of the tongue*. Crit Rev Oral Biol Med, 2002. **13**(5): p. 409-25.
46. Serato, V.M., et al., *Package of menthol measures for thirst relief: a randomized clinical study*. Rev Bras Enferm, 2019. **72**(3): p. 600-608.
47. Yoshida, Y., et al., *Sensory innervation of the pharynx and larynx*. Am J Med, 2000. **108 Suppl 4a**: p. 51S-61S.

48. Hossain, M.Z., et al., *Activation of TRPV1 and TRPM8 Channels in the Larynx and Associated Laryngopharyngeal Regions Facilitates the Swallowing Reflex*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(12).
49. Nishino, T., et al., *Laryngeal inputs in defensive airway reflexes in humans*. Pulm Pharmacol Ther, 2004. **17**(6): p. 377-81.
50. Sant'Ambrogio, F.B., J.W. Anderson, and G. Sant'Ambrogio, *Effect of l-menthol on laryngeal receptors*. Journal of Applied Physiology, 1991. **70**: p. 788-793.
51. Mathew, O.P., et al., *Cooling mediates the ventilatory depression associated with airflow through the larynx*. Respiration Physiology, 1990. **82**: p. 359-368.
52. O'Halloran, K.D., A.K. Curran, and A. Bradford, *Ventilatory and upper-airway resistance responses to upper-airway cooling and CO₂ in anaesthetised rats*. Pflugers Arch, 1994. **429**(2): p. 262-6.
53. Mazzone, S.B. and B.J. Undem, *Vagal Afferent Innervation of the Airways in Health and Disease*. Physiol Rev, 2016. **96**(3): p. 975-1024.
54. Fukushi, I. and Y. Okada, *Mechanism of dyspnea sensation: A comprehensive review for better practice of pulmonary rehabilitation*. J Rehabil Neurosci, 2019. **19**: p. 22-32.
55. Grace, M.S., et al., *Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(10): p. 2593-607.
56. Nassenstein, C., et al., *Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs*. J Physiol, 2008. **586**(6): p. 1595-604.
57. Services., U.S.D.o.H.a.H., *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. . 2010, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health: Atlanta, GA: U.S. p. 29.
58. Comer, D.M., J.S. Elborn, and M. Ennis, *Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells*. BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 32.
59. Conklin, D.J., et al., *Role of TRPA1 in acute cardiopulmonary toxicity of inhaled acrolein*. Toxicol Appl Pharmacol, 2017. **324**: p. 61-72.
60. Bang, S., et al., *Transient receptor potential A1 mediates acetaldehyde-evoked pain sensation*. Eur J Neurosci, 2007. **26**(9): p. 2516-23.
61. Kuwabara, Y., et al., *Evaluation and application of the RD50 for determining acceptable exposure levels of airborne sensory irritants for the general public*. Environ Health Perspect, 2007. **115**(11): p. 1609-16.
62. Lee, L.Y. and R.F. Morton, *Reflex bradypnea elicited by cigarette smoke inhaled through an isolated larynx*. Respir Physiol, 1988. **73**(3): p. 301-10.
63. Inui, K., et al., *Nasal TRPA1 mediates irritant-induced bradypnea in mice*. Physiol Rep, 2016. **4**(24).
64. Willis, D.N., et al., *Menthol attenuates respiratory irritation responses to multiple cigarette smoke irritants*. FASEB J, 2011. **25**(12): p. 4434-44.
65. Ha, M.A., et al., *Menthol attenuates respiratory irritation and elevates blood cotinine in cigarette smoke exposed mice*. PLoS One, 2015. **10**(2): p. e0117128.
66. Chamanza, R. and J.A. Wright, *A Review of the Comparative Anatomy, Histology, Physiology and Pathology of the Nasal Cavity of Rats, Mice, Dogs and Non-human Primates. Relevance to Inhalation Toxicology and Human Health Risk Assessment*. J Comp Pathol, 2015. **153**(4): p. 287-314.
67. Irvin, C.G. and J.H. Bates, *Measuring the lung function in the mouse: the challenge of size*. Respir Res, 2003. **4**: p. 4.

68. Dempsey, J.A. and C.A. Smith, *Pathophysiology of human ventilatory control*. Eur Respir J, 2014. **44**(2): p. 495-512.
69. McKay, L.C., et al., *Neural correlates of voluntary breathing in humans*. J Appl Physiol (1985), 2003. **95**(3): p. 1170-8.
70. Xiao, B., et al., *Identification of transmembrane domain 5 as a critical molecular determinant of menthol sensitivity in mammalian TRPA1 channels*. J Neurosci, 2008. **28**(39): p. 9640-51.
71. Caskey, N.H., et al., *Rapid smoking of menthol and nonmenthol cigarettes by black and white smokers*. Pharmacol Biochem Behav, 1993. **46**(2): p. 259-63.
72. Ahijevych, K., et al., *Menthol and nonmenthol cigarettes and smoke exposure in black and white women*. Pharmacol Biochem Behav, 1996. **53**(2): p. 355-60.
73. Pickworth, W.B., et al., *Sensory and physiologic effects of menthol and non-menthol cigarettes with differing nicotine delivery*. Pharmacol Biochem Behav, 2002. **71**(1-2): p. 55-61.
74. Jarvik, M.E., et al., *Mentholated cigarettes decrease puff volume of smoke and increase carbon monoxide absorption*. Physiol Behav, 1994. **56**(3): p. 563-70.
75. McCarthy, W.J., et al., *Menthol vs nonmenthol cigarettes: Effects on smoking behavior*. American Journal of Public Health, 1995. **85**(1): p. 67-72.
76. St Charles, F.K., G.R. Krautter, and D.C. Mariner, *Post-puff respiration measures on smokers of different tar yield cigarettes*. Inhal Toxicol, 2009. **21**(8): p. 712-8.
77. *Menthol Cigarettes and Public health: Review of the Scientific Evidence and Recommendations*, in USA:FDA. 2011, Tobacco Products Scientific Advisory Committee.
78. *Preliminary scientific evaluation of the possible public health effects of menthol versus nonmenthol cigarettes*, in FDA:USA. 2013.
79. Doejaaren, R., *Case no: 04815-2021: Supervision of BAT:s tobacco products – response to the request for information according to notification on 29 November 2021*. British American Tobacco Exports Limited (BAT), 2022.
80. Ludbrook, V.J., et al., *Adaptive study design to assess effect of TRPV4 inhibition in patients with chronic cough*. ERJ Open Res, 2021. **7**(3).
81. Yerger, V.B. and P.M. McCandless, *Menthol sensory qualities and smoking topography: a review of tobacco industry documents*. Tob Control, 2011. **20 Suppl 2**: p. ii37-43.
82. Ahijevych, K. and B.E. Garrett, *Menthol pharmacology and its potential impact on cigarette smoking behavior*. Nicotine Tob Res, 2004. **6 Suppl 1**: p. S17-28.
83. Ferris Wayne, G. and G.N. Connolly, *Application, function, and effects of menthol in cigarettes: a survey of tobacco industry documents*. Nicotine Tob Res, 2004. **6 Suppl 1**: p. S43-54.
84. Garten, S. and R.V. Falkner, *Role of mentholated cigarettes in increased nicotine dependence and greater risk of tobacco-attributable disease*. Prev Med, 2004. **38**(6): p. 793-8.
85. Wagenknecht, L.E., et al., *Racial differences in serum cotinine levels among smokers in the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults study*. Am J Public Health, 1990. **80**(9): p. 1053-6.
86. Armitage, A.K., et al., *The Effect of Inhalation Volume and Breath-Hold Duration on the Retention of Nicotine and Solanesol in the Human Respiratory Tract and on Subsequent Plasma Nicotine Concentrations During Cigarette Smoking*. Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research, 2004. **21**.
87. Dicipinigitais, P.V., et al., *Antitussive drugs--past, present, and future*. Pharmacol Rev, 2014. **66**(2): p. 468-512.

88. Lawrence, D., B. Cadman, and A.C. Hoffman, *Sensory properties of menthol and smoking topography*. *Tob Induc Dis*, 2011. **9 Suppl 1**: p. S3.
89. Lasanen, R., et al., *Menthol concentration in topical cold gel does not have significant effect on skin cooling*. *Skin Res Technol*, 2016. **22**(1): p. 40-5.
90. Cliff, M.A. and B.G. Green, *Sensory irritation and coolness produced by menthol: evidence for selective desensitization of irritation*. *Physiol Behav*, 1994. **56**(5): p. 1021-9.
91. Haggard, H. and L. Greenberg, *Concentration of menthol in the smoke from mentholated cigarettes. A study of local and systemic effects*. *Arch Otolaryngol* 1941. **33**: p. 711-716.
92. Meruva, N., M. Smith, and S. Plunkett, *Quantitative Determination of Menthol in a Single Puff of Mainstream Cigarette Smoke*. *Beitr. Tabakforsch. Int*, 2013. **25**: p. 528-534.
93. Benowitz, N.L., B. Herrera, and P. Jacob, 3rd, *Mentholated cigarette smoking inhibits nicotine metabolism*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. **310**(3): p. 1208-15.
94. Mabry, P.L., et al., *Nicotine, cotinine, withdrawal, and craving patterns during smoking and nicotine nasal spray use: Results from a pilot study with African American men*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2007. **9**(1): p. 65-82.
95. Werley, M.S., C.R.E. Coggins, and P.N. Lee, *Possible effects on smokers of cigarette mentholation: A review of the evidence relating to key-research questions*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2007. **47**(2): p. 189-203.
96. Williams, J.M., et al., *Higher nicotine and carbon monoxide levels in menthol cigarette smokers with and without schizophrenia*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2007. **9**(8): p. 873-881.
97. Heck, J.D., *Smokers of Menthol and Nonmenthol Cigarettes Exhibit Similar Levels of Biomarkers of Smoke Exposure*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2009. **18**(2): p. 622-629.
98. Muscat, J.E., et al., *Effects of Menthol on Tobacco Smoke Exposure, Nicotine Dependence, and NNAL Glucuronidation*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2009. **18**(1): p. 35-41.
99. Benowitz, N.L., et al., *Urine Menthol as a Biomarker of Mentholated Cigarette Smoking*. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2010. **19**(12): p. 3013-3019.
100. Foulds, J., et al., *Do Smokers of Menthol Cigarettes Find It Harder to Quit Smoking?* *Nicotine & Tobacco Research*, 2010. **12**: p. S102-S109.
101. Nelson, P.R., et al., *A survey of mouth level exposure to cigarette smoke in the United States*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2011. **61**(3): p. S25-S38.
102. Wang, T.F., B. Wang, and H. Chen, *Menthol facilitates the intravenous self-administration of nicotine in rats*. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2014. **8**: p. 12.
103. Litt, M.D., V. Duffy, and C. Oncken, *Cigarette smoking and electronic cigarette vaping patterns as a function of e-cigarette flavourings*. *Tobacco Control*, 2016. **25**: p. ii67-ii72.
104. Ross, K.C., et al., *Racial differences in the relationship between rate of nicotine metabolism and nicotine intake from cigarette smoking*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2016. **148**: p. 1-7.
105. Fait, B.W., et al., *Menthol disrupts nicotine's psychostimulant properties in an age and sex dependent manner in C57BL/6J mice*. *Behavioural Brain Research*, 2017. **334**: p. 72-77.

106. Nesil, T., et al., *Effect of menthol on nicotine intake and relapse vulnerability in a rat model of concurrent intravenous menthol/nicotine self-administration*. *Psychopharmacology*, 2019. **236**(4): p. 1219-1232.
107. Bagdas, D., et al., *Impact of Menthol on Oral Nicotine Consumption in Female and Male Sprague Dawley Rats*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2020. **22**(2): p. 196-203.
108. Wickham, R.J., *The Biological Impact of Menthol on Tobacco Dependence*. *Nicotine & Tobacco Research*, 2020. **22**(10): p. 1676-1684.
109. Bianchi, B.R., et al., *Species comparison and pharmacological characterization of human, monkey, rat, and mouse TRPA1 channels*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012. **341**(2): p. 360-8.
110. Mukaiyama, M., T. Usui, and Y. Nagumo, *Non-electrophilic TRPA1 agonists, menthol, carvacrol and clotrimazole, open epithelial tight junctions via TRPA1 activation*. *J Biochem*, 2020. **168**(4): p. 407-415.
111. Karashima, Y., et al., *Bimodal action of menthol on the transient receptor potential channel TRPA1*. *Journal of Neuroscience*, 2007. **27**(37): p. 9874-9884.
112. Rosbrook, K. and B.G. Green, *Sensory Effects of Menthol and Nicotine in an E-Cigarette*. *Nicotine Tob Res*, 2016. **18**(7): p. 1588-95.
113. Leventhal, A.M., et al., *Ice flavours and non-menthol synthetic cooling agents in e-cigarette products: a review*. *Tob Control*, 2022.
114. Effah, F., et al., *Pulmonary effects of e-liquid flavors: a systematic review*. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2022. **25**(7): p. 343-371.
115. Johnson, N.L., et al., *Chemosensory Contributions of E-Cigarette Additives on Nicotine Use*. *Front Neurosci*, 2022. **16**: p. 893587.
116. Chandra, D., et al., *Electronic cigarette menthol flavoring is associated with increased inhaled micro and sub-micron particles and worse lung function in combustion cigarette smokers*. *Respir Res*, 2023. **24**(1): p. 108.
117. Gueorguieva, R., et al., *Plasma Menthol Glucuronide as a Biomarker for the Behavioral Effects of Menthol and Nicotine in Humans*. *Front Pharmacol*, 2022. **13**: p. 844824.