

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

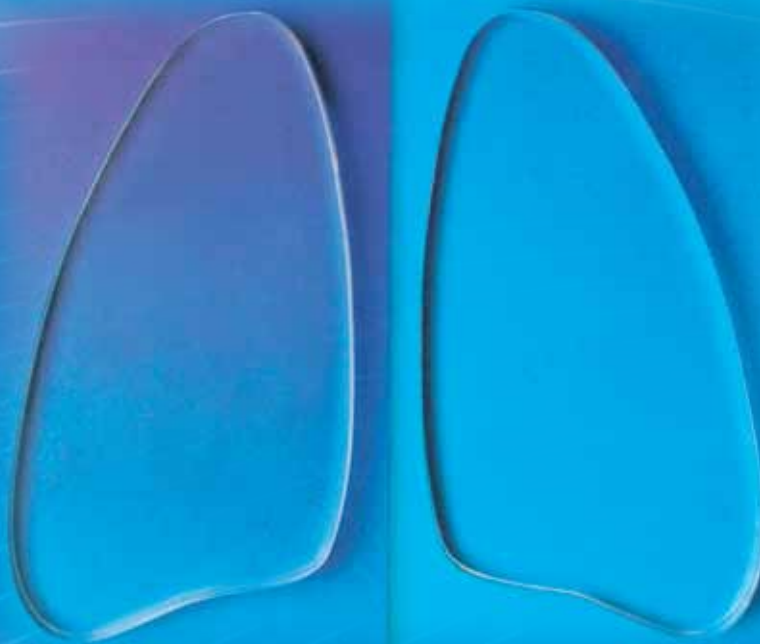
PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X

e-ISSN 1791-4914



www.pneumon.org

Cited in:

- **SCOPUS**
- EMBASE
- Copernicus Index
- Google Scholar
- DOAJ

ΑΘΗΝΑ

ATHENS



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
ΤΟΥ ΓΡΑΦΕΙΟΥ
ΚΕΝΤΡ. ΑΡΧΙΩΝ
Αρ. Πρωτ. 2024/2016
4/2017

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ: Α. Μεταγιάννη 380 - 15341 Αγία Παρασκευή, Α.Μ. 9984-14531

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.solar.google.gr
www.doaj.org

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Μεσογείων 152
Αθήνα 11527
Νοσοκομείο Νοσημάτων
Θώρακος Αθηνών
"Η Σωτηρία"
Τηλ.: 210 7487723,
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Εσωτερικού€ 20
Μέλη ΕΠΕ - ΕΒΕ.....€ 20
Ειδικευόμενοι - Φοιτητές.....€ 20
Εταιρείες - Οργανισμοί.....€ 20
Βιβλιοθήκες.....€ 20
Εξωτερικού.....€ 50

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Λ. Μεσογείων 380, 153 41 Αγία Παρασκευή
Τηλ: 210.6000.643, fax: 210.6002295
e-mail: techn@hol.gr

Εκδότης: Μ. Στεφανάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Δημοσθένης Μπούρος

Βοηθοί σύνταξης: Κώστας Κωστίκας
Στέλιος Λουκίδης
Πέτρος Μπακάκος

Ιωάννης Πνευματικός
Joanna Floros PhD (USA)

Διεθνής Συντακτική Επιτροπή

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Peter J. Barnes (UK)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglu (Turkey)
Marisa Bonsignore (Italy)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Dario Olivieri (Italy)
F. Rodriguez Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

Μέλη Εθνικής Συντακτικής Επιτροπής

Αντώνης Αντωνιάδης (Σέρρες)
Δημήτριος Γεωργόπουλος (Ηράκλειο)
Μίνα Γκάγκα (Αθήνα)
Κώστας Γουργουλιάνης (Λάρισα)
Γεώργιος Δημόπουλος (Αθήνα)
Λυκούργος Κολιλέκας (Αθήνα)
Γεώργιος Κολιός (Αλεξανδρούπολη)
Επαμεινώνδας Κοσμάς (Αθήνα)
Νικόλαος Κουλουρής (Αθήνα)
Αντωνία Κουτσούκου (Αθήνα)
Σταύρος Κωνσταντινίδης (Αλεξανδρούπολη)
Σταύρος Κωνσταντόπουλος (Ιωάννινα)
Κατερίνα Μαλαγάρη (Αθήνα)
Ευφροσύνη Μάναλη (Αθήνα)
Γεώργιος Νάκος (Αθήνα)
Δέσποινα Παπακώστα (Θεσσαλονίκη)
Σπύρος Παπίρης (Αθήνα)
Κώστας Πρίφτης (Αθήνα)
Νικόλαος Σιαφάκας (Ηράκλειο)
Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος (Πάτρα)
Πασχάλης Στειρόπουλος (Αλεξανδρούπολη)
Βασίλειος Τζίλας (Αθήνα)
Αργύρης Τζουβελέκης (Αθήνα)
Μιχάλης Τουμπής (Αθήνα)
Μάριος Φρουδαράκης (Αλεξανδρούπολη)

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

QUARTERLY MEDICAL JOURNAL

THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)



OFFICIAL JOURNAL



THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)

Owner: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

ISSN 1105-848X
e-ISSN 1791-4914

www.pneumon.org
www.mednet.gr/pneumon
www.hts.org.gr
www.indexcopernicus.com
www.scopus.com
www.embase.com
www.solar.google.gr
www.doaj.org

ADDRESS:
PNEUMON
Medical Journal
Athens Chest Hospital (Sotiria)
152 Messogion Ave.
Athens 11527 - Greece
Tel.: 210-7487723
e-mail: pneumon@hts.org.gr

FREE ONLINE ACCESS

ANNUAL SUBSCRIPTIONS

Inland€ 20
Members of HTS and GBS.....€ 20
Interns-Medical Students.....€ 20
Medical Societies€ 20
Medical Libraries€ 20
Abroad€ 50

Publisher:

TECHNOGRAMMA

380 Messogion Ave., 153 41 Athens - Greece
Tel.: +30 210 6000643, Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: Demosthenes Bouros, MD, PhD, FCCP

Associate Editors: Kostas Kostikas, MD, FCCP
Stelios Loukidis, MD, FCCP
Petros Bakakos, MD

Ioannis Pneumatikos, MD, FCCP
Joanna Floros PhD (USA)

International Board

Philippe Astoul (France)
Bruno Balbi (Italy)
Peter J. Barnes (UK)
Robert Baughman (USA)
Semra Bilaceroglou (Turkey)
Marisa Bonsignore (Italy)
Philippe Camus (France)
John Catravas (USA)
Carlos Robalo Cordeiro (Portugal)
Ulrich Costabel (Germany)
Claudio Donner (Italy)
Elisabeth Fireman (Israel)
Patricia Haslam (UK)
Kazuhiro Ito (UK)
Talmadge King (USA)
Richard Light (USA)
Dario Olivieri (Italy)
F. Rodriguez Panadero (Spain)
Panos Pantelidis (UK)
Martin Petrek (CZ)
Vesna Petrovic (Serbia)
Udaya Prakash (USA)
Ganesh Raghu (USA)
Steven Rennard (USA)
Paola Rotoli (Italy)
Cuneyt Tetikkurt (Turkey)
Theocharis Theocharides (USA)
Argyris Theophilopoulos (USA)
Athol Wells (UK)

National Board

Antonis Antoniadis (Serres)
George Dimopoulos (Athens)
Marios Froudarakis (Alexandroupolis)
Mina Gaga (Athens)
Demetrios Georgopoulos (Heraklion)
Kostas Gourgoulianis (Larisa)
Likourgos Kolilekas (Athens)
George Kolios (Alexandroupolis)
Stauros Konstantinidis (Alexandroupolis)
Stavros Konstantopoulos (Ioannina)
Epameinondas Kosmas (Athens)
Nikolaos Koulouris (Athens)
Antonia Koutsoukou (Athens)
Katerina Malagari (Athens)
Efrosini Manali (Athens)
George Nakos (Athens)
Despina Papakosta (Thessaloniki)
Spyros Papis (Athens)
Kostas Priftis (Athens)
Nikolaos Siafakas (Heraklion)
Konstantinos Spiropoulos (Patras)
Paschalis Steiropoulos (Alexandroupolis)
Michael Toumbis (Athens)
Vasilios Tzilas (Athens)
Argiris Tzouvelekis (Athens)

Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

- Role of aquatic therapy and speleotherapy as complementary therapies in the respiratory system**
Θ. Καραμπητσάκος, Κ. Δημάκου, Δ. Μπούρος 269
- Νέες θεραπείες στην Κυστική Ίνωση**
Κ. Μανίκα, Ι. Κιουμής..... 274

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- CDC and PHE recommendations for the antiviral treatment and prophylaxis of influenza**
Α. Τζουβελέκης, Δ. Μπούρος..... 282
- Ηλεκτρονικά Συστήματα Παροχής Νικοτίνης: Ανασκόπηση για κλινικούς γιατρούς**
Μ. Τουμπής..... 288
- Bronchiectasis and emphysema**
Κ. Δημάκου, Μ. Μελαχρινίδου, Σ. Χρυσικός, Χ. Τριανταφυλλίδου 334

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

- Ενδείξεις και μέθοδοι χειρουργικής αντιμετώπισης του μονήρη πνευμονικού όζου**
Ι. Καραθανάσης, Κ. Πόταρης, Α. Καραθανάση, Μ. Κωνσταντίνου, Κ. Συρίγος..... 338

ΕΙΚΟΝΕΣ ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ

- Δύσπνοια οφειλόμενη σε γιγαντιαία κύστη ωοθήκης**
Δ. Χαϊνή, Ε. Μαρκάτης, Χ. Πουλή, Α. Αυθίνος, Μ. Αντονάκης, Η. Παπανικολάου, Κ. Παγκράτης, Θ. Δημητρίου, Ε. Χαϊνή 357
- Αμφοτερόπλευρο ινοελάστωμα θώρακα**
Δ. Χαϊνή, Ι. Γιαννόπουλος, Σ. Καρδάμης, Α. Λειβαδιώτης, Α. Πάσχος, Σ. Καρδακάρης, Χ. Σκούρτης, Δ. Τρούσας..... 359

Contents

EDITORIALS

- Role of aquatic therapy and speleotherapy as complementary therapies in the respiratory system**
 T. Karampitsakos, K. Dimakou, D. Bouros 269
- New treatments in Cystic Fibrosis**
 K. Manika, I. Kioumis 278

REVIEWS

- CDC and PHE recommendations for the antiviral treatment and prophylaxis of influenza**
 A. Tzouvelekis, D. Bouros 282
- Electronic Nicotine Delivery Systems. A review for clinicians**
 M. Toumbis 308
- Bronchiectasis and emphysema**
 K. Dimakou, M. Melachroinidou, S. Chrysikos, C. Triantafillidou 334

ORIGINAL PAPER

- Indications and methods of surgical treatment of solitary pulmonary nodule**
 J. Karathanassis, K. Potaris, A. Karathanassis, M. Konstantinou, K. Syrigos 348

IMAGES IN PNEUMONOLOGY

- Dyspnea due to a giant ovarian cyst**
 D. Haini, E. Markatis, C. Pouli, A. Afthinos, M. Antonakis, E. Papanikolaou, K. Pagratis, T. Dimitriou, E. Haini 358
- Bilateral chest elastofibroma**
 D. Haini, I. Giannopoulos, S. Kardamis, A. Livadiotis, A. Paschos, S. Kardakaris, C. Skourtis, D. Trousas 360

Role of aquatic therapy and speleotherapy as complementary therapies in the respiratory system

Theodoros Karampitsakos¹,
Katerina Dimakou¹,
Demosthenes Bouros²

¹5th Department of Pneumology, Hospital for Diseases of the Chest, "Sotiria", Athens, Greece

²First Academic Department of Pneumology, Hospital for Diseases of the Chest, "Sotiria", Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Key words

- Aquatic therapy
- Hydrotherapy
- Balneotherapy
- Speleotherapy
- Respiratory system

Correspondence:

Prof. Demosthenes Bouros MD, PhD, FERS, FAPSR, FCCP
Athens Chest Diseases Hospital 'Sotiria',
152 Messogion Av., Athens 11527, Greece
E-mail: debouros@med.uoa.gr, debouros@gmail.com

INTRODUCTION

Complementary therapies, either water-based or in subterranean environment, have been suggested as an option in disorders of various systems including the respiratory system. The use of water as complementary is probably as old as mankind. Egyptian, Roman, Persian, Chinese and Greek ancient cultures often used warm and cold water as treatment^{1,2}. Hippocrates underlined the importance of water on body health in his book "On Airs, Water and Places". Bathing represented a common therapeutic approach in the temples of Asclepius. Plato perceived water as one of four body humors, while Thales as the basis of everything^{3,4}. Currently, aquatic therapy encompasses a broad range of therapeutic methods including hydrotherapy, balneotherapy, spa therapy and physiotherapy that take advantage of the physical properties of water for therapeutic purposes³. Definitions of aquatic therapeutic methods are frequently confused. The terms balneotherapy and hydrotherapy tend to be used interchangeably. Nonetheless, hydrotherapy represents a complementary therapy that uses water temperature and pressure as therapeutic agent⁵. On the contrary to hydrotherapy, balneotherapy uses thermal mineral water from natural springs, natural gases (CO₂, iodine, sulfur, radon, hydrogen sulfide) and edaphic remedies. Balneotherapy is often used synonymously for spa therapy, as it is usually practiced in spas⁵. Speleotherapy represents also another type of complementary therapy, which takes advantage of the subterranean environment⁶. This review summarizes the current state of knowledge regarding the effect of these approaches on the respiratory system.

EFFECT ON THE RESPIRATORY SYSTEM

A significant fact in favor of aquatic exercise for the respiratory system is that during aquatic treadmill running, oxygen consumption (VO₂) is 3 times greater at a given speed of ambulation in water than on land. Thus, a training effect may be achieved at a significantly slower speed than on land⁷. Studies investigating water immersion up-to shoulder levels at different temperatures (25°C, 34°C, and 40°C) showed increased metabolic

rate and VO₂ only at 25°C⁸. Two main factors associated with oxygen transport during immersion are temperature and hydrostatic pressure⁸. Oxygen transport was improved above neutral temperature, due to increase in cardiac output resulting from the combined actions of hydrostatic counter pressure and body heating^{8,9}. The immediate effect of body's immersion in water up to the neck is a decrease in vital capacity (VC) by 7-9%; therefore, the applicability of water immersion exercise for patients with low values remains debatable¹⁰. However, values of vital capacity increase significantly after a six-month program¹⁰. Furthermore, VC seems to increase when bath temperature increases. Tidal volume (TV) also increases in cold or hot water compared to thermo neutral water (i.e., TV 40°C >34°C <25°C)¹¹. Cold water immersion is also associated with a decrease in paCO₂¹². In the context of inhalation of hot air, no significant impact on overall symptom severity has been detected¹³.

Balneotherapy reduces also pain and improves respiratory muscles function¹⁴. With regards to speleotherapy, several components of the subterranean environment (normal biotic conditions, low mobility of air, low levels of dust, high rate of air ionization and radiation level) are considered beneficial for the respiratory system. Four forms of radiation can be used in patients with respiratory diseases - high level due to radon, moderate level - to

potassium -40, normal level - to normal karst rock, and low level - to common salt rock (halite)⁶.

Respiratory diseases had been widely considered a contraindication for aquatic therapy³. However, more recent evidence shows a beneficial role, if applied appropriately. Among respiratory disorders, the role of aquatic therapy is best studied in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Therefore, results for these diseases are presented in detail. Furthermore, balneotherapy seems to be beneficial for patients with connective tissue disorders and especially for patients with rheumatoid arthritis; thus, this method might have a beneficial effect for patients with an underlying connective tissue disease-related-respiratory disorder¹⁴. Caution is required for hydrotherapy in patients with bronchiectasis, as recreational and therapeutic amenities involving the use of water might represent a potential source of *Pseudomonas aeruginosa* for susceptible patient groups¹⁵.

With regards to the application of speleotherapy in respiratory diseases, this method has been most studied in patients with obstructive diseases and especially in patients with asthma^{2,6}. There is also limited evidence supporting its role in patients with bronchiectasis¹⁶. Table 1 summarizes the most well studied complementary therapies in patients with respiratory diseases.

TABLE 1. The most well studied complementary therapies in patients with respiratory diseases

Authors	Disease	Main intervention	Year
Wadell	COPD	Beneficial role of high intensity water training 3 times per week for 12 weeks at 34 °C plus land training	2004
Kurabayashi	COPD	Beneficial role of breathing exercises at 38 °C water 30 mins per day, 5 days per week for 2 months	2000
Severino	COPD	Beneficial role of hydrotherapy combined with pulmonary rehabilitation	2007
Rae	COPD	Beneficial role of submaximal upper body muscle physical training in a waterpool temperature of 32 °C	2009
Vu	COPD	Spa Therapy reduces residual volume	2005
McNamara	COPD	Head out of water immersion improves exercise capacity and quality of life	2013
Baldi	COPD	Positive effect of mud bath therapy on respiratory muscles function	2015
Novotny	Asthma	3 week sessions of speleotherapy improve lung function	1994
Vu	Asthma	Spa therapy reduces bronchial sensitivity	2004
Moore	Bronchiectasis	Increased risk for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in pool-based therapies	2002
Falagas	CTDs	Beneficial role of balneotherapy for connective tissue disorders	2012

PATIENTS WITH ASTHMA

Asthma was considered a contraindication for hydrotherapy, thus there are limited studies in the field¹⁷. Hydrogen sulfide seemed to represent a risk factor for exacerbation of asthma¹⁷. Nonetheless, more recent data present debatable and conflicting results¹⁸⁻²⁰. Furthermore, spa therapy seems to be beneficial in patients with asthma²¹. A study reported that spa therapy reduces bronchial sensitivity and could reduce corticosteroids dosage²¹. However, this result remains to be validated.

Speleotherapy, the use of subterranean environment, has been also investigated in patients with asthma and it was referred in Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines as a possible complementary therapy²². Several components of the subterranean environment (absence of normal biotic conditions, low mobility of air, low levels of dust, high rate of air ionization, radiation level) have been suggested to play a role in the treatment of asthma⁶. The main curative factors of speleotherapy in caves and mines for patients with asthma are thought to be air quality, underground climate and radiation. A slight improvement of lung function and a significant difference in terms of MEF25% and MEF50% has been reported after a 3-week radon-based speleotherapy⁶. However, currently there is insufficient evidence to assess reliably whether speleotherapy is beneficial for patients with asthma. Therefore, further studies are needed.

PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Patients with COPD is the most well studied population in water-based interventions; yet, data for the effectiveness of therapeutic aquatic exercise interventions in patients with COPD are still limited and there is minimal high quality evidence of its efficacy. However, on the contrary to past speculations, accumulating body of evidence shows that aquatic therapy represents a safe procedure for patients with COPD, if applied appropriately^{23,24}. Studies applied therapeutic aquatic exercise with an intensity ranging from 50% to 90% of VO_2 max. Patients underwent sessions of 30-50 minutes 2 to 5 days per week for 8 to 24 weeks at water temperature between 29 °C and 38 °C.

Grade A recommendation was derived from a study showing that high intensity water training 3 times per week for 12 weeks, engaged with land training, improves muscle performance and health-related quality of life in patients with moderate to severe COPD²⁵. Furthermore,

breathing exercises in a pool filled with 38 °C water 30 minutes per day, 5 days per week for 2 months is useful in the rehabilitation of emphysema²⁶.

With regards to **Grade B** recommendations, breathing exercises in water at 38 °C increase cardiac output and strengthen the diaphragm, resulting in a decreased dead space⁵. Hydrotherapy has been also associated with an increase in ejection fraction and FEV₁ and a decrease in PaCO₂ in patients with COPD who do not present with very low baseline values²⁷. Therefore, it was suggested that hydrotherapy in a pool at 38 °C for 30 min per day, 6 days per week, for 2 months could improve cardiac and respiratory function in patients with COPD. Furthermore, hydrotherapy combined with pulmonary rehabilitation seems to lead to better outcome in comparison to pulmonary rehabilitation alone²⁸.

Studies resulting in **Grade C** recommendations were rather heterogeneous according to functional and clinical variables used. A 15-min session of submaximal upper body muscle physical training in a waterpool temperature of 32 °C is feasible and safe for nonhypoxemic, normotensive COPD patients without heart failure^{23,29}.

With regards to **Grade D** recommendations, a study showed that complex spa therapy (swimming in a hot spring pool for 30 minutes 5 days per week and inhalation of 1 mL of iodine salt solution) reduces residual volume (RV)³⁰.

More recent studies have shown that aquatic therapy is a safe choice for patients with moderate to severe COPD, leading to better physical ability than land exercise^{24,31}. Furthermore, **head out of water immersion** (HOWI), previously contraindicated for patients with COPD, seems to be safe and leads to improved exercise capacity and quality of life³².

Recently published data showed that **mud bath therapy** (MBT) had a positive effect on endurance time and on parameters associated with respiratory muscles function, thus suggesting this method as a possible alternative³³. Furthermore, **hydrogen sulfide** (H₂S) had been widely considered detrimental for patients with asthma¹⁹; yet there is evidence showing that long-term H₂S exposure (even at the relatively high ambient concentrations found in areas such as Rotorua) is not associated with an increased risk for COPD and inhalation of gas containing thermal hydrogen sulfate lowers the viscosity of sputum¹⁸.

Finally, studies investigating the effect of **speleotherapy** in patients with COPD are limited. Various case control studies have reported an improvement in quality of life, FEV₁, paO₂, paCO₂². However, there is still lack of

high quality research in the field. Therefore, currently recommendation for speleotherapy in patients with COPD cannot be made.

Collectively, aquatic therapy is safe for patients with COPD, if applied appropriately. Patients with COPD might not afford land training and aquatic therapy represents an alternative, which could lead to better outcome regarding quality of life. Further studies investigating its efficacy are sorely needed.

CONCLUSION

Complementary therapies, either water-based or in subterranean environment, have been suggested in patients with respiratory diseases. Water has been widely used in the management of various diseases, since the earliest recorded history. The applicability of water-based therapies in patients with respiratory disorders had been debatable. However, more recent evidence shows that aquatic therapy is safe and could have a complementary role in the therapeutic management, if applied appropriately. Speleotherapy is best studied in patients with asthma and was previously reported in GINA guidelines. Nonetheless, data are still limited and there is minimal high quality evidence of its efficacy. Therefore, further studies investigating the effect of these complementary therapies on the respiratory system are anticipated.

No conflict of interest to declare

REFERENCES

1. Fleming SA, Gutknecht NC. Naturopathy and the primary care practice. *Primary care*. 2010;37:119-36.
2. Rashleigh R, Smith SMS, Roberts NJ. A review of halotherapy for chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:239-46.
3. Anstey KH, Roskell C. Hydrotherapy: Detrimental or beneficial to the respiratory system? *Physiotherapy*. 86:5-13.
4. Pope-Cruikshank J. Hydrotherapy. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))*: 1987). 1988;2:30-1.
5. Martin-Valero R. Evidence-Based Review of Hydrotherapy: Studies on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *International Journal of Aquatic Research and Education*. 2012.
6. Beamon S, Falkenbach A, Fainburg G, Linde K. Speleotherapy for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2001:CD001741.
7. Gleim GW, Nicholas JA. Metabolic costs and heart rate responses to treadmill walking in water at different depths and temperatures. *The American Journal of Sports Medicine*. 1989;17:248-52.
8. Choukroun ML, Varene P. Adjustments in oxygen transport during head-out immersion in water at different temperatures. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 1990;68:1475-80.
9. Mooventhan A, Nivethitha L. Scientific Evidence-Based Effects of Hydrotherapy on Various Systems of the Body. *North American Journal of Medical Sciences* 2014;6:199-209.
10. Gragos Maniu. Effects of an aquatic therapy program on vital capacity, quality of life and physical activity index in children with cerebral palsy HVM Bioflux. 2013.
11. Choukroun M-L, Kays C, Varène P. Effects of water temperature on pulmonary volumes in immersed human subjects. *Respiration Physiology* 1989;75:255-65.
12. Bleakley CM, Davison GW. What is the biochemical and physiological rationale for using cold-water immersion in sports recovery? A systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 2010;44:179-87.
13. Pach D, Knochel B, Ludtke R, Wruck K, Willich SN, Witt CM. Visiting a sauna: does inhaling hot dry air reduce common cold symptoms? A randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia*. 2010;193:730-4.
14. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice* 2009;63:1068-84.
15. Moore JE, Heaney N, Millar BC, Crowe M, Elborn JS. Incidence of *Pseudomonas aeruginosa* in recreational and hydrotherapy pools. *Communicable Disease and Public Health* 2002;5:23-6.
16. Rabbani B, Makki SS, Najafzadeh K, et al. Efficacy of Halotherapy for Improvement of Pulmonary function Tests and Quality of Life of Non-Cystic Fibrosis Bronchiectatic Patients. *Tanaffos* 2013;12:22-7.
17. Wang P, Zhang G, Wondimu T, Ross B, Wang R. Hydrogen sulfide and asthma. *Experimental Physiology* 2011;96:847-52.
18. Bates MN, Crane J, Balmes JR, Garrett N. Investigation of Hydrogen Sulfide Exposure and Lung Function, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Geothermal Area of New Zealand. *PloS one*. 2015;10.
19. Carlsen HK, Zoega H, Valdimarsdottir U, Gislason T, Hrafnkelsson B. Hydrogen sulfide and particle matter levels associated with increased dispensing of anti-asthma drugs in Iceland's capital. *Environmental Research* 2012;113:33-9.
20. Bates MN, Garrett N, Crane J, Balmes J. Associations of Ambient Hydrogen Sulfide Exposure with Self-Reported Asthma and Asthma Symptoms. *Environmental Research* 2013;122:81-7.
21. Vu K MF. Spa therapies for bronchial asthma. *Alternative and Complementary Therapies*. 2004.
22. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention update 2011.
23. Rae S, White P. Swimming pool-based exercise as pulmonary rehabilitation for COPD patients in primary care: feasibility and acceptability. *Primary care respiratory journal: Journal of the General Practice Airways Group* 2009;18:90-4.
24. de Souto Araujo ZT, de Miranda Silva Nogueira PA, Cabral EE, de Paula Dos Santos L, da Silva IS, Ferreira GM. Effectiveness of

- low-intensity aquatic exercise on COPD: a randomized clinical trial. *Respir Med* 2012;106:1535-43.
25. Wadell K, Sundelin G, Henriksson-Larsen K, Lundgren R. High intensity physical group training in water--an effective training modality for patients with COPD. *Respir Med* 2004;98:428-38.
 26. Kurabayashi H, Machida I, Tamura K, Iwai F, Tamura J, Kubota K. Breathing out into water during subtotal immersion: a therapy for chronic pulmonary emphysema. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2000;79:150-3.
 27. Kurabayashi H, Machida I, Kubota K. Improvement in ejection fraction by hydrotherapy as rehabilitation in patients with chronic pulmonary emphysema. *Physiotherapy research international: the Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy* 1998;3:284-91.
 28. Severino. The hydrotherapy in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *RBPS*. 2007.
 29. Perk J, Perk L, Boden C. Cardiorespiratory adaptation of COPD patients to physical training on land and in water. *ERJ* 1996;9:248-52.
 30. Vu K MF. Spa therapy for chronic obstructive pulmonary disease: Studies at the Misasa Medical Center. *Alternative and Complementary Therapies*. 2005.
 31. Wadell K. Water-based exercise is more effective than land-based exercise for people with COPD and physical comorbidities. *Journal of Physiotherapy* 2014;60:57.
 32. McNamara RJ, McKeough ZJ, McKenzie DK, Alison JA. Water-based exercise training for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013:Cd008290.
 33. Baldi S, Pinna GD, Bruschi C, et al. Medicinal clays improve the endurance of loaded inspiratory muscles in COPD: a randomized clinical trial of nonpharmacological treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:2235-48.

Νέες Θεραπείες στην Κυστική Ίνωση

**Κατερίνα Μανίκα¹,
Ιωάννης Κιουμής²**

¹Επίκουρη Καθηγήτρια Πνευμονολογίας ΑΠΘ
²Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας-
Λοιμξιολογίας ΑΠΘ
Μονάδα Αναπνευστικών Λοιμώξεων
και Κέντρο Κυστικής Ίνωσης Ενηλίκων,
Πνευμονολογική-Φυματιολογική Κλινική ΑΠΘ,
ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή Θεσσαλονίκη

Λέξεις κλειδιά:

- Κυστική ίνωση
- Τάξεις μεταλλάξεων
- Τροποποιητές

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι η συχνότερη κληρονομική νόσος της λευκής φυλής που περιορίζει την επιβίωση¹. Πρόκειται για μία πολυσυστηματική νόσο με εκδηλώσεις κυρίως από το πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα, που κληρονομείται με τον υπολειμματικό αυτοσωματικό χαρακτήρα. Η συχνότητά της συνίσταται σε 1 στις 3500 γεννήσεις στην καυκάσια φυλή, ενώ είναι πολύ σπανιότερη στις άλλες φυλές². Η συχνότητα των φορέων του υπολειμματικού γονιδίου ανέρχεται σε 1 στα 20 ως 1 στα 37 άτομα³. Στην Ελλάδα δεν υπάρχει ακριβής καταγραφή, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών εκτιμάται σε λιγότερο από 1000 άτομα. Η διάμεση ηλικία των θανόντων, όπως προκύπτει από τις τελευταίες βάσεις δεδομένων σε Ευρώπη και ΗΠΑ, είναι λίγο κάτω από τα 30 έτη^{4,5}. Λόγω της θεαματικής και διαρκούς αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, οι μισοί ασθενείς με ΚΙ είναι ενήλικες, ενώ πριν μερικές δεκαετίες στη συντριπτική τους πλειονότητα δεν έφθαναν στην ενηλικίωση⁶. Παρά το γεγονός ότι η αιτία θανάτου σε πάνω από το 70% είναι η αναπνευστική ανεπάρκεια⁴, η νόσος δεν είναι ευρέως γνωστή στους πνευμονολόγους, που στην πλειονότητα τους εξακολουθούν να τη θεωρούν παιδιατρική νόσο, γεγονός που δυσχεραίνει την επαρκή και τεκμηριωμένη αντιμετώπισή της.

Αιτία της ΚΙ είναι οι μεταλλάξεις ενός γονιδίου που βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωματοσώματος 7 και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 1480 αμινοξέων. Η πρωτεΐνη αυτή, που ονομάζεται ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της ΚΙ (cystic fibrosis conductance regulator, CFTR), λειτουργεί ως δίαυλος ιόντων χλωρίου και διττανθρακικών στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων¹. Η ελαττωματική λειτουργία του συγκεκριμένου γονιδίου έχει σαν συνέπεια τη μη φυσιολογική αγωγιμότητα του διαύλου χλωριούχων, ο οποίος ρυθμίζεται από την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP). Μέχρι του παρόντος έχουν περιγραφεί περισσότερες από 2000 μεταλλάξεις του γονιδίου, πολλές από τις οποίες έχουν άγνωστη λειτουργική επίπτωση^{7,8}. Ανάλογα με το επίπεδο της λειτουργικής ανωμαλίας οι μεταλλάξεις της ΚΙ διαχωρίζονται σε 6 ομάδες^{2,9}:

- I. Πλήρης απουσία της σύνθεσης της πρωτεΐνης CFTR
- II. Ελαττωματική ωρίμανση της πρωτεΐνης και αδυναμία της μεταφοράς της στην επιφάνεια του κυττάρου
- III. Αδυναμία απόκρισης του διαύλου στους σχετικούς αγωνιστές του εξ αιτίας μεταλλάξεων που αντικαθιστούν ορισμένα αμινοξέα της CFTR
- IV. Μειωμένη διακίνηση των χλωριούχων μέσω του διαύλου εξ αιτίας ελαττωματικής μορφής της CFTR
- V. Μειωμένη μεταγραφή κυρίως εξ αιτίας ανωμαλιών της δυνατότητας

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Κιουμής, Πνευμονολογική-Φυματιολογική
Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου»,
57010 Εξοχή Θεσσαλονίκη,
Τηλ.: 2313 307974, Fax: 2310 358477,
E-mail: ikioum@yahoo.gr

σύνδεσης του mRNA στο ενδοπλασματικό δίκτυο με συνέπεια την ελαττωμένη παραγωγή CFTR

VI. Μειωμένος χρόνος παραμονής του διαύλου των χλωριούχων στην επιφάνεια του κυττάρου.

Καθώς η διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων της CFTR είναι μικρή, ο γονότυπος δεν μπορεί να προδικάσει τη βαρύτητα του φαινοτύπου, δηλαδή της νόσου. Σε αυτή συμβάλουν διάφορες άλλες τροποποιητικές μεταλλάξεις καθώς και οι ρυθμίσεις της λειτουργίας του επιθηλιακού διαύλου Na (+) (ENaC)¹⁰.

Η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών, που στην Ευρώπη ανέρχονται σε 87,2%, φέρει μεταλλάξεις τάξης II¹¹. Η σχετική συχνότητα των μεταλλάξεων ποικίλει μεταξύ των διαφόρων χωρών, ωστόσο η συχνότερη μετάλλαξη είναι η Phe508del, μία μετάλλαξη τάξης II, το ποσοστό της οποίας στα αλλήλια των ασθενών της βάσης δεδομένων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κυστικής Ίνωσης κυμαίνεται μεταξύ του 23,77% στο Ισραήλ στο 81,97% στη Δανία⁵. Η μετάλλαξη αυτή είναι συχνότερη στη Βόρεια και Κεντρική Ευρώπη αλλά όχι τόσο στη Νότια Ευρώπη. Υπολογίζεται ότι ένα πολύ σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΚΙ που ανέρχεται σε 45% παγκοσμίως, είναι ομοζυγώτες αυτού του γονιδίου¹². Στην Ελλάδα το ποσοστό ομοζυγωτίας είναι περίπου 28%⁵. Παράλληλα, μία σπανιότερη μετάλλαξη τάξης III, η G551D είναι αρκετά συχνή στην Ιρλανδία, σε ποσοστό 8,47% και πολύ σπάνια στη Σκανδιναβία και τη Νότια Ευρώπη. Το σχετικά χαμηλό ποσοστό ομοζυγωτίας στη Phe508del σε συνδυασμό με την πρώτη θέση που κατέχει η Ελλάδα στη συχνότητα τριών από τις 15 συχνότερες μεταλλάξεις στην Ευρώπη⁵, την καθιστούν μία χώρα με συγκεκριμένες ιδιαιτερότητες στην κατανομή των μεταλλάξεων και κατ'επέκταση στην αντιμετώπιση της νόσου, όπως θα φανεί παρακάτω.

Η ανακάλυψη του γονιδίου του CFTR το 1989¹³ δημιούργησε, όπως ήταν αναμενόμενο, πολλές προσδοκίες για την οριστική θεραπεία της νόσου, με την εφαρμογή γονιδιακής θεραπείας, δηλαδή με την εισαγωγή στα παθολογικά κύτταρα του φυσιολογικού γονιδίου μέσω ενός μεταφορέα². Είναι προφανές ότι μια τέτοια θεραπεία θα είχε δύο βασικά πλεονεκτήματα: την αντιμετώπιση του προβλήματος στην αιτιολογική του βάση και τη δραστηριότητα σε όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως του γενετικού τους υποβάθρου. Σύντομα όμως διαπιστώθηκε ότι ο δρόμος προς την οριστική θεραπεία της ΚΙ ήταν πιο δύσκολος απ'ό,τι αρχικά αναμενόταν, καθώς η γονιδιακή θεραπεία δεν αποδείχθηκε τόσο εύκολη. Διάφοροι παράγοντες οδήγησαν στο συμπέρασμα αυτό, όπως η ικανότητα του αναπνευστικού επιθηλίου να απομακρύνει εξωγενές γενετικό υλικό, η παρουσία υποδοχέων για τους

ιούς-μεταφορείς στις πλάγιες και τη βασική μεμβράνη (και όχι την κορυφαία, όπου βρίσκεται ο CFTR) και η βαθμιαία ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των φορέων του φυσιολογικού γονιδίου^{2,14,15}.

Στον αντίποδα της γονιδιακής θεραπείας, η τρέχουσα αντιμετώπιση της ΚΙ, αν και έχει αποδειχθεί ότι επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου, δεν ανατρέπει τη φυσική της πορεία, καθώς δε στοχεύει στο παθοφυσιολογικό της υπόβαθρο, αλλά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Περιλαμβάνει παγκρεατικά ένζυμα, αναπνευστική φυσιοθεραπεία, εισπνεόμενα βλεννολυτικά και υπερωσμωτικά διαλύματα, αντιβιοτικά χορηγούμενα συστηματικά και σε εισπνεόμενη μορφή, διατροφική υποστήριξη και βρογχοδιασταλτικά¹⁶. Η συνδυαστική αυτή αντιμετώπιση στο πλαίσιο οργανωμένων κέντρων ΚΙ έχει αλλάξει ουσιαστικά την πρόγνωση της νόσου, όπως αποτυπώνεται από τη διάμεση προβλεπόμενη ηλικία, την ηλικία δηλαδή στην οποία αναμένεται να φθάσει το 50% των πασχόντων μία συγκεκριμένη χρονιά. Σύμφωνα με το αμερικανικό Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης, η διάμεση προβλεπόμενη ηλικία κατά το διάστημα 1986-1990 ήταν 28 έτη, ενώ το διάστημα 2010-2014 ανήλθε σε 39 έτη⁴. Παράλληλα η διάμεση ηλικία των θανόντων αυξήθηκε κατά 3 έτη τα τελευταία 15 χρόνια⁴. Με βάση τα δεδομένα αυτά είναι ρεαλιστικό να υποθέσει κανείς ότι τα παιδιά με ΚΙ που γεννιούνται σήμερα θα φθάσουν την 5η-6η δεκαετία της ζωής¹⁷. Ωστόσο οι τρέχουσες θεραπείες είναι χρονοβόρες, καθιστώντας την καθημερινότητα των ασθενών ιδιαίτερα δύσκολη, ενώ παράλληλα αφήνουν σημαντικά περιθώρια βελτίωσης όσον αφορά την επιβίωση.

Νέα σελίδα στην αντιμετώπιση της ΚΙ έρχονται να φέρουν οι τροποποιητές (modulators) του CFTR, που ουσιαστικά αλλάζουν το πρίσμα θεώρησης της ΚΙ και αντί να στοχεύουν στο σύμπτωμα, όπως η τρέχουσα θεραπεία ή το παθολογικό γονίδιο, όπως η γονιδιακή θεραπεία, επιχειρούν να επέμβουν στην παθολογική πρωτεΐνη^{1,2,18}. Στο πλαίσιο αυτό, είναι λογικό ότι η αντιμετώπιση «εξατομικεύεται» ανάλογα με το επίπεδο βλάβης του CFTR, δηλαδή ανάλογα με την υποκείμενη μετάλλαξη. Τρεις κατηγορίες φαρμάκων σε per os μορφή έχουν μελετηθεί σε αυτή την κατεύθυνση και αφορούν τις 3 πρώτες τάξεις μεταλλάξεων:

1. Παράγοντες που προάγουν την «ανάγνωση» του mRNA, παρά την ύπαρξη κωδικονίου τερματισμού, όπως το ataluren
2. Διορθωτές του CFTR, που βελτιώνουν τη διακίνηση προς την επιφάνεια του κυττάρου και τη λειτουργία των διαύλων, όπως ο lumacaftor
3. Ενισχυτές του CFTR, που αυξάνουν το χρόνο που ο

δίαυλος, ο οποίος ήδη βρίσκεται στην επιφάνεια του κυττάρου, παραμένει ανοιχτός, όπως ο ivacaftor^{1,2}.

Ο ivacaftor, το πρώτο φάρμακο της ευρύτερης κατηγορίας των τροποποιητών που έλαβε έγκριση και κυκλοφορεί, αποτέλεσε μία πραγματική επανάσταση και θεωρήθηκε ως το σημαντικότερο φάρμακο του 2012². Τα αποτελέσματα της αρχικής μελέτης φάσης II¹⁹, δηλαδή η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της μεταφοράς ιόντων χλωρίου μέσω μέτρησης του ρινικού δυναμικού και της δοκιμασίας ιδρώτα σε ασθενείς με τη μετάλλαξη G551D, μία μετάλλαξη τάξης III επιβεβαιώθηκαν από δύο μελέτες φάσης III. Η μελέτη STRIVE²⁰ σε ασθενείς άνω των 12 ετών με FEV₁ 40-90% και η μελέτη ENVISION²¹ σε ασθενείς άνω των 6 ετών με FEV₁ 40-105% έδειξαν ότι σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα αλληλίο G551D, η χορήγηση του ivacaftor είχε ως αποτέλεσμα βελτίωση της δοκιμασίας ιδρώτα και της αναπνευστικής λειτουργίας μέσα σε δύο εβδομάδες, αλλά και αύξηση του βάρους, βελτίωση της ποιότητας ζωής και ελάττωση των παροξύνσεων. Τα οφέλη αυτά διατηρούνται με την παρατεταμένη χρήση και επιπλέον περισσότερο μακροχρόνιες επιδράσεις αρχίζουν να γίνονται αντιληπτές. Σε αυτές συγκαταλέγονται η μείωση της χρόνιας λοίμωξης από *P. aeruginosa*, η ελάττωση του ρυθμού έκπτωσης του FEV₁, η βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη και της ανάπτυξης στα παιδιά^{22,23}.

Το βασικό μειονέκτημα του ivacaftor είναι ότι τα οφέλη που προσφέρει αφορούν ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών. Η μετάλλαξη G551D είναι η συχνότερη μετάλλαξη της τάξης III και αφορά το 4% των ασθενών²⁴, ενώ το ποσοστό αυτό είναι ακόμη μικρότερο στην Ελλάδα. Στην τάξη αυτή, ο διάυλος βρίσκεται ήδη στην επιφάνεια του κυττάρου και με την επίδραση του φαρμάκου ο χρόνος που παραμένει ανοιχτός αυξάνεται, οπότε διευκολύνεται η έξοδος των ιόντων χλωρίου. Ο ivacaftor έχει επίσης πάρει ένδειξη για άλλες ακόμη σπανιότερες μεταλλάξεις της τάξης αυτής και για μία μετάλλαξη τάξης IV, την R117H^{18,25}. Ωστόσο η χορήγηση του ivacaftor σε ομοζυγώτες της Phe508del στη μελέτη DISCOVER δεν είχε θετικά αποτελέσματα²⁶. Το γεγονός αυτό ήταν μάλλον αναμενόμενο, καθώς στη μετάλλαξη αυτή δεν είναι δυνατή η σωστή αναδίπλωση και διακίνηση της πρωτεΐνης μέχρι την επιφάνεια του κυττάρου και αυτό δε μπορεί να αποκατασταθεί με τη χρήση του ivacaftor, που βελτιώνει τη λειτουργία του διαύλου που ήδη βρίσκεται στη σωστή του θέση. Επομένως, συνυπολογίζοντας όλες τις μεταλλάξεις ένα ποσοστό κάτω του 7% (που είναι ακόμη μικρότερο στην Ελλάδα) μπορεί να ωφεληθεί από το νέο αυτό παράγοντα¹⁸.

Η προσπάθεια αποκατάστασης της παθολογικής

πρωτεΐνης σε ομοζυγώτες της Phe508del οδήγησαν στη μελέτη του lumacaftor, ενός διορθωτή που αποδείχθηκε in vitro ότι βελτιώνει την επεξεργασία της παθολογικής πρωτεΐνης και τον αριθμό των διαύλων που φθάνουν στην επιφάνεια του κυττάρου. Στην αρχική μελέτη φάσης IIa σε ομοζυγώτες της Phe508del ο lumacaftor οδήγησε σε μικρή βελτίωση της δοκιμασίας ιδρώτα αλλά όχι του ρινικού δυναμικού και της αναπνευστικής λειτουργίας²⁷. Το επόμενο βήμα ήταν η μελέτη φάσης II της συγχορήγησης lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς ομόζυγους ή ετερόζυγους της Phe508del, ώστε να διερευνηθεί το όφελος από τη συνδυασμένη αντιμετώπιση της προβληματικής επεξεργασίας και λειτουργικότητας του παθολογικού CFTR²⁸. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε μία μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική βελτίωση του FEV₁ στους ομοζυγώτες, αλλά όχι στους ετεροζυγώτες ασθενείς. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι ο αριθμός των ετεροζυγωτών ήταν μάλλον μικρός (27 άτομα) και δεν έγινε διάκριση ανάλογα με τη 2^η μετάλλαξη. Παρόλα αυτά η μελέτη αυτή αποτέλεσε σταθμό στην ιστορία της ΚΙ, καθώς έδειξε ότι η αιτιολογική προσέγγιση της συνηθέστερης μετάλλαξης του CFTR ήταν εφικτή.

Με οδηγό την προαναφερθείσα μελέτη οι TRANSPORT και TRAFFIC, μελέτες φάσης III κατάφεραν να δείξουν μέτρια θετικά αποτελέσματα. Στις μελέτες συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1108 ομοζυγώτες για την Phe508del, ηλικίας άνω των 12 ετών με μέσο FEV₁ 61%²⁹. Μετά από 24 εβδομάδες συγχορήγησης lumacaftor/ivacaftor διαπιστώθηκε βελτίωση του FEV₁ σε ποσοστό 2,6-4% (πρωτεύων καταληκτικός στόχος). Η μικρή αυτή αύξηση του FEV₁ αφορούσε όλες τις ομάδες των ασθενών, ανεξάρτητα από την ηλικία, τη βαρύτητα της πνευμονικής νόσου, το φύλο και τη χρόνια λοίμωξη από *P. aeruginosa*. Παράλληλα διαπιστώθηκε μικρότερος αριθμός παροξύνσεων κατά 30-39% και βελτίωση του BMI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor ήταν καλά ανεκτός αφού το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 4,2% σε σχέση με 1,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας στις μελέτες αυτές αν και στατιστικά σημαντική είναι τόσο μικρή που η κλινική της σημασία είναι ίσως αμφισβητήσιμη. Ωστόσο η ελάττωση των παροξύνσεων και η αύξηση του BMI θεωρήθηκαν επαρκώς σημαντικές, ώστε ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor να λάβει έγκριση από τον FDA στις 2 Ιουλίου του 2015 για ομοζυγώτες Phe508del, ηλικίας άνω των 12 ετών. Με αυτόν τον τρόπο είναι πλέον διαθέσιμη η πρώτη τροποποιητική θεραπεία για σχεδόν τους μισούς ασθενείς με ΚΙ παγκοσμίως¹⁸. Από την άλλη

πλευρά το υψηλό κόστος της ετήσιας θεραπείας (περίπου 300.000 δολάρια) γεννά σημαντικά ερωτήματα για τη δυνατότητα πρόσβασης του συνόλου των ασθενών αυτή³⁰. Σε κάθε περίπτωση η έγκριση του συνδυασμού lumacaftor/ ivacaftor άνοιξε το δρόμο σε ένα νέο ορίζοντα αντιμετώπισης στην ΚΙ και παράλληλα αρκετές κλινικές μελέτες διεξάγονται σε ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες της Phe508del χρησιμοποιώντας άλλους διορθωτές και ενισχυτές¹⁸.

Όσον αφορά την τάξη I των μεταλλάξεων του CFTR, που αφορά περίπου το 10% των ασθενών με ΚΙ, σημαντικά βήματα έχουν ήδη διεξαχθεί και η πρόταση για κλινική χρήση ενός νέου τροποποιητικού παράγοντα είναι μάλλον κοντά^{1,2}. Στις μεταλλάξεις αυτές, λόγω της ύπαρξης ενός πρώιμου κωδικονίου τερματισμού στο mRNA, η σύνθεση της πρωτεΐνης κατά τη μετάφραση διακόπτεται πρόωρα. Τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για να υπερκεράσουν την πρώιμη ύπαρξη του κωδικονίου τερματισμού ώστε η διαδικασία της μετάφρασης να συνεχιστεί, ήταν αμινογλυκοσίδες³¹, των οποίων η τοξικότητα και η παρεντερική χορήγηση δημιούργησαν αρκετά προβλήματα, ενώ τα οφέλη δεν ήταν σημαντικά^{32,33}. Το συνθετικό ανάλογο αυτών είναι το ataluren που έχει ήδη λάβει έγκριση για τη μυϊκή δυστροφία Duchenne, που οφείλεται σε ανάλογο κωδικόνιο τερματισμού^{2,34}. Μετά από μελέτες φάσης II που έδειξαν ότι είναι ασφαλές και καλά ανεκτό³⁵⁻³⁸, μία μελέτη φάσης III ανακοινώθηκε το 2014³⁹. Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν 238 ασθενείς με τουλάχιστον μία μετάλλαξη της τάξης I, ηλικίας άνω των 6 ετών. Στο σύνολο των ασθενών δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ούτε στην αναπνευστική λειτουργία

ούτε στον αριθμό των παροξύνσεων μεταξύ ataluren και εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο η υποομάδα των ασθενών που δεν λάμβανε εισπνεόμενη τομπραμυκίνη εμφάνισε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις προαναφερθείσες παραμέτρους με τη χορήγηση του ataluren. Οι συγγραφείς θεώρησαν ως πιθανή ερμηνεία για το γεγονός αυτό την ενδεχόμενη εμπλοκή της τομπραμυκίνης στο μηχανισμό δράσης του φαρμάκου. Στο πλαίσιο αυτό η επίδραση του ataluren σε ασθενείς χωρίς λήψη τομπραμυκίνης βρίσκεται υπό νέα μελέτη φάσης III.

Η εισαγωγή των τροποποιητών στη θεραπευτική φαρέτρα της ΚΙ αποτελεί ένα σημαντικό βήμα, όχι μόνο για τη συγκεκριμένη νόσο αλλά και για όλα τα γενετικά νοσήματα για διάφορους λόγους. Πρώτον, οι τροποποιητές αναστρέφουν τις επιδράσεις της γενετικής βλάβης επιδιορθώνοντας τη λειτουργία του παθολογικού διαύλου σε μία μειονότητα ασθενών που δικαιούνται πλέον να ελπίζουν σε μία σαφώς καλύτερη επιβίωση με καλύτερη ποιότητα ζωής. Δεύτερον, δίνουν μία μικρή ώθηση στην πλειονότητα των ασθενών με ΚΙ, ανοίγοντας το δρόμο σε νέες συνδυαστικές παρεμβάσεις. Τρίτον, αλλάζουν το πρίσμα θεώρησης της αντιμετώπισης της ΚΙ με βάση την εξατομικευμένη προσέγγιση. Τέλος, αποδεικνύουν ότι η επιτυχής τροποποίηση της βασικής βλάβης στην ΚΙ είναι εφικτή και ενδεχομένως νέα φάρμακα και νέες στρατηγικές θα μπορέσουν να αναστείλουν τη φυσική πορεία της νόσου, καθιστώντας την –επιτέλους– μία κληρονομική πάθηση χωρίς θανατηφόρο έκβαση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

New treatments in Cystic Fibrosis

**Katerina Manika¹,
Ioannis Kioumis²**

¹Assistant Professor in Pulmonary Medicine

²Associate Professor in Pulmonary Medicine and Infectious Diseases, Respiratory Infections Unit and Adult Cystic Fibrosis Center, Pulmonary Department, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papanikolaou" Hospital, Exohi, Thessaloniki, Greece

Key words:

- Cystic fibrosis
- Mutation classes
- Modulators

Correspondence:

Ioannis Kioumis,
Pulmonary Department, Aristotle University of Thessaloniki, "G. Papanikolaou" Hospital, 57010 Exohi, Thessaloniki, Greece
Tel.: +30 2313 307974, Fax: +30 2310 358477,
E-mail: ikioum@yahoo.gr

Cystic Fibrosis (CF) is the most common life-limiting autosomal recessive disease in Caucasians¹. It is a multisystem disease that is mainly characterized by respiratory and gastro-intestinal manifestations. CF affects 1 in 3500 live births in Caucasians but is much rarer in other populations² whereas about 1 in 20 to 1 in 37 individuals are healthy carriers of the recessive gene³. Accurate data are lacking in Greece, however it is estimated that the number of patients is around 1000. The median age of death in the annual USA and European reports is below 30 years^{4,5}. Due to the continuous and significant increase in survival, even though some decades ago CF patients did not reach adulthood, today about half of the CF population are adults⁶. The main cause of death in over 70% is respiratory failure⁴ however CF is not widely known to chest physicians who still consider it as a children's disease and that may interfere with its optimum management.

CF is caused by mutations of a gene located on the long arm of chromosome 7 which encodes a 1,480 amino-acid protein. This protein is known as the cystic fibrosis conductance regulator (CFTR) and operates as a chloride and bicarbonate channel on the apical membrane of epithelial cells¹. The defective function of the CFTR gene leads to an abnormal conductance of the chloride channel which is regulated by cAMP. It is noteworthy that 2000 different mutations of the CFTR gene have been discovered so far some of which have an unknown impact^{7,8}, and this number along with the effect of other genes lead to the different phenotypes of the disease. Mutations of the CFTR gene can be divided into 6 classes^{2,9}:

- I. Total absence of CFTR synthesis
- II. Defective CFTR maturation and transportation to the cell surface
- III. Defective reaction and regulation of the protein- the open probability is reduced
- IV. Reduced channel conductance due to abnormal CFTR
- V. Reduced transcription due to abnormal conjunction to the endoplasmic reticulum resulting in reduced number of channels on the cell surface
- VI. Reduced stay of the channel on the cell surface.

As the CFTR mutation penetration is limited, the genotype cannot fully predict disease severity which is also regulated by other mutations and epithelial Na⁺ channel function (eNAC)¹⁰.

In the vast majority of patients which reaches 87.2% in Europe, CF is caused by class II mutations¹¹. The relative frequency of the CFTR mutations varies between countries. The commonest mutation is Phe508del, which belongs in class II. The percentage of Phe508del in the alleles of different

European countries ranges from 23.77% in Israel to 81.97% in Denmark⁵ and is higher in Northern and Central Europe than in Southern Europe. It is estimated that a very high percentage of CF patients worldwide (up to 45%) are homozygous for this allele¹². In addition a rarer class III mutation, G551D is quite common in Ireland (8.47%) but rare in Scandinavian countries and Southern Europe. In Greece, the percentage of Phe508del homozygotes is relatively low, about 28%⁵. Furthermore, Greece ranks first in the frequency of 3 out of the 15 commonest mutations in Europe⁵. These two facts render our country quite unique in the distribution of different mutations and that has consequences in the management of the disease, as described below.

The discovery of the CFTR gene in 1989¹³ raised hope for the definite cure of the disease by gene therapy which is based on the introduction of the normal CFTR gene by a vector into the abnormal CF epithelial cells². Gene therapy would obviously have two basic advantages: dealing with the root of the disease and being effective in all patients irrespective of their mutation. However it soon became apparent that the route to CF cure was more difficult than initially anticipated. Gene therapy did not turn out to be as easy as once thought due to a number of reasons including the ability of the respiratory epithelium to keep out foreign genetic material, the presence of viral vector receptors on the basolateral but not the apical membrane (where the CFTR is located) and the presence of antibodies^{2,14,15}.

The current management of CF is situated on the opposite side of gene therapy and consists of management of symptoms. It includes enzyme replacement therapy, inhaled mucolytic and hyperosmolar solutions, antibiotics administered both systematically and by inhalation, airway clearance techniques, nutritional support and bronchodilators¹⁶. This multidisciplinary approach in the setting of organized CF centers has literally changed the natural course of the disease. This change is clearly indicated by the median predicted survival, which is the age that 50% of patients is expected to reach in a certain year. Based on the USA CF Foundation, median predicted survival was 28 years in the period 1986-1990 and 39 years in the period 2010-2014⁴. In addition the median age of death increased by 3 years in the last 15 years (4=CFF). Based on these facts it is realistic to assume that children with CF born today may actually reach the 5th-6th decade¹⁷. However current treatments are time-consuming, rendering the every-day life of CF patients extremely difficult while survival is still heavily compromised.

In the recent years a new category of drugs called CFTR modulators have been introduced, thereby opening a new era in the treatment of CF. Modulators are aiming at the abnormal protein in contradiction to gene therapy which aims at the abnormal gene and current treatment which is dealing with CF symptoms^{1,2,18}. In this setting treatment is individualized according to the CFTR defect, and the underlying mutation. Three new subcategories of *per os* drugs have been studied in this direction and involve the first 3 mutation classes:

1. Agents that promote ribosomal readthrough of non-sense mutations, such as ataluren
2. CFTR correctors which improve CFTR trafficking to the cell surface and its function, such as lumacaftor
3. CFTR potentiators which increase time of the open state of the channel that is already situated on the cell surface, such as ivacaftor^{1,2}.

Ivacaftor, the first modulator that has been approved was considered the most important new drug of 2012². The initial phase II study¹⁹ showed improvement of lung function and of chloride transport both by nasal potential difference and sweat chloride concentration in patients with at least one copy of the G551D mutation. The results were confirmed by two phase III studies. STRIVE²⁰ in patients above 12 years of age with an FEV₁ 40-90% and ENVISION²¹ in patients over 6 years old with an FEV₁ 40-105% showed that in patients with at least one G551D allele ivacaftor resulted in improvement of sweat chloride concentration and pulmonary function within two weeks and also increase in body weight, improvement of quality of life and reduction of exacerbations. These results are sustained after prolonged use so that longer term effects become apparent, i.e. less frequent infection with *P. aeruginosa*, decrease in lung function decline, improvement in glucose tolerance and in growth in children^{22,23}.

Unfortunately ivacaftor is effective in a minority of patients. G551D is the most common class III mutation affecting 4% of patients²⁴, whereas this percentage is even lower in Greece. In this mutation class the channel is located on the cell surface and with ivacaftor the time it is open increases resulting in adequate chloride transport. Ivacaftor is also indicated for other rarer class III mutations and one class IV mutation, R117H^{18,25}. However administration of ivacaftor in Phe508del homozygous patients did not have positive results (DISCOVER²⁶). This observation was rather anticipated since in this case folding and processing of the abnormal protein to the cell surface is problematic whereas ivacaftor improves channel function when it is already in its proper location.

Therefore only 7% of CF patients can actually benefit from ivacaftor and the percentage is lower in Greece¹⁸.

The attempt to restore channel processing to the cell surface in homozygous Phe508del patients led to lumacaftor, a corrector that in vitro improves Phe508del CFTR function. In the initial phase IIa study lumacaftor resulted in a decrease of sweat chloride values but not in improvement of nasal potential difference or lung function²⁷. Consequently a phase II study of co-administration of lumacaftor/ ivacaftor in homozygous or heterozygous Phe508del patients was designed in order to estimate the benefit of combined treatment²⁸. A small but significant increase in FEV₁ in homozygotes but not heterozygotes was observed. It should however be noted that the number of heterozygotes was small (27 patients) and different mutations were included. In any case this study was considered a mile stone in CF treatment as it showed that management of the basic defect in the most common CF mutation was possible.

As a consequence two phase III studies, TRANSPORT and TRAFFIC were performed with moderate results. After 24 weeks of lumacaftor/ ivacaftor in 1108 homozygous Phe508del patients over 12 years of age with mean FEV₁ 61%²⁹ an improvement of FEV₁ by 2.6-4% (primary endpoint) was observed. This small increase was observed in all patient groups regardless of age, lung disease severity, gender and chronic *P. aeruginosa* infection. In addition exacerbation rate was reduced by 30-39% and BMI improved. Lumacaftor/ ivacaftor was well tolerated and rate of discontinuation due to an adverse event was 4.2% among patients who received the drugs versus 1.6% among those who received placebo.

Although improvement of pulmonary function in TRANSPORT and TRAFFIC was statistically significant, it was so small that its clinical relevance is doubtful. However reduction of exacerbation rate and BMI increase were considered adequate and the lumacaftor/ivacaftor combination was approved by the FDA on July 2nd, 2015 for homozygous Phe508del patients over 12 years of age. Therefore the first modulator treatment for almost half the CF population worldwide is now available¹⁸. However the high cost of this treatment (around 300.000 dollars per year) raises important considerations regarding its availability³⁰. In any case, approval of the lumacaftor/ ivacaftor combination opens a new era in CF treatment and several clinical studies with other correctors and potentiators are underway for homozygous and heterozygous Phe508del patients¹⁸.

Regarding CFTR class I mutations which affect about

10% of the CF population approval of another modulator is not far away^{1,2}. In class I mutations, protein synthesis is terminated before it reaches its full length, due to a premature termination codon in mRNA. The first drugs used for this class were aminoglycosides (31=18). However, toxicity and parenteral way of administration contributed to an unfavorable profile, while benefits were not universal^{32,33}. A synthetic alternative is ataluren which has already been approved for patients with Duchenne muscular dystrophy due to a stop codon^{2,34}. After phase II studies according to which ataluren was proven safe and well tolerated³⁵⁻³⁸, a phase III study was published in 2014³⁹. This study included 238 patients with at least one class I mutation, aged over 6 years. No significant difference in pulmonary function or exacerbation rate between ataluren and placebo was observed. Nevertheless, in the subgroup not receiving inhaled tobramycin a statistically significant improvement of the above parameters was detected. The authors hypothesized that tobramycin may interfere with ataluren's mechanism of action thus ataluren without co-administration of tobramycin is currently being studied in a new phase III study.

Introduction of modulators in the treatment of CF is a significant step forward for all inherited diseases for a number of reasons. First, modulators are directed at the immediate effects of the abnormal CFTR changing the channel function in a minority of patients who already hope for a much better quality of life and survival. Second, they give a boost of optimism to the majority of the CF population while new combination approaches are underway. Third, they change the way of thinking in CF management based on personalized medicine. Finally, they prove that effective management of the genetic defect in CF is possible and hopefully new drugs and new strategies will be able to reverse the natural cause of the disease, rendering CF an inherited disease without a life-limiting outcome.

REFERENCES

1. Lane MA, Doe SJ. A new era in the treatment of cystic fibrosis. Clin Med 2014;14:76-8.
2. Bosch B, De Boeck KD. Searching for a cure for cystic fibrosis. A 25-year quest in a nutshell. Eur J Pediatr 2016;175:1-8.
3. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellin I, Calero Acuña C. CFTR protein repair therapy in cystic fibrosis. Arch Bronconeumol 2014;50:146-50.
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014 Annual Data Report. Bethesda, Maryland, 2015.
5. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. Annual data

- report (year 2013). Version 02.2016
6. Elborn JS, Bell CS, Madge SL et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2016;47:420-8.
 7. Cystic Fibrosis Mutation Database. www.genet.sickkids.on.ca/
 8. Toronto, Cystic Fibrosis Centre at the Hospital for Sick Children. 2015, Cystic fibrosis mutation database. Retrieved from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>
 9. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell* 2016;27:424-33.
 10. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1845-54.
 11. De Boeck K, Zolinb A, Cuppens H, Olesend HV, Vivianib L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2014;13:403-9.
 12. US CF Foundation, Johns Hopkins University, the Hospital for Sick Children. The clinical and functional translation of CFTR (CFTR2). 2011. (<http://cftr2.org>)
 13. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-65.
 14. Castellani S, Conese M. Lentiviral vectors and cystic fibrosis gene therapy. *Viruses* 2010;2:395-412.
 15. Halbert CL, Standaert TA, Aitken ML, Alexander IE, Russell DW, Miller AD. Transduction by adeno-associated virus vectors in the rabbit airway: efficiency, persistence, and readministration. *J Virol* 1997;71:5932-41.
 16. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-9.
 17. Mackenzie T, Gifford A, Sabadosa K, et al. Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Ann Intern Med* 2014;161:233-41.
 18. Kuk K, Taylor-Cousar J. Lumcaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis* 2015;9:313-26.
 19. Accurso F, Rowe S, Clancy J et al. Effect of Vx-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010;363:1991-2003.
 20. Ramsey B, Davies J, McElvaney N et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
 21. Davies J, Wainwright C, Canny G et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219-25.
 22. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci* 2016;61:198-207.
 23. Rowe SM, Heltshe SL, Gonska T, et al. Clinical mechanism of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator ivacaftor in G551D-mediated cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:175-84.
 24. Boyle M, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63.
 25. De Boeck K, Munck A, Walker S et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros* 2014;13:674-80.
 26. Flume P, Liou T, Borowitz D et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del CFTR mutation. *Chest* 2012;142:718-24.
 27. Clancy J, Rowe S, Accurso F, et al. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR Corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Thorax* 2012;67:12-8.
 28. Boyle M, Bell S, Konstan, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2: 527-38.
 29. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;16:220-31.
 30. Rehman A, Ul-Ain Baloch N, Janachi IA. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:1783.
 31. Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med* 1996;2:467-69.
 32. Clancy JP, Bebök Z, Ruiz F, King C, Jones J, Walker L. Evidence that systemic gentamicin suppresses premature stop mutations in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1683-92.
 33. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A, Bidou L, Parbaille B, Pierrot S. In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *BMC Med* 2007;5:5.
 34. Aurino S, Nigro V. Readthrough strategies for stop codons in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2006;25:5-12.
 35. Sermet-Gaudelus I, Boeck KD, Casimir GJ, et al. Ataluren (PTC124) induces cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression and activity in children with nonsense mutation cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1262-72.
 36. Clancy JP, Konstan MW, Rowe SM, et al. A Phase 2 study of PTC124 in cystic fibrosis patients harboring premature stop mutations. *Pediatr Pulmonol* 2006;40(Suppl29):301.
 37. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008;372:719-27.
 38. Wilschanski M, Miller LL, Shoseyov D, et al. Chronic ataluren (PTC124) treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2011;38:59-69.
 39. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. A randomized placebo-controlled trial of ataluren for the treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2014;2:539-47.

CDC and PHE recommendations for the antiviral treatment and prophylaxis of influenza

**Argyris Tzouvelekis MD, PhD, MSc,
Demosthenes Bouros MD, PhD, FERS,
FAPSR, FCCP**

First Academic Department of
Pneumology, Hospital for Diseases of the
Chest, "Sotiria", Medical School, National and
Kapodistrian University of Athens, Athens,
Greece

Key words

- Influenza
- Treatment
- Antiviral drugs

Correspondence:

Prof. Demosthenes Bouros MD, PhD, FERS, FAPSR, FCCP
Hospital for Chest Diseases "SOTIRIA"
152 Messogion Av., Athens 11527, Greece
E-mail: debouros@med.uoa.gr, debouros@gmail.com

SUMMARY

Influenza is a major cause of severe respiratory infections with excessive morbidity and mortality globally. Annual epidemics or pandemics still exert a major health and socioeconomic burden. Vaccination remains the principal means for preventing influenza-related morbidity and mortality. However, antiviral agents present with major beneficial effects since they could improve viral clearance, shorten illness duration and hospitalizations, diminish complications, reduce death risks and limit disease transmission. Decisions about starting antiviral treatment should not wait for test results or laboratory confirmation of influenza. When there is clinical suspicion of influenza and antiviral treatment is indicated, antiviral treatment should be started within 48 hours after the symptom onset. Oral oseltamivir for 5 days represent the optimal therapeutic regimen for both prophylaxis and treatment of influenza infection. Inhaled zanamivir is the first line of treatment for influenza infection (complicated or uncomplicated) in immunocompromised individuals or in cases of confirmed H1N1 infections with suspected resistance to oseltamivir. This short review summarizes the current Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the Centers for Disease Control (CDC) and the Public Health England (PHE) recommendations for the antiviral treatment and prophylaxis of influenza infection. *Pneumon 2016, 29(4):282-287.*

INTRODUCTION

Influenza is a major cause of severe respiratory infections with excessive morbidity and mortality globally. Annual epidemics or pandemics still exert a major health and socioeconomic burden¹. Rapidly emerging evidence from large multicenter randomized controlled trials (RCTs) suggests that antiviral agents present with major beneficial effects since they could improve viral

clearance, shorten illness duration and hospitalizations, diminish complications, reduce death risks and limit disease transmission^{1,2}. Despite the above promising data, it is worth noting that antiviral agents for influenza are an adjunct to vaccine and not a substitute. Vaccination remains the principal means for preventing influenza-related morbidity and mortality³. However, a history of influenza **immunization does not exclude influenza** as a possible diagnosis. While influenza is unpredictable, laboratory data suggest that influenza A (H3N2) viruses are predominating during the 2016-17 season. Influenza A (H3N2)–predominant seasons often are associated with more severe illness, especially in young children and older adults¹. While serious influenza complications can occur in people of any age, certain people are at **greater risk** for complications (Table 1).

Currently, there are three FDA-approved antiviral drugs recommended by CDC (<https://www.cdc.gov/flu/antivirals/whatyoushould.htm>) this season to treat influenza¹⁻⁵. These drugs belong to the subclass of neuraminidase inhibitors and are the following:

TABLE 1. Risk factors for acute complicated influenza infection

Chronic Lung Diseases	Asthma COPD Cystic Fibrosis Pulmonary Fibrosis Bronchiectasis
Cardiovascular Disorders	Congenital Heart Disease Coronary Artery Disease
Hematological Disorders	Sickle cell disease
Endocrine Disorders	Diabetes Mellitus
Kidney Disorders	Chronic Renal Failure
Liver Disorders	Hepatitis, Hepatic Failure, Liver Cirrhosis
Metabolic Disorders	Mitochondrial disorders
Age	<2 or >65 years
Immunosuppression	HIV, chemotherapy
Other conditions	Pregnancy (up to two weeks postpartum), alcoholism, drug abuse, obesity, people <19 years of age who are receiving long-term aspirin therapy, malignancies

1. Oseltamivir (trade name Tamiflu®), is available as a pill or liquid. Generic oseltamivir is available as a pill.
2. Zanamivir (trade name Relenza®), is a powder that is inhaled. (Relenza® is not recommended for people with breathing problems like asthma or COPD).
3. Peramivir (trade name Rapivab®). Food and Drug Administration approved it to treat influenza infection in adults as an IV formulation.

PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS AND TOXICITY

1. Oseltamivir: Oseltamivir is an inhibitor of the influenza neuramidase enzyme and has been approved for the treatment of uncomplicated acute illness due to influenza A and B infection in patients aged ≥1 year who have been symptomatic for no more than two days. It can also be for the chemoprophylaxis of influenza in adolescents 13 years and older. Oseltamivir is available for oral administration in 30 mg, 45 mg, and 75 mg capsules and liquid suspension. It is systemically administered as prodrug (phosphate) and is hydrolysed hepatically to the active metabolite, the free carboxylate of oseltamivir. Oseltamivir carboxylate is extensively eliminated by renal excretion and reaches a peak effect (as indicated by reduction in viral titers) within 24 hours following administration. Coadministration with food has no significant effect in oseltamivir peak plasma levels while it is, yet, not known whether oseltamivir is distributed into human breast milk; however, preclinical studies have shown that oseltamivir carboxylate is distributed into the milk of lactating rats. The most frequent side-effects are nausea, vomiting, that are mild to moderate and usually occur within the first 2 days of treatment. Scarce data supports an increase in headaches and psychiatric events. Further studies are warranted to support this notion^{4,5}.

2. Zanamivir: Zanamivir is manufactured by GlaxoSmithKline (Relenza --- inhaled powder). Zanamivir is approved for treatment of persons aged ≥7 years and approved for chemoprophylaxis of persons aged ≥5 years. Zanamivir is administered through oral inhalation by using a plastic device included in the medication package. Patients will benefit from instruction and demonstration of the correct use of the device. Zanamivir is not recommended for those persons with underlying airway disease. Zanamivir is available

as a powder for inhalation (licensed) or in aqueous solution (unlicensed). Aqueous zanamivir may be administered through a nebulizer or intravenously. It is the only unlicensed treatment recommended by Public Health England (PHE) (version 7.0, October 2016) in certain circumstances for first and second line therapy based on the significant experience of its use during the 2010/11 influenza season².

3. **Peramivir (IV):** Peramivir is a neuraminidase inhibitor which has been licensed in the USA, in a preparation for intravenous use. It is licensed for the treatment of acute uncomplicated influenza in adults aged 18 years and over. Peramivir is administered as a single dose within 2 days of onset of acute influenza symptoms. Evidence of efficacy of the 600mg dose is limited to mainly influenza A infection but there is no evidence for the drug's routine use in treating serious influenza requiring hospitalization. There is no evidence for improved outcomes in combination therapy with oseltamivir, though there are recent case reports and retrospective cohort series of survival when used as salvage therapy^{4,5,8}.

EFFICACY

Clinical trials have demonstrated that 75 mg bid of oseltamivir administered to otherwise healthy individuals have reduced the illness duration up to 1.5 days, if started within 36 hours from the onset of symptoms. Moreover, a large meta-analysis of 10 RCTs has shown that oseltamivir reduced lower respiratory tract infections, hospitalizations and use of antibiotics in both healthy and at-risk individuals. Oseltamivir has also exhibited favorable effects in a clinical trial enrolling patients with chronic lung and heart diseases by significantly reducing the incidence of complications and use of antibiotics⁶. Zanamivir has also demonstrated similar therapeutic efficacy. Meta-analyses of large RCTs showed that zanamivir reduced duration of influenza symptoms by 0.6 to 0.7 days. On the other hand the benefit of zanamivir was similar to "relief medications", i.e. acetaminophen^{4,5}. Zanamivir is contraindicated in patients with asthma and COPD due to severe bronchospasm in a substantial proportion of patients with underlying chronic lung disease. For both oseltamivir and zanamivir, studies showed no radiological improvement (x-ray) in signs of pneumonia^{4,5}.

With respect to peramivir, data derived from double-blinded placebo-controlled revealed a more pronounced

drop in virus titers in patients commenced with oral peramivir 24 hours after onset of symptoms and continued for 5 days compared to placebo. However, this effect was dose-dependent and was only observed in high doses. Thus, alternative parenteral formulations were tested, i.e. intravenous; however, several large multicenter RCTs failed to show superiority against oseltamivir both in treatment and prophylaxis arms. Studies from Japan support the use of IV peramivir in children <18-years old, especially where the use of inhalation drugs is not feasible^{4,5}.

THERAPEUTIC ALGORITHM (Figure 1)

Decisions about starting antiviral treatment should not wait for test results or laboratory confirmation of influenza. When there is clinical suspicion of influenza and antiviral treatment is indicated, antiviral treatment should be started as soon as possible (within 48 hours after the symptom onset), along with use of appropriate infection control measures. Rapid testing for respiratory viruses including influenza virus is recommended for all patients fulfilling the clinical criteria for complicated infection¹.

First line treatment: Based on CDC guidelines, oseltamivir still lies at the core of influenza prophylaxis and treatment (complicated or uncomplicated) (Table 2)^{1,2} in elderly high-risk groups without severe immunosuppression^{6,7}. With regards to otherwise healthy individuals which present with clinical suspicion of influenza infection it is upon physician's discretion to administer antiviral agent. It should be underlined that most people who are otherwise healthy and get the flu do not need to be treated with antiviral drugs. To treat influenza, oral oseltamivir is usually prescribed for 5 days, although hospitalized patients may receive treatment for longer. Intention-to-treat analysis has revealed that patients treated with oseltamivir return to normal activities almost 1 day sooner; however, there is no robust data supporting that oseltamivir affects disease severity and mortality while there is scarce data on reduction of influenza complications^{6,7}.

Second line treatment: In the case scenario of poor clinical response to first line treatment then doctors based on their clinical judgment should: a) switch to zanamivir, b) test for antiviral resistance (generally is low but still can occur). Inhaled zanamivir can also be used as first line treatment in the following cases:

- 1) In severely immunocompromised individuals with complicated H1N1 infection and possible oseltamivir resistance.

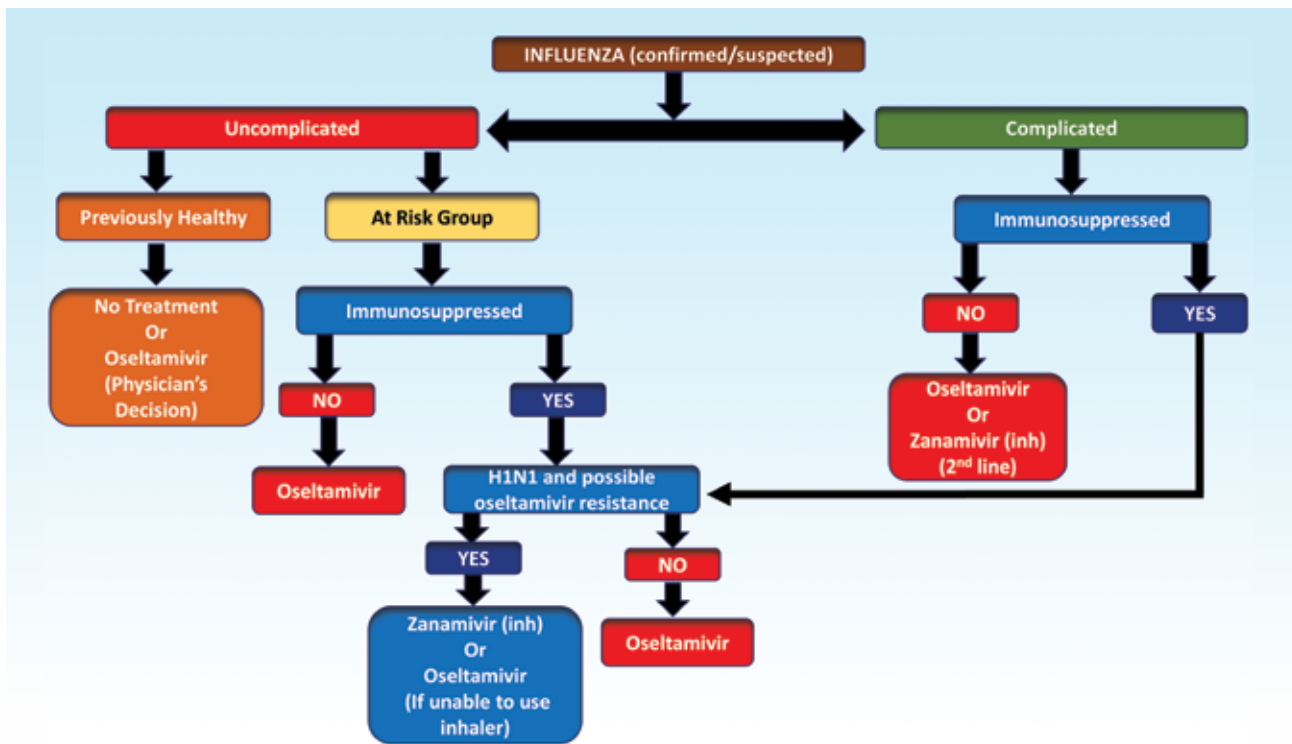


FIGURE 1. Diagram showing the strategy for prescribing antiviral drugs for suspected or confirmed influenza (modified from ref. 2).

TABLE 2. Definitions regarding influenza according to Public Health England (modified from reference 2)

1. **Uncomplicated influenza:** Influenza presenting with fever, coryza, generalized symptoms (*headache, malaise, myalgia, arthralgia*) and sometimes gastrointestinal symptoms, but without any features of complicated influenza.
2. **Complicated influenza:** Influenza requiring hospital admission and/or with symptoms and signs of lower respiratory tract infection (*hypoxemia, dyspnea, lung infiltrate*), central nervous system involvement and/or a significant exacerbation of an underlying medical condition.
3. **Severe immunosuppression:** Examples of severe immunosuppression
 - a. Severe primary immunodeficiency.
 - b. Current or recent (*within six months*) chemotherapy or radiotherapy for malignancy.
 - c. Solid organ transplant recipients on immunosuppressive therapy.
 - d. Bone marrow transplant recipients currently receiving immunosuppressive treatment, or within 12 months of receiving immunosuppression.
 - e. Patients with current graft-versus-host disease.
 - f. Patients currently receiving high dose systemic corticosteroids (*equivalent to ≥40 mg prednisolone per day for >1 week in an adult, or ≥2mg/kg/day for ≥1 week in a child*), and for at least three months after treatment has stopped.
 - g. HIV infected patients with severe immunosuppression (*CD4<200/μl or <15% of total lymphocytes in an adult or child over five*).
 - h. Patients currently or recently (*within six months*) on other types of highly immunosuppressive therapy.

2) If there is evidence of gastrointestinal dysfunction, which could cause decreased absorption of enterically-administered medications, use zanamivir. Examples include known gastroparesis, clinical evidence of malabsorption, uncontrollable vomiting, and gastro-

intestinal bleeding. Patients unable to use a zanamivir Diskhaler® should be considered for nebulized aqueous zanamivir.

3) Patients who failed to respond to nebulized or inhaled zanamivir or those with severe multiorgan involvement

may benefit from IV zanamivir; however, efficacy data is still scarce and controversial.

Importantly, it should be underlined that inhaled zanamivir is an absolute contraindication for high risk individuals with bronchial hyper-reactivity due to excessive bronchospasm that has been observed in a significant proportion of patients.

Intravenous peramivir is administered in a single infusion over 15-30 minutes. Peramivir is approved for treatment in adults, zanamivir for treatment of children 7 years or older, and oseltamivir for treatment even in infants. Antiviral dosage information for different age groups is shown in table 3. Antiviral resistance among circulating influenza viruses to any of the neuraminidase inhibitor antiviral drugs is currently low, but rare, sporadic cases of antiviral resistance can occur^{1,3-5}.

Special Populations

Children can take two of the approved antiviral drugs—oseltamivir and Zanamivir. Oseltamivir is recommended by the CDC and American Academy of Pediatrics (AAP) for the treatment of influenza in persons aged 2 weeks and older, and for the prevention of influenza in persons aged 3 months and older^{7,8}. Zanamivir is recommended for the treatment of influenza in persons aged 7 years and older, and for the prevention of influenza in persons aged 5 years and older⁹.

Pregnant women

Antivirals have been recommended for pregnant women due to the adverse clinical outcomes that have been observed for influenza infection in this group. Oseltamivir remains the first line option for the vast majority of pregnant women with influenza infection, including endemic seasons for influenza A (H1N1). For pregnant women who meet additional criteria for requiring zanamivir first line, further assessment (i.e. rapid diagnostics) and antiviral treatment should be discussed with an infection specialist. There are no data suggesting tolerability differs between pregnant and non-pregnant adults. Recent studies suggest there is no evidence of harm in pregnant women treated with oseltamivir or zanamivir^{10,11}.

TAKE HOME MESSAGES

1. Vaccination remains the principal means for preventing influenza-related morbidity and mortality. However, a history of influenza **immunization does not exclude influenza** as a possible diagnosis.
2. Decisions about starting antiviral treatment should not wait for test results or laboratory confirmation of influenza. When there is clinical suspicion of influenza and antiviral treatment is indicated, antiviral treatment should be started within 48 hours after the symptom

TABLE 3. Recommended dosage and schedule of influenza antiviral medications for treatment and chemoprophylaxis (modified from reference 1).

ANTIVIRAL AGENT	1 – 6 yrs.	7 – 9 yrs.	10 – 12 yrs.	>13 yrs.
Zanamivir (Relenza)				
Treatment, influenza A and B	NA	10 mg (2 inhalations) twice daily	10 mg (2 inhalations) twice daily	10 mg (2 inhalations) twice daily
Chemoprophylaxis, influenza A and B	NA for ages 1 – 4	Ages 5 – 9 10 mg (2 inhalations) once daily	10 mg (2 inhalations) once daily	10 mg (2 inhalations) once daily
Oseltamivir (Tamiflu)				
Treatment, influenza A and B	Dose varies by child's weight	Dose varies by child's weight	Dose varies by child's weight >40 kg = adult dose	75 mg twice daily
Chemoprophylaxis, influenza A and B	Dose varies by child's weight	Dose varies by child's weight	Dose varies by child's weight >40 kg = adult dose	75 mg once daily

onset, along with use of appropriate infection control measures.

3. Rapid testing for respiratory viruses including influenza virus is recommended for all patients fulfilling the clinical criteria for complicated infection.
4. Most people who are otherwise healthy and get the flu do not need to be treated with antiviral drugs
5. Oral oseltamivir for 5 days represent the optimal therapeutic regimen for both prophylaxis and treatment of influenza infection
6. Inhaled zanamivir is the first line of treatment for influenza infection (complicated or uncomplicated) in immunocompromised individuals or in cases of confirmed H1N1 infections with suspected resistance to oseltamivir
7. Inhaled zanamivir is contraindicated in patients with bronchial asthma and COPD
8. Oral oseltamivir is preferred for treatment of pregnant women because it has the most studies available to suggest that it is safe and beneficial
9. Oseltamivir is recommended for the treatment of influenza in children 2 weeks and older and for prevention in children 3 months and older. Zanamivir is recommended for the treatment of influenza in children 7 years and older and for prophylaxis in children 5 years and older.

No conflict of interest to declare

REFERENCES

1. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC. Morbidity and Mortality weekly report. 2011; 60: No1.
2. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza (2016-17). Version 7.0 Public Health England. October 2016 schema
3. Duque J, McMorrow ML, Cohen AL. Influenza vaccines and influenza antiviral drugs in Africa: are they available and do guidelines for their use exist? *BMC Public Health* 2014; 14: 41.
4. Angela Campbell. CDC Expert Commentary. 2016-2017 Influenza Antiviral Recommendations Medscape January 09, 2017
5. CDC. What You Should Know About Flu Antiviral Drugs. <https://www.cdc.gov/flu/antivirals/whatyoushould.htm>
6. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; 385: 1729-1737.
7. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *Bmj* 2014; 348: g2545.
8. Hernandez JE, Adiga R, Armstrong R, et al, e INDPI. Clinical experience in adults and children treated with intravenous peramivir for 2009 influenza A (H1N1) under an Emergency IND program in the United States. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011; 52: 695-706.
9. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007: CD002744.
10. Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, Yates LM, Thomas SH. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national prospective surveillance study *BJOG*. 2014 Jun;121(7):901-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602087>
11. Wollenhaupt M, Chandrasekaran A, Tomianovic D. The safety of oseltamivir in pregnancy: an updated review of post-marketing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Oct;23(10):1035-42.

Ηλεκτρονικά Συστήματα Παροχής Νικοτίνης

Ανασκόπηση για κλινικούς γιατρούς

Μιχαήλ Τουμπής

Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος,
Συντονιστής Διευθυντής ΕΣΥ

Λέξεις-κλειδιά:

- Ηλεκτρονικά συστήματα παροχής νικοτίνης
- Ηλεκτρονικά τσιγάρα
- Επιδημιολογία
- Θετικές και αρνητικές δράσεις

Αλληλογραφία

Μιχαήλ Τουμπής
Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος
6^ο Πνευμονολογική Κλινική
ΓΝΝΟΑ "Η Σωτηρία",
Λ. Μεσογείων 152, Αθήνα, 115 27
E-mail: mtoumbis@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση των ηλεκτρονικών συστημάτων παροχής νικοτίνης (ΣΗΝ, electronic nicotine delivery systems, ENDS) παρουσιάζει αυξημένο επιπολασμό τα τελευταία χρόνια. Δεδομένης της απουσίας σαφών αρνητικών μηνυμάτων για την υγεία, η απόφαση στους ενήλικες για την έναρξη ή όχι των ΣΗΝ εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η ευρεία προώθησή τους ως δραστικών μέσων διακοπής του καπνίσματος και ως ασφαλούς εναλλακτικής επιλογής του τσιγάρου, ισχυρισμοί οι οποίοι δεν είναι στοιχειοθετημένοι. Η επιλογή των νέων επηρεάζεται από την αυξημένη απήχηση των διαφημίσεων που παρουσιάζουν τα ΣΗΝ ως μια απολαυστική επιλογή ζωής και ως προϊόντα υψηλής τεχνολογίας. Γενικά, η συχνότερη αιτία χρήσης ΣΗΝ στους ενήλικες είναι η φημολογούμενη ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους στη διακοπή του καπνίσματος. Ως κύριες αιτίες χρήσης των ΣΗΝ σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες έχουν αναγνωριστεί η περιέργεια, η ποικίλη γευστικότητα και η κοινωνική επιρροή. Κύριος εκπρόσωπος των ΣΗΝ είναι το ηλεκτρονικό τσιγάρο. Αν και γενικά θεωρούνται μια ενιαία κατηγορία προϊόντων, αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με διαφορές ως προς την παραγωγή και την απόδοση διαφόρων ουσιών. Η σύσταση του αερόλυματος που παράγεται από τα ΣΗΝ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι τα συστατικά του υγρού αναπλήρωσης, τα χαρακτηριστικά της συσκευής και η συμπεριφορά του χρήστη. Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι το αερόλυμα των ΣΗΝ δεν είναι ακίνδυνο, ιδιαίτερα για τα συστήματα του οργανισμού που είναι ευπαθή σε τοξικές επιδράσεις. Η βιβλιογραφία για τις επιπτώσεις των ΣΗΝ στα διάφορα συστήματα είναι φτωχή σε όγκο και χαρακτηρίζεται από απουσία προτυποποιημένης μεθοδολογίας. Επιπλέον, οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της χρήσης ΣΗΝ είναι μέχρι στιγμής άγνωστες. Σε μελέτες βραχυχρόνιας έκθεσης σε αερόλυμα ΣΗΝ καταγράφονται πολλαπλές βιολογικές και λειτουργικές επιδράσεις στο αναπνευστικό, καρδιαγγειακό, ανοσολογικό και κεντρικό νευρικό σύστημα. Υπό ορισμένες συνθήκες έχει διαπιστωθεί απελευθέρωση δραστικών ποσοτήτων νικοτίνης από τα ΣΗΝ και συνεπώς είναι δυνατή η πρόκληση

ή η διατήρηση της εξάρτησης από νικοτίνη. Τα υπάρχοντα δεδομένα δικαιολογούν την προειδοποίηση εγκύων γυναικών και γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά και παιδιών και εφήβων σχετικά με τους κινδύνους από τη χρήση των ΣΗΝ, όπως το ενδεχόμενο μακροχρόνιων επιπτώσεων στην ανάπτυξη του εγκεφάλου λόγω έκθεσης σε νικοτίνη στην εμβρυική ή εφηβική ηλικία. Η παθητική έκθεση στο αερόλυμα των ΣΗΝ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς επειδή πρόκειται για σχετικά καινούρια προϊόντα, αλλά υπάρχει ανησυχία για τις πιθανές ανεπιθύμητες επιπτώσεις κατά την ακούσια έκθεση. Η πλειονότητα των σχετικών μελετών συμπέρανε ότι η παθητική έκθεση στο αερόλυμα των ΣΗΝ πιθανότατα αποτελεί πράγματι κίνδυνο για την υγεία. Τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των ΣΗΝ στη διακοπή ή στη μείωση του καπνίσματος συμβατικών τσιγάρων είναι περιορισμένα και χαμηλής ποιότητας. Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση ΣΗΝ και στην αύξηση της συχνότητας διακοπής καπνίσματος, ενώ άλλες μελέτες διαπίστωσαν καμία ή ακόμα και αρνητική συσχέτιση. Ευρήματα προοπτικών μελετών σε πληθυσμούς εφήβων και νεαρών ενηλίκων υποδηλώνουν ότι η χρήση ΣΗΝ αποτελεί σαφή και σταθερή ένδειξη αυξημένης πιθανότητας μελλοντικής έναρξης καπνίσματος τσιγάρων και άλλων προϊόντων καπνού από τη πρώιμη εφηβεία έως και την αρχή της ενηλικίωσης. *Πνεύμων 2016, 29(4):289-307.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια η χρήση των ηλεκτρονικών συστημάτων παροχής νικοτίνης (ΣΗΝ, electronic nicotine delivery systems, ENDS) παρουσιάζει ταχεία αύξηση. Ο αυξανόμενος επιπολασμός της χρήσης ΣΗΝ έχει πυροδοτήσει συζητήσεις στους οργανισμούς δημόσιας υγείας και στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με τις δυνητικές θετικές ή αρνητικές επιπτώσεις της στον έλεγχο του καπνίσματος και στη δημόσια υγεία, ενώ από πολλούς εκφράζονται έντονες διαφωνίες σχετικά με το όφελος έναντι του κινδύνου από τη χρήση των ΣΗΝ. Οι υπέρμαχοι ισχυρίζονται ότι πρόκειται για ένα πρωτοποριακό προϊόν και ότι είναι πιθανό να διευκολύνει τη διακοπή του καπνίσματος τσιγάρων. Από αυτήν την οπτική, τα ΣΗΝ θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν μια ανεπανάληπτη δυνατότητα μείωσης του φορτίου της νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζεται με το κάπνισμα, σε μαζική κλίμακα. Οι αντίπαλοί τους ενδιαφέρονται για τον περιορισμό των ακούσιων συνεπειών, όπως είναι οι κίνδυνοι για την υγεία που σχετίζονται με τη χρήση ΣΗΝ, η ταυτόχρονη χρήση (ΣΗΝ και τσιγάρων) που μπορεί να υπονομεύσει την προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος και η πιθανότητα προσέλκυσης μη καπνιστών και κυρίως νεαρών ατόμων και πρώην καπνιστών.¹⁻³

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τη διαθέσιμη πρόσφατη βιβλιογραφία αναφορικά με τα ΣΗΝ, αποτελέσματα μελετών ως προς τη χρήση και την επίγνωση, τις επιπτώσεις τους σε ενεργητικούς και παθητικούς χρήστες, καθώς και τη χρησιμότητά τους στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος καπνού.

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΣΗΝ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Δεν υπάρχουν παγκόσμια δεδομένα σχετικά με τη χρήση των ΣΗΝ. Όμως, τα τελευταία χρόνια έχουν διενεργηθεί πολλές μελέτες σε διάφορες χώρες, που αξιολογούν την χρήση τους από ενήλικους και εφήβους. Αν και διέφεραν ως προς τους σκοπούς και τη μεθοδολογία, καταγράφουν μια ξεκάθαρη τάση προς αυξημένη επίγνωση και χρήση των ΣΗΝ. Οι συχνότερες απαντήσεις που καταγράφηκαν ως προς τον επιπολασμό είναι η «οποιαδήποτε χρήση» (χρήση ΣΗΝ οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή ενός ατόμου) και η «νυν χρήση» (χρήση ΣΗΝ τις προηγούμενες 30 ημέρες πριν τη συμμετοχή στη μελέτη).

Σε αντιπροσωπευτικά δείγματα ενηλίκων των ΗΠΑ φαίνεται ότι ο επιπολασμός της χρήσης ΣΗΝ αυξάνεται. Μεταξύ 2010 και 2013, η οποιαδήποτε χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων αυξήθηκε από 1,8% σε 13%, ενώ η «νυν χρήση» από 0,3% σε περίπου 4,1% ($p < 0.001$). Ο επιπολασμός αυξήθηκε σημαντικά σε όλες τις δημογραφικές ομάδες. Το 2013, η «νυν χρήση» ΣΗΝ ήταν υψηλότερη σε νεαρούς ενήλικες μεταξύ 18-24 ετών (14,2%) και παρουσίαζε μείωση με την αύξηση της ηλικίας. Οι καθημερινοί καπνιστές (30,3%) και οι μη καθημερινοί καπνιστές (34,1%) παρουσίαζαν μεγαλύτερες πιθανότητες «νυν χρήσης» ηλεκτρονικών τσιγάρων συγκριτικά με πρώην (5,4%) και μη καπνιστές (1,4%) ($p < 0,001$).⁴⁻⁶

Το 2014, σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ενηλίκων ηλικίας >18 ετών των ΗΠΑ, παρατηρήθηκε ο ίδιος επιπολασμός «οποιασδήποτε» και «νυν χρήσης» ΣΗΝ και συγκεκριμένα «οποιαδήποτε χρήση» υπολογίστηκε 12,6% των ενηλίκων και η «νυν χρήση» 3,7%, με διαφορές ως προς την ηλικία,

το φύλο, τη φυλή και την καταγωγή. Οι νυν καπνιστές (47,6%) και οι πρώην καπνιστές που διέκοψαν τον τελευταίο χρόνο (55,4%) παρουσίαζαν αυξημένες πιθανότητες χρήσης ΣΗΝ σε σχέση με πρώην καπνιστές, που είχαν διακόψει για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους (8,9%) και με άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ (3,2%). Η «οποιαδήποτε χρήση» ΣΗΝ ήταν μεγαλύτερη μεταξύ μη καπνιστών ηλικίας 18-24 ετών (9,7%) και μειωνόταν με την αύξηση της ηλικίας.

Επίσης, στην Ευρώπη φαίνεται ότι η χρήση των ΣΗΝ παρουσιάζει αύξηση τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με το Ευροβαρόμετρο, που να διετία εκτιμά τον επιπολασμό και τους παράγοντες που καθορίζουν τη χρήση των ΣΗΝ, σε άτομα ηλικίας ≥ 15 ετών 27 κρατών-μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), κατά το 2012 μόνο το 7% των συμμετεχόντων είχαν χρησιμοποιήσει τα συγκεκριμένα προϊόντα. Το 2014, η ίδια μελέτη έδειξε ότι το 12% των Ευρωπαίων είχαν χρησιμοποιήσει ΣΗΝ, με το 2% να αναφέρει «νυν χρήση», το 3% χρήση στο παρελθόν αλλά όχι πλέον και το υπόλοιπο 7% δοκιμαστική χρήση στο παρελθόν αλλά ποτέ συστηματικά.⁷ Μεταξύ των ατόμων που ανέφεραν «οποιαδήποτε χρήση» ΣΗΝ, το 15,3% δήλωσαν «νυν χρήστες».⁸ Το 2014, η «οποιαδήποτε χρήση» ΣΗΝ έφτανε στο 31,1% μεταξύ νυν καπνιστών, στο 10,8% σε πρώην καπνιστές και στο 2,3% σε μη καπνιστές. Μετά από αναγωγή στο σύνολο του πληθυσμού, αυτό σημαίνει ότι περίπου 48,5 εκατομμύρια πολίτες της ΕΕ είχαν χρησιμοποιήσει ΣΗΝ σε κάποια στιγμή.⁹ Παρόμοιες μελέτες έχουν διενεργηθεί σε πολλά άλλα κράτη του κόσμου. Σε 7 κράτη ο επιπολασμός της «νυν χρήσης» μεταξύ ενηλίκων βρέθηκε να ποικίλει από 0,3% σε 5,9% (μέση τιμή 1,7%). Την περίοδο 2010-2012 σε 34 κράτη, ο μέσος επιπολασμός της «οποιασδήποτε χρήσης» ΣΗΝ ήταν 17,5% (εύρος 1-34,3%) σε νυν και πρώην καπνιστές τσιγάρων, ενώ ο μέσος επιπολασμός της «νυν χρήσης» ΣΗΝ σε 5 κράτη ήταν 2,75% (εύρος 0,05-7%).¹⁰

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΣΗΝ ΣΕ ΕΦΗΒΟΥΣ

Οι επιδημιολογικές μελέτες για τον επιπολασμό της χρήσης ΣΗΝ σε εφήβους (ηλικίες μεταξύ 10-19 ετών) είναι σπάνιες. Σε αντιπροσωπευτικά δείγματα πληθυσμού των ΗΠΑ φαίνεται ότι η χρήση ΣΗΝ έχει αυξηθεί ταχύτατα τα τελευταία χρόνια. Σύμφωνα με δεδομένα που συλλέχθηκαν μεταξύ των ετών 2011 και 2012, το ποσοστό των μαθητών δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης που δήλωσαν «οποιαδήποτε χρήση» αυξήθηκε από 3,1-3,2% σε 6,5-6,8%, ενώ αυτό των «νυν χρηστών» αυξήθηκε από 0,6-1,8% σε 2-2,8% κατά τη διάρκεια του ίδιου έτους.¹¹

Μεταξύ των ετών 2011-2015 καταγράφηκαν σημαντι-

κές αυξήσεις στην «οποιαδήποτε» και τη «νυν χρήση» ΣΗΝ από μαθητές δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Η «νυν χρήση» των ΣΗΝ αυξήθηκε από 0,6% σε 5,3% (95%CI 4,6-6,2) σε μαθητές γυμνασίου και από 1,8% σε 16% (95%CI 14,1-18) σε μαθητές λυκείου. Το 2015 υπολογίστηκε ότι 620.000 μαθητές γυμνασίου και 2.390.000 μαθητές λυκείου ήταν «νυν χρήστες» ΣΗΝ.^{12,13}

Η ίδια τάση καταγράφεται και σε πολλά άλλα μέρη του κόσμου. Την περίοδο 2012-2014, σε μαθητές δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης, εφήβους και νεαρούς ενήλικες, ο μέσος επιπολασμός της «οποιασδήποτε χρήσης» ΣΗΝ κυμαινόταν μεταξύ 4,7% και 20% και της «νυν χρήσης» ΣΗΝ μεταξύ 1,5% και 29,9%, σύμφωνα με διάφορες μελέτες.^{14,15}

ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΗΝ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Με δεδομένο τον αυξανόμενο επιπολασμό της χρήσης ΣΗΝ σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες, είναι σημαντικό να αποσαφηνιστεί τι ακριβώς ελκύει τους ανθρώπους στο συγκεκριμένο προϊόν. Οι αρχικές μελέτες κατέγραψαν ποικίλα αίτια για τη χρήση ΣΗΝ σε καπνιστές και σε «νυν χρήστες», τα οποία περιλαμβάνουν: τη μείωση ή τη διακοπή του καπνίσματος συμβατικών τσιγάρων λόγω της αντίληψης ότι τα ΣΗΝ είναι λιγότερο επιβλαβή από τον καπνό, την προστασία της υγείας του κοινωνικού περιβάλλοντος, την αποφυγή ποινών που σχετίζονται με το κάπνισμα, τη χαμηλότερη τιμή, την καλύτερη γεύση και οσμή, την απλή περιέργεια, και το γεγονός ότι η απόλαυση της διαδικασίας του καπνίσματος είναι παρόμοια με τη χρήση ΣΗΝ.¹⁶⁻²²

Παρόμοιοι αλλά και διαφορετικοί λόγοι για τη χρήση ΣΗΝ αποκαλύφθηκαν σε αριθμό σχετικών ποιοτικών μελετών για τη χρήση ΣΗΝ. Σε μια μεγάλη εθνική μελέτη στις ΗΠΑ σε ενήλικες ηλικίας 18 έως >65 ετών (n=3.878) που δήλωσαν «οποιαδήποτε χρήση» ΣΗΝ, οι συχνότερες αιτίες δοκιμής ήταν η περιέργεια (53%), η προσφορά ή παραχώρηση από το φιλικό ή οικογενειακό περιβάλλον (34%) και στα πλαίσια προσπάθειας για διακοπή ή μείωση του καπνίσματος (30%). Σχεδόν τα δύο τρίτα (65%) των ατόμων που ξεκίνησαν να χρησιμοποιούν στη συνέχεια τα διέκοψαν. Η διακοπή ήταν συχνότερη στα άτομα που η κύρια αιτία δοκιμής δεν ήταν στοχευμένη (π.χ. περιέργεια), σε αντίθεση με τις στοχευμένες (π.χ. διακοπή καπνίσματος) (81% έναντι 45%, $p < 0,001$).²³

Στη μελέτη International Tobacco Control (ITC) Netherlands με 1.550 συμμετέχοντες ηλικίας άνω των 15 ετών, οι χρήστες ΣΗΝ ανέφεραν ότι η κύρια αιτία χρήσης ήταν η μείωση του καπνίσματος (79%) ή η αντίληψη ότι τα

ΣΗΝ είναι λιγότερο επιβλαβή από τα συμβατικά τσιγάρα καπνού (77,2%). Το κόστος ήταν ένας επιπλέον σημαντικός παράγοντας, καθώς η πλειοψηφία (61%) ανέφερε ότι ξεκίνησαν να χρησιμοποιούν ηλεκτρονικά τσιγάρα γιατί θεωρούνταν φθηνότερα από τα συμβατικά, ενώ παρομοίως η δοκιμή τους συσχετίστηκε θετικά με την ανησυχία για το κόστος των τσιγάρων καπνού. Λιγότερο συχνά αναφέρθηκε η καλύτερη γεύση των ΣΗΝ συγκριτικά με εκείνη των συμβατικών τσιγάρων (18,1%).²⁴

Σε μια online μελέτη πολυεπίπεδης νοητικής χαρτογράφησης (concept mapping, CM) με 108 ενήλικες συμμετέχοντες αναγνωρίστηκαν 11 συσχετιζόμενες παράμετροι ή ομάδες που χαρακτήριζαν τις αιτίες χρήσης των ΣΗΝ. Με φθίνουσα σειρά μέσης βαθμολογίας από τους συμμετέχοντες οι ομάδες ήταν: μέθοδος διακοπής καπνίσματος, αναμενόμενο όφελος για την υγεία, προσωπική αντίληψη, άνεση, αίσθημα υπευθυνότητας (δηλ. να αποτελούν καλό παράδειγμα και να είναι αρχηγοί για τους άλλους), απόλαυση, μη αναμενόμενα οφέλη (ανάκτηση γεύσης και οσμής), αντίληψη δράσης, θεραπευτικές επιδράσεις (αναφερόμενο αίσθημα ηρεμίας, πρόκληση χαλάρωσης, μείωση νευρικότητας, μείωση άγχους, ή ηρεμία του μυαλού), χόμπυ/ενδιαφέροντα, δικτύωση/κοινωνικές επιδράσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αιτίες που αναφέρονται στη διακοπή του καπνίσματος, στο αναμενόμενο όφελος για την υγεία, στη προσωπική αντίληψη, στην άνεση και στο αίσθημα υπευθυνότητας βαθμολογήθηκαν σημαντικά υψηλότερα συγκριτικά με άλλες κατηγορίες αιτιών σχετιζόμενων με τη χρήση των ΣΗΝ ($p < 0,05$).²⁵

Η απλή υπόθεση ότι οι χρήστες ΣΗΝ προτιμούν τις γεύσεις στις συσκευές τους αποκλειστικά λόγω του γευστικού αισθήματος, ενδεχομένως υποεκτιμά τους άλλους σημαντικούς ρόλους που έχουν οι γεύσεις στη χρήση των ΣΗΝ. Για παράδειγμα, σε μελέτη 46 ενήλικων χρηστών ΣΗΝ, οι πέντε ευρείες θεματικές ενότητες δηλώσεων που αξιολογήθηκαν ως αιτίες χρήσης υγρού αναπλήρωσης με γεύση ήταν η μεγαλύτερη απόλαυση, η καλύτερη αίσθηση και γεύση σε σχέση με τα τσιγάρα καπνού, η ποικιλία και εξαστομείωση, η καταστολή του αισθήματος της πείνας και η κοινωνική επίδραση. Οι δηλώσεις των δύο πρώτων ομάδων βαθμολογήθηκαν σημαντικά υψηλότερα από τις υπόλοιπες ($p < 0,05$). Ορισμένες δηλώσεις υπέκρυπταν την αντίληψη ότι οι γεύσεις καλύπτουν τη νικοτίνη ή άλλες ανεπιθύμητες οσμές που προκαλούνται από το κάπνισμα, καθιστώντας τα ΣΗΝ πιο εύγευστα. Επομένως, οι δηλώσεις που προέκυψαν από τη μελέτη αυτή υποδηλώνουν ότι οι γεύσεις καθιστούν τα ΣΗΝ ένα ελκυστικό προϊόν για πολλούς λόγους πέραν του ευχάριστου αισθήματος.²⁶

Η έναρξη και η συνέχιση της χρήσης ΣΗΝ παρουσιάζει

διαφορές μεταξύ των φύλων. Σε μελέτη 1.815 ενήλικων (ηλικίας ≥ 18 ετών), οι άνδρες ήταν πιο πιθανό να δηλώσουν έναρξη χρήσης ΣΗΝ με σκοπό τη διακοπή του καπνίσματος λόγω ανησυχίας για την υγεία τους, ενώ οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να επηρεαστούν από τις προτροπές του οικογενειακού και φιλικού περιβάλλοντος. Αναφορικά με τη συνέχιση της χρήσης ΣΗΝ, οι άνδρες ανέφεραν μεγαλύτερη επίδραση της θετικής ενίσχυσης (απόλαυση) ενώ οι γυναίκες μεγαλύτερη αρνητική ενίσχυση (μείωση άγχους ή διαχείριση διάθεσης). Οι άνδρες ανέφεραν περισσότερες θετικές προσδοκίες από τα ΣΗΝ όπως τη γεύση, την κοινωνική ανοχή και την ενέργεια, ενώ οι γυναίκες βαθμολόγησαν τα ΣΗΝ υψηλότερα για τη ρύθμιση βάρους. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με παλαιότερες καθιερωμένες διαφορές μεταξύ των φύλων στη χρήση τσιγάρων και στις προσδοκίες από το κάπνισμα.²⁷

Είναι προφανές ότι τα κίνητρα της χρήσης ΣΗΝ δε στηρίζονται αποκλειστικά στην αντίληψη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους ως μεθόδου διακοπής καπνίσματος, αλλά αποτελούν προϊόντα που χρησιμοποιούνται για πλήθος λόγων.

ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΚΑΙ ΑΙΤΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΣΗΝ ΣΕ ΕΦΗΒΟΥΣ ΚΑΙ ΝΕΑΡΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Υπάρχει έντονη ανησυχία σχετικά με το ενδεχόμενο έναρξης και συνέχισης της χρήσης ΣΗΝ από νέους ανθρώπους, ιδιαίτερα εκείνους που δεν είναι νυν καπνιστές συμβατικών τσιγάρων καπνού. Τα αρχικά στοιχεία δείχνουν ότι σε αυτή την ομάδα ατόμων η διακοπή του καπνίσματος ασφαλώς δεν αποτελεί τον κύριο λόγο έναρξης των ΣΗΝ. Η περιέργεια, οι γεύσεις και η κοινωνική επιρροή αναγνωρίστηκαν ως οι κύριες αιτίες έναρξης ΣΗΝ σε 7 γυμνάσια, λύκεια και κολλέγια στο Κονέκτικατ,²⁸ ενώ η απόλαυση ήταν η πρώτη αιτία χρήσης ΣΗΝ σε προπτυχιακούς φοιτητές 4 κολλεγίων στη Νέα Υόρκη.²⁹ Σε μια μελέτη σχετικά με τη χρήση προϊόντων καπνού με γεύσεις από εφήβους των ΗΠΑ, η κύρια αιτία χρήσης ΣΗΝ ήταν οι γεύσεις, ακολουθούμενη από την αντίληψη ότι είναι λιγότερο επιβλαβή από τα τσιγάρα.³⁰

Η περιέργεια αναγνωρίστηκε ως μια από τις βασικές αιτίες δοκιμής ΣΗΝ σε εφήβους.³¹ Σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 22.007 Αμερικανών σπουδαστών σε δημόσια και ιδιωτικά σχολεία και στις τάξεις 6-12 (ηλικίες 9-19 ετών), το 13,4% εκείνων που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ ΣΗΝ ανέφερε αυξημένη περιέργεια και το 12,4% κάποια περιέργεια, ενώ το 74,1% δεν είχε καμία περιέργεια για τη χρήση ΣΗΝ. Οι μαθητές λυκείου παρουσίαζαν μεγαλύτερο βαθμό περιέργειας σε σχέση με τους μαθητές γυμνασίου. Μεγαλύτερη περιέργεια παρατηρήθηκε στα

άτομα που είχαν περιορισμένη αντίληψη ως προς τις βλάβες που προκαλούν αυτά τα προϊόντα και σε εκείνα που είχαν δοκιμάσει στο παρελθόν κάποιο προϊόν καπνού. Επομένως, το ένα τέταρτο των μαθητών γυμνασίου και λυκείου εκδήλωσαν περιέργεια σχετικά με τα προϊόντα, η οποία ήταν μεγαλύτερη στα άτομα με περιορισμένη αντίληψη των βλαβών που προκαλούν. Τα ευρήματα αυτά τονίζουν τη σημασία συνέχισης των προσπαθειών για την αξιολόγηση των παραγόντων που επηρεάζουν την περιέργεια για τα ΣΗΝ.³²

Σε μια αντιπροσωπευτική διασταυρούμενη μελέτη στις ΗΠΑ, η οποία περιλάμβανε 4.066 μαθητές της 8^{ης}, 10^{ης} και 12^{ης} τάξης (ηλικίες 15-19 ετών), οι συχνότερες αιτίες οποιασδήποτε χρήσης ΣΗΝ ήταν ο πειραματισμός (53%), η γεύση (37,2%), η ανία (23,5%), η διασκέδαση (22,4%) και η χαλάρωση (21,6%). Τα αίτια σχετιζόμενα με διακοπή ή μείωση του καπνίσματος τσιγάρων δεν ήταν συνήθη σε αυτή την ομάδα εφήβων, σε συμφωνία με ευρήματα άλλων μελετών.³¹ Οι έφηβοι που ανέφεραν οποιαδήποτε χρήση τσιγάρων καπνού ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν χρήση ΣΗΝ συγκριτικά με τους μη καπνιστές για πάρα πολλούς λόγους, αλλά η διακοπή του καπνίσματος ήταν από τους λιγότερο συχνούς. Οι έφηβοι που χρησιμοποιούσαν συχνά ΣΗΝ δήλωσαν τη γεύση ως κύρια αιτία.³³

Σε μελέτη για τις αιτίες πειραματισμού και διακοπής των ΣΗΝ σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες, μεταξύ μαθητών γυμνασίου, λυκείου και κολλεγίου στο Κονέκτικατ, οι κύριες αιτίες πειραματισμού ήταν η περιέργεια (54,4%), οι ευχάριστες γεύσεις (43,8%) και η κοινωνική επιρροή (31,6%), ενώ ως κύριες αιτίες διακοπής αναφέρονται η απώλεια ενδιαφέροντος (23,6%), η αντίληψη ότι τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν είναι «της μόδας» (16,3%), καθώς και ανησυχία για την υγεία (12,1%). Επομένως, η ύπαρξη γεύσεων αποτελεί τη δεύτερη προτιμώμενη αιτία πειραματισμού μετά την περιέργεια και ιδιαίτερα σε μαθητές λυκείου. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει ότι οι ευχάριστες γεύσεις των ΣΗΝ (π.χ. καραμέλα) είναι ιδιαίτερα ελκυστικές για τους εφήβους.³⁴

Έτσι, η γεύση αποτελεί ένα από τα πολλά σημαντικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την επιθυμία για δοκιμή των ΣΗΝ. Στο εμπόριο κυκλοφορούν περισσότερες από 8.000 γεύσεις.³⁵ Από αυτές ορισμένες, όπως φρούτων, ζαχαρωτών ή καραμέλας, είναι ελκυστικές για τα παιδιά, τους νεαρούς μη καπνιστές και τους νέους χρήστες ΣΗΝ και επομένως μπορούν να αποτελέσουν κίνητρο για πειραματισμό στην ομάδα αυτή.^{30,36-39}

Μια πιθανή πηγή περιέργειας για τη χρήση ΣΗΝ από εφήβους και νέους είναι η έκθεση σε διαφημίσεις για τα ΣΗΝ. Μελέτες δείχνουν ότι η προηγούμενη έκθεση σε

διαφημίσεις προϊόντων καπνού σχετίζεται με περιέργεια και μελλοντική χρήση καπνού σε εφήβους.⁴⁰ Μια ανασκόπηση διαχρονικών μελετών σε εφήβους ηλικίας 18 ετών ή νεότερους αποκάλυψε ότι τα άτομα με μεγαλύτερη επίγνωση ή προβολή διαφημίσεων καπνού ήταν πιθανότερο να έχουν πειραματιστεί ή να γίνουν καπνιστές στο μέλλον.⁴¹ Το φαινόμενο αυτό μπορεί να ισχύει και για τη χρήση των ΣΗΝ.

ΠΡΩΘΗΣΗ ΤΩΝ ΣΗΝ

Τα ΣΗΝ διαφημίζονται στους καταναλωτές σε ποικιλία μέσων και μορφών, όπως τηλεοπτικές διαφημίσεις, χορηγία σε αθλητικές και πολιτιστικές διοργανώσεις, προώθηση από διασημότητες, κοινωνική δικτύωση, ηλεκτρονικές διαφημίσεις και επιδείξεις σε σημεία αγορών.^{42,43} Ορισμένες μορφές διαφήμισης εμφανώς μιμούνται την πολύ επιτυχημένη διαφήμιση των προϊόντων καπνού. Εξισώνουν τους χρήστες με διασημότητες, ενώ τα ΣΗΝ παρουσιάζονται να ταιριάζουν σε μια ανεξάρτητη προσωπικότητα και να αποτελούν επιλογή τρόπου ζωής, μοντέρνου, νεανικού και γεμάτου συναρπαστικές δραστηριότητες. Ορισμένα ΣΗΝ διαφημίζονται όχι μόνο ως κοινωνικά αποδεκτά αλλά και ως ανώτερα προϊόντα.⁴⁴ Συχνά θέματα διαφήμισης που στοχεύουν ιδιαίτερα στους καπνιστές είναι οι ανεπιβεβαίωτοι ισχυρισμοί υπέρ της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τους στη διακοπή του καπνίσματος.⁴⁵ Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το κόστος της διαφήμισης των ΣΗΝ έχει αυξηθεί από το 2011.^{46,47} Σχετικές μελέτες στις ΗΠΑ δείχνουν ότι οι διαφημιστικές δαπάνες σε περιοδικά, τηλεόραση, εφημερίδες και διαδίκτυο αυξήθηκαν από 6,4 εκατομμύρια δολάρια το 2011 σε 60 εκατομμύρια δολάρια το 2013.^{48,49}

Η διαφήμιση των ΣΗΝ χρησιμοποιεί σε απροσδιόριστο βαθμό απατηλούς ισχυρισμούς υγείας και στοχεύει κυρίως στο νεανικό πληθυσμό.⁵¹⁻⁵⁶ Κατά την περίοδο 2011-2013, η έκθεση εφήβων και νεαρών ενηλίκων σε τηλεοπτικές διαφημίσεις των ΣΗΝ αυξήθηκε κατά 256% και 321% αντίστοιχα.⁵⁰

Το YouTube αποτελεί την πιο διαδεδομένη ιστοσελίδα παρακολούθησης βίντεο στον κόσμο. Μια πρόσφατη μελέτη για τη παρουσία των ΣΗΝ στο YouTube έδειξε ότι μεταξύ 196 διαφορετικών βίντεο που παρουσίαζαν ΣΗΝ, το 94% ήταν υπέρ τους, το 4% ουδέτερα και μόλις το 2% κατά τους. Από τα πιο συχνά θέματα στα βίντεο υπέρ της χρήσης ΣΗΝ ήταν ο ισχυρισμός ότι αποτελεί μια ασφαλέστερη και πιο υγιεινή εναλλακτική χρήση από αυτή των συμβατικών τσιγάρων, διατηρώντας την εμπειρία του καπνίσματος και ταυτόχρονα εξουδετερώνοντας τους κινδύνους που σχε-

τίζονται με τον καπνό του τσιγάρου. Ένα άλλο επιχείρημα που υπερτονίζεται στα βίντεο υπέρ των ΣΗΝ και απευθύνεται στους καπνιστές που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα είναι ότι μπορούν να συμβάλουν στη διακοπή του. Επιπλέον, τα ΣΗΝ παρουσιάζονται ως απολαυστικά και κοινωνικά αποδεκτά, με πολλές γεύσεις (σοκολάτα, φράουλα), χρώματα και εντυπωσιακές συσκευασίες, ενώ υποστηρίζονται από διάσημους ηθοποιούς ή ακόμα και φανταστικούς χαρακτήρες κινουμένων σχεδίων. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά πιθανότατα ελκύουν τους εφήβους και νέους ενήλικες. Η ομάδα στόχος ήταν κυρίως νεαρά άτομα στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο και τον Καναδά και τα βίντεο υπέρ τους είχαν μεγαλύτερη θέαση και υψηλότερη βαθμολογία σε σχέση με εκείνα που ήταν κατά.

Το Twitter είναι μια πλατφόρμα που φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό μέσο διαφήμισης των ΣΗΝ. Μια μελέτη για τα tweets που σχετίζονται με τα ΣΗΝ αποκάλυψε ότι θεωρούνται εξαιρετικά δημοφιλή προϊόντα και σε σημαντικό ποσοστό σχετίζονται με τη διακοπή του καπνίσματος.

Δεδομένης της απουσίας ξεκάθαρων αρνητικών μηνυμάτων για την υγεία που σχετίζονται με τα ΣΗΝ, είναι πιθανό ότι οι απόψεις των νέων ανθρώπων για αυτά και κατ'επέκταση η απόφασή τους για την έναρξη ή μη της χρήσης ΣΗΝ, εξαρτάται από προωθητικούς παράγοντες, όπως είναι η διαδεδομένη διαφήμισή τους στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης (YouTube και Twitter) ως ελκυστικής και ασφαλούς εναλλακτικής επιλογής έναντι των τσιγάρων καπνού, η παρουσίασή τους ως προϊόντων υψηλής τεχνολογίας και η δυνατότητα πολλών γεύσεων (όπως φρούτων και ζαχαρωτών). Αυτές οι επιρροές είναι πιθανό επίσης ότι αποθαρρύνουν τους χρήστες από τη διακοπή τους.

Μια μελέτη πρωτοετών φοιτητών κολλεγίων συσχέτισε την επιτυχία των διαφημίσεων για τα ΣΗΝ με την πρόθεση χρήσης τους.⁵⁷ Ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη National Youth Tobacco Survey του 2014 σε 22.007 μαθητές δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης στις ΗΠΑ διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της έκθεσης σε διαφημίσεις για τα ΣΗΝ και της επιρρέπειας ή της χρήσης τους.⁵⁸ Η έκθεση σε διαφημίσεις στο διαδίκτυο, τον τύπο, το εμπόριο και σε τηλεόραση/ταινίες συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα «οποιασδήποτε» και «νυν χρήσης» ΣΗΝ σε μαθητές γυμνασίου και λυκείου. Η έκθεση σε προϊόντα διαφήμισης συσχετίστηκε επίσης με αυξημένη επιρρέπεια για χρήση από μη χρήστες. Σύμφωνα με πολυπαραγοντικά μοντέλα, όσο αυξανόταν ο αριθμός των μέσων που πρόβαλαν διαφημίσεις ΣΗΝ, τόσο αυξανόταν η πιθανότητα χρήσης και η επιρρέπεια σε αυτήν. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα νέα άτομα που εκτίθενται σε πολλαπλά μέσα διαφήμισης

των ΣΗΝ είναι πιο πιθανό να τα χρησιμοποιήσουν.

Συνοπτικά, οι ανυπόστατοι ισχυρισμοί ασφάλειας και υπέρ της διακοπής του καπνίσματος αποτελούν συχνά θέματα στις διαφημίσεις των ΣΗΝ. Επιπρόσθετα, τα ΣΗΝ προωθούνται ως απολαυστικά και κοινωνικά αποδεκτά προϊόντα. Η προώθησή τους μπορεί να επηρεάσει την απόφαση των ενηλίκων και νέων ατόμων να τα χρησιμοποιήσουν με πολλούς τρόπους. Κανονισμοί οι οποίοι πρόσφατα καθιερώθηκαν στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο, τις μεγαλύτερες αγορές ΣΗΝ, αναμένεται να περιορίσουν την προώθησή τους.^{59,60}

ΤΑ ΣΗΝ ΚΑΙ ΤΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥΣ

Τα ΣΗΝ, με κύριο εκπρόσωπο τα ηλεκτρονικά τσιγάρια, αποδίδουν αερόλυμα που εισπνέεται από το χρήστη μετά από θέρμανση ενός διαλύματος, το οποίο ονομάζεται και υγρό αναπλήρωσης. Κάθε συσκευή περιλαμβάνει μια μπαταρία, μια αποθήκη που περιέχει το υγρό αναπλήρωσης και ένα θάλαμο δημιουργίας αερολύματος με ένα θερμαντικό στοιχείο. Αν και γενικά τα προϊόντα αυτά πιστεύεται ότι αποτελούν μια μοναδική κατηγορία, πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα με δυνητικά σημαντικές διαφορές ως προς την παραγωγή τοξικών ουσιών και την απόδοση νικοτίνης. Ο σχεδιασμός των συσκευών ΣΗΝ αρχικά στηρίχθηκε στο πρότυπο των συμβατικών τσιγάρων, αλλά έκτοτε έχει εξελιχθεί, με τις συσκευές τελευταίας γενιάς να επιτρέπουν στους χρήστες να χρησιμοποιούν διαφορετικά υγρά αναπλήρωσης στην ίδια συσκευή και να εξατομικεύουν το θερμαντικό στοιχείο. Το σχήμα τους έμοιαζε με εκείνο των συμβατικών προϊόντων καπνού, δηλ. τσιγάρων, πούρων σιγαρέτων, τσιμποκιών ή ναργιλέδων. Οι νεότερες εκδόσεις έχουν τη μορφή καθημερινών προϊόντων, όπως στυλό και συσκευών αποθήκευσης USB, ή έχουν μεγαλύτερο κυλινδρικό ή ορθογώνιο σχήμα.^{61,62}

Οι συσκευές κατατάσσονται σε 4 γενιές μοντέλων με σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, όπως τον τρόπο αποθήκευσης του διαλύματος, τη μέθοδο ενεργοποίησης του θερμαντικού στοιχείου, το ηλεκτρικό ρεύμα που διαρρέει τη θερμαντική σπείρα και τη συνολική εμφάνιση. Η πρώτη γενιά (G1) των συσκευών ΣΗΝ έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος με τα συμβατικά τσιγάρια καπνού. Δεν είναι επαναφορτιζόμενα, δεν δέχονται ανταλλακτικό και απορρίπτονται μόλις σταματήσει η παραγωγή αερολύματος. Τα ΣΗΝ δεύτερης γενιάς (G2) συνήθως μοιάζουν με στυλό ή δείκτες λέιζερ και είναι σημαντικά μεγαλύτερα από εκείνα της πρώτης γενιάς. Ενδέχεται να περιέχουν ένα προγεμισμένο ή ανανεώσιμο δοχείο και συχνά συνοδεύονται από έναν χειροκίνητο διακόπτη που επιτρέπει τη

ρύθμιση της διάρκειας ή της συχνότητας της εισπνοής. Οι συσκευές τρίτης γενιάς (G3), αποκαλούμενες και «δεξαμενές», διαθέτουν πολλά διαφορετικά μεγέθη και σχήματα, είναι μεγαλύτερες από τα προγενέστερα μοντέλα και κυκλοφορούν σε μηχανικές ή ρυθμιζόμενες εκδόσεις. Οι μηχανικές εκδόσεις δεν διαθέτουν ηλεκτρονικό κύκλωμα και περιλαμβάνουν μόνο ένα κουμπί ανάφλεξης, μια μπαταρία και ένα συνδετικό τμήμα. Οι ρυθμιζόμενες εκδόσεις είναι πιο περίπλοκες και περιλαμβάνουν ενσωματωμένο λογισμικό ελέγχου με το οποίο ο χρήστης μπορεί να τροποποιήσει την ισχύ και/ή την τάση. Οι πιο πρόσφατες, εξελιγμένες και πρωτοποριακές συσκευές ανήκουν στην τέταρτη γενιά ΣΗΝ (G4). Στα χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνεται η δυνατότητα τροποποίησης της ισχύος και της τάσης, της ρύθμισης της θερμοκρασίας, της λειτουργίας σε πολύ χαμηλές αντιστάσεις και της προσαρμογής της ροής αέρα. Οι συσκευές αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε κλειστά και ανοιχτά συστήματα. Τα κλειστά συστήματα δεν επαναγεμίζονται ή επαναφορτίζονται, ενώ όλα τα υπόλοιπα ανήκουν στα ανοιχτά συστήματα.^{63,64}

Διαλύματα ΣΗΝ (υγρά αναπλήρωσης)

Τα υγρά αναπλήρωσης αποτελούνται από νικοτίνη, διαλύτες και υγροποιητές, συνήθως προπυλενογλυκόλη (PG), φυτική γλυκερίνη (VG) ή μίγμα των δύο και από ένα ή περισσότερα ενισχυτικά γεύσης. Η συγκέντρωση της νικοτίνης κυμαίνεται από 0 έως 36 mg/ml. Ορισμένα υγρά σημαίνονται ως χαμηλής, μέσης ή υψηλής περιεκτικότητας νικοτίνης, χωρίς οι κατηγορίες αυτές να έχουν οριστεί με ακρίβεια.⁶⁵ Η ακριβής συγκέντρωση ενδέχεται να διαφέρει σε σχέση με τη σήμανση του προϊόντος και σε κάποιες περιπτώσεις έχουν ανιχνευθεί ίχνη νικοτίνης σε υγρά αναπλήρωσης που διαφημίζονται να περιέχουν 0 mg/ml νικοτίνης.⁶⁶

Επειδή η νικοτίνη στα υγρά αναπλήρωσης προέρχεται από φύλλα καπνού, το υγρό είναι πιθανό να περιέχει και άλλες τοξικές ουσίες που σχετίζονται με τον καπνό, όπως ειδικές νιτροζαμίνες του καπνού (TSNAs), που είναι γνωστά καρκινογόνα.⁶⁷ Σε πολλές μελέτες διαπιστώθηκε η παρουσία TSNAs στο υγρό και στο αερόλυμα που παράγεται κατά την ενεργοποίηση του θερμαντικού στοιχείου, αλλά σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τα τσιγάρα καπνού.⁶⁸

Πρέπει να σημειωθεί ότι στο εμπόριο των ΣΗΝ υπάρχουν διαθέσιμες περισσότερες από 8.000 γεύσεις.³⁵ Οι υγροποιητές και πολλά από τα ενισχυτικά γεύσης που περιέχονται στα υγρά αναπλήρωσης χρησιμοποιούνται συχνά ως προσθετικά τροφίμων και θεωρούνται ασφαλή για κατανάλωση από το στόμα, αλλά τα δεδομένα

για την ασφάλεια της μακροχρόνιας εισπνοής τους είναι πολύ περιορισμένα.

Περαιτέρω ανάλυση των διαθέσιμων υγρών αναπλήρωσης και ατμών μέσω αέρας ή υγρής χρωματογραφίας και σπεκτροσκοπίας μάζας αναγνώρισε και άλλα συστατικά εκτός από τα προαναφερθέντα. Ορισμένες ενώσεις που ανιχνεύθηκαν σε προϊόντα ΣΗΝ ήταν η ακετόνη, η ακρολεΐνη, το 1,3-βουταδιένιο, το κυκλοεξάνιο, η διαιθυλενογλυκόλη, η αιθυλενογλυκόλη, η αιθανόλη, η φορμαλδεΐδη και αλκαλοειδή του καπνού.⁶⁹ Οι συγκεντρώσεις αυτών των συστατικών ήταν γενικά χαμηλότερες από εκείνες που σχετίζονται με τοξικότητα σε τρόφιμα και από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα, αν και ορισμένες ήταν σε αρκετά υψηλά επίπεδα ώστε να προκαλούν ανησυχία ως προς την ασφάλειά τους.⁷⁰

ΑΕΡΟΛΥΜΑ ΤΩΝ ΣΗΝ

Συστατικά αερολύματος

Η διαδικασία δημιουργίας του αερολύματος περιλαμβάνει παραγωγή θερμότητας από ένα ρεύμα, το οποίο διατρέχει ένα σύρμα που περικυκλώνει μια αντίσταση κορεσμένη με το υγρό. Η υψηλή θερμοκρασία του υγρού στο θερμαντικό στοιχείο ακολουθείται από ταχεία ψύξη και παραγωγή αερολύματος, ο οποίος καταλήγει άμεσα στο χρήστη μέσα από ένα στόμιο. Επομένως, η διαδικασία της δημιουργίας του αερολύματος είναι ριζικά διαφορετική από την καύση του καπνού και για το λόγο αυτό η σύσταση του αερολύματος των ΣΗΝ διαφέρει αρκετά από τον καπνό που παράγεται από τα τσιγάρα καπνού. Γενικά τα συστατικά του υγρού αναπλήρωσης, τα χαρακτηριστικά της συσκευής, οι παράμετροι της εισπνοής και η εμπειρία του χρήστη επηρεάζουν τη σύσταση του παραγόμενου αερολύματος και την πρόσληψή του από τους χρήστες.

Επίδραση των συστατικών του υγρού αναπλήρωσης στη σύσταση του αερολύματος

Η συγκέντρωση νικοτίνης στο υγρό αναπλήρωσης φαίνεται ότι επηρεάζει άμεσα την απόδοσή της στο παραγόμενο αερόλυμα και πολλές μελέτες, αν και όχι όλες, έχουν διαπιστώσει θετική σχέση ανάμεσα στη συγκέντρωση νικοτίνης του υγρού και στην απόδοση της νικοτίνης.^{71,72} Η παρουσία νικοτινίνης στο υγρό είναι δυνατό να αυξάνει την απόδοση της νικοτίνης στους χρήστες ΣΗΝ.⁷³

Η παραγωγή του αερολύματος επηρεάζεται από το σημείο βρασμού της PG (188 °C) και της VG (290 °C). Το σημείο βρασμού της VG απαιτεί την ανάπτυξη υψηλότερης θερμοκρασίας στο θερμαντικό στοιχείο, γεγονός

που μπορεί να επηρεάσει την εκπομπή τοξικών ουσιών. Επιπρόσθετα, η VG παράγει μεγαλύτερα σωματίδια από την PG, των οποίων η κατανομή στον πνεύμονα δεν επηρεάζεται από την παρουσία νικοτίνης ή ενισχυτικών γεύσεων.⁷⁴

Από την άλλη πλευρά, η PG παράγει μεγαλύτερες ποσότητες αλδεϋδών.⁷⁵ Τα επίπεδα των ανθρακικών ενώσεων στο αερόλυμα των ΣΗΝ εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τα χαρακτηριστικά των προϊόντων, όπως τον τύπο του διαλύτη νικοτίνης και την τάση της μπαταρίας. Τα υψηλότερα επίπεδα ανθρακικών ενώσεων έχουν παρατηρηθεί σε αερολύματα που παράγονται από διαλύματα με PG.⁷⁶ Ακόμα, έχει διαπιστωθεί ότι ένα μίγμα PG/VG παράγει περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) συγκριτικά με κάθε μια ουσία ξεχωριστά.⁷⁷ Τα ενισχυτικά γεύσης του υγρού αναπλήρωσης επίσης συντελούν στη σύσταση του παραγόμενου αερολύματος, αλλά δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες ως προς το θέμα αυτό.

Επίδραση των χαρακτηριστικών των ΣΗΝ στην απόδοση και σύσταση του αερολύματος

Τα ΣΗΝ ενεργοποιούνται από μπαταρίες με ισχύ που ποικίλει από 3 έως 6V και οι αντιστάσεις του θερμαντικού στοιχείου κυμαίνονται από 1,0 έως 6,5 Ohm. Το θερμαντικό στοιχείο συνήθως αποτελείται από ένα σύρμα νικελοχρωμίου (κράμα 80% νικελίου και 20% χρωμίου), αλλά είναι δυνατό να αποτελείται και από Kanthal (κράμα σιδήρου, χρωμίου 20-30%, αλουμινίου 4-8%) ή να είναι κεραμικό. Ο αριθμός των θερμαντικών στοιχείων επηρεάζει την καθαρή αντίσταση. Ο συνδυασμός τάσεως και αντίστασης καθορίζει την παραγόμενη ισχύ ($P=V^2/R$ σε Watt), η οποία επηρεάζει την απόδοση και την περιεκτικότητα του αερολύματος των ΣΗΝ.⁷⁸ Η ισχύς μπορεί να αυξηθεί με αύξηση της τάσεως της μπαταρίας ή με μείωση της αντίστασης του θερμαντικού στοιχείου, ώστε να ενισχυθεί η απόδοση της νικοτίνης. Για παράδειγμα, η αύξηση της ισχύος κατά 2,5 φορές, μέσω αύξησης της τάσεως της μπαταρίας, οδήγησε σε 4-5πλάσια αύξηση της απόδοσης νικοτίνης.⁷⁸ Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι αν σε ορισμένα ΣΗΝ των 3,3V τοποθετηθούν θερμαντικά στοιχεία σχετικά χαμηλών αντιστάσεων (π.χ. 1,5V) και χρησιμοποιηθεί υγρό με περιεκτικότητα νικοτίνης 36 mg/ml, οι συγκεντρώσεις νικοτίνης στο πλάσμα μετά από 10 εισπνοές είναι υψηλότερες από εκείνες που συνήθως καταγράφονται σε καπνιστές τσιγάρων καπνού υπό παρόμοιες συνθήκες.⁷⁹

Η μέση απόδοση νικοτίνης κατά ISO για ένα συμβατικό τσιγάρο κυμαίνεται από 0,5 σε 1,5 mg/τσιγάρο. Αν και οι αποδόσεις νικοτίνης των συσκευών ΣΗΝ δεν είναι ευθέως συγκρίσιμες με εκείνες των τσιγάρων, πολλές

μελέτες διαπίστωσαν ότι είναι πολύ χαμηλότερες (σε ποσοστό άνω του 50%) αλλά με μεγάλο εύρος απόδοσης νικοτίνης ανάμεσα στις διάφορες μάρκες και μεθόδους καπνίσματος.⁸⁰⁻⁸⁴ Πλήθος μελετών έχουν δείξει ότι κάποια μοντέλα ΣΗΝ αποδίδουν πολύ μικρή ποσότητα ενώ άλλα τουλάχιστον ισοδύναμη ποσότητα νικοτίνης με τα τσιγάρα καπνού.⁸⁵⁻⁸⁸

Μια μελέτη προσδιόρισε το εκπνεόμενο μονοξείδιο του άνθρακα (eCO), τα επίπεδα κοτινίνης, τη συγκέντρωση νικοτίνης πλάσματος και την κατανάλωση υγρού σε 30 συμμετέχοντες (10 καπνιστές, 9 χρήστες συσκευών ΣΗΝ G2 και 11 χρήστες G3). Στους καπνιστές καταγράφηκαν 4πλάσια και 7πλάσια επίπεδα eCO συγκριτικά με τους χρήστες G2 και G3, αντίστοιχα ($p<0,0001$) και κατά τη διάρκεια της εισπνοής του αερολύματος οι χρήστες G3 πέτυχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις νικοτίνης πλάσματος από τους χρήστες G2.⁸⁹

Η διαδικασία δημιουργίας αερολύματος επιτυγχάνεται σε διάφορες θερμοκρασίες. Κατά τη δημιουργία του αερολύματος, έχει υπολογιστεί ότι η θεωρητική θερμοκρασία του θερμαντικού στοιχείου μπορεί να φτάσει τους 350 °C,⁹⁰ που είναι αρκετά υψηλή ώστε να προκαλέσει φυσικές μεταβολές στο υγρό αναπλήρωσης και χημικές αντιδράσεις μεταξύ των συστατικών του. Τόσο η VG όσο και η PG διασπώνται σε υψηλές θερμοκρασίες παράγοντας χαμηλού μοριακού βάρους ανθρακικές ενώσεις με τεκμηριωμένες τοξικές ιδιότητες (όπως φορμαλδεΐδη, ακεταλδεΐδη, ακρολεΐνη, ακετόνη).⁹¹ Έχει διαπιστωθεί ότι αν το υγρό αναπλήρωσης έρθει σε άμεση επαφή με το θερμαντικό στοιχείο, η συγκέντρωση των αλδεϋδών στον παραγόμενο αερόλυμα είναι ίση ή και μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνη των τσιγάρων καπνού, λόγω της υψηλής θερμοκρασίας του θερμαντικού στοιχείου.⁹² Σε μια συστηματική μελέτη αυτού του φαινομένου, η αύξηση της ισχύος από 3,2 σε 4,8 οδήγησε σε αύξηση κατά 4 έως 200 φορές στην απόδοση φορμαλδεΐδης, ακεταλδεΐδης και ακετόνης στον αερόλυμα.⁷⁵ Τα επίπεδα της φορμαλδεΐδης στο αερόλυμα των συσκευών υψηλής ισχύος ήταν όμοια με εκείνα των τσιγάρων καπνού (1,6-52 mg/τσιγάρο).⁹³

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι υπό ορισμένες συνθήκες τα ΣΗΝ είναι δυνατό να εκθέτουν τους χρήστες τους στα ίδια ή και σε ακόμα υψηλότερα επίπεδα καρκινογόνου φορμαλδεΐδης από τον καπνό του τσιγάρου.

Επίδραση των παραμέτρων εισπνοής στην απόδοση του αερολύματος

Η συμπεριφορά του χρήστη μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην παραγωγή και την απόδοση του αερολύματος. Οι παράμετροι της εισπνοής περιλαμβάνουν κυρίως

τη διάρκεια της εισπνοής, τον αριθμό των εισπνοών, τον όγκο και την ταχύτητά τους καθώς και το διάστημα μεταξύ των εισπνοών. Σε μια μελέτη για την τοπογραφία των εισπνοών διαπιστώθηκε ότι η διάρκεια της εισπνοής ποίκιλε σημαντικά μεταξύ των χρηστών ΣΗΝ με εύρος μεταξύ 1,9s και 8,3s και ότι η μέση διάρκεια εισπνοής ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους χρήστες ΣΗΝ ($4,3s \pm 1,5s$) σε σχέση με τους καπνιστές τσιγάρων καπνού ($2,4 \pm 0,8s$).⁹⁴ Παρόμοια αποτελέσματα καταγράφηκαν σε μεταγενέστερη μελέτη πολυμέσων με 80 χρήστες συσκευής G2.⁹⁵ Η αξιολόγηση της συνδυαστικής επίδρασης της διάρκειας και της ταχύτητας εισπνοής στην απόδοση νικοτίνης στο αερόλυμα των ΣΗΝ⁹⁶ έδειξε ότι οι χρήστες ΣΗΝ με μεγαλύτερες εισπνοές παρήγαγαν υψηλότερες αποδόσεις νικοτίνης σε σχέση με καπνιστές τσιγάρων με μικρότερες εισπνοές, ενώ η ταχύτητα της εισπνοής δεν είχε καμία επίδραση στην απόδοση νικοτίνης. Συνδυάζοντας αυτά τα ευρήματα, οι χρήστες ΣΗΝ φαίνεται ότι χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη διάρκεια εισπνοής και χαμηλότερη ένταση συγκριτικά με τους καπνιστές συμβατικών τσιγάρων. Τα χαρακτηριστικά αυτά οδηγούν σε μεγαλύτερη απόδοση νικοτίνης και ενδεχομένως και άλλων τοξικών ουσιών. Αν και η ταχύτερη και βαθύτερη εισπνοή αυξάνει την απόδοση νικοτίνης και άλλων συστατικών στους καπνιστές προϊόντων καπνού, τη μειώνει στους χρήστες ΣΗΝ λόγω της ψύξης του θερμαντικού στοιχείου και επομένως η μεγαλύτερη διάρκεια της εισπνοής μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική.

Επίδραση της εμπειρίας και της συμπεριφοράς του χρήστη στη σύσταση του αερολύματος

Μελέτες σε μη έμπειρους χρήστες υποδηλώνουν ότι τα ΣΗΝ αποδίδουν μέτριες ποσότητες νικοτίνης,⁹⁷⁻¹⁰⁰ ενώ αντίθετα πρόσφατες μελέτες σε έμπειρους και «νυν χρήστες» ΣΗΝ δείχνουν ότι αυτοί οι χρήστες είναι δυνατό να επιτύχουν συστηματικές συγκεντρώσεις νικοτίνης παρόμοιες με εκείνες των καπνιστών συμβατικών τσιγάρων. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι η χρήση των ΣΗΝ μπορεί να ενθαρρύνει την ανάπτυξη συμπεριφορών εξάρτησης σε έμπειρους χρήστες.¹⁰¹⁻¹⁰³

Συστατικά του αερολύματος στα διαθέσιμα εμπορικά ΣΗΝ

Τα συστατικά του αερολύματος που παράγεται από τα ΣΗΝ και εισπνέονται από το χρήστη σχετίζονται πιο άμεσα με την υγεία σε σχέση με τα συστατικά του υγρού αναπλήρωσης. Τα περισσότερα προϊόντα ΣΗΝ δεν έχουν εξεταστεί από ανεξάρτητους ερευνητές, αλλά οι περιορισμένοι έλεγχοι που έχουν διενεργηθεί έχουν αναδείξει ευρείες διακυμάνσεις στη φύση της τοξικότητας των

συστατικών του υγρού και των παραγόμενων εκπομπών.⁶²

Η ανάλυση του αερολύματος των εμπορικά διαθέσιμων ΣΗΝ με μεθόδους αέρας ή υγρής χρωματογραφίας και σπεκτροσκοπίας μάζας επιβεβαίωσε την παρουσία των καταγεγραμμένων συστατικών του, όπως η VG, η PG και η νικοτίνη, αλλά επιπλέον αποκάλυψε πολλές άλλες ενώσεις όπως είναι η ακεταλδεΐδη, η ακετόνη, η ακρολεΐνη, η φορμαλδεΐδη, η N1-νιτροζονορνικωτίνη (NNN), 4-(μεθυλνιτροζαμινο)-1-(3-πυριδυλ)-1-βουτανόνη (NNK), ορισμένα μέταλλα (κάδμιο, μόλυβδος, νικέλιο, κασσίτερος, χαλκός) και τολουένιο.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η συγκέντρωση των διαφόρων συστατικών στον αερόλυμα των ΣΗΝ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και υπό ορισμένες συνθήκες μπορεί να είναι ίση ή και μεγαλύτερη από εκείνη του καπνού των τσιγάρων. Η νικοτίνη που περιέχεται στον αερόλυμα από 13 εισπνοές ενός ΣΗΝ με υγρό αναπλήρωσης με 18 mg/ml νικοτίνης έχει υπολογιστεί ότι ισοδυναμεί με την ποσότητα που περιέχεται στον καπνό ενός τυπικού τσιγάρου, δηλ. περίπου 0,5 mg νικοτίνη. Με τη χρήση μιας τυπικής συσκευής ΣΗΝ G2 η συγκέντρωση της εισπνεόμενης φορμαλδεΐδης εκτιμήθηκε ότι ήταν 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Αυτή η συγκέντρωση ήταν κατά πολύ υψηλότερη από τη μέση συγκέντρωση φορμαλδεΐδης που έχει καθιερωθεί για την πρόληψη αισθητηριακών βλαβών στο γενικό πληθυσμό.¹⁰⁴ Αν και η συγκέντρωση των ανθρακικών ενώσεων στο αερόλυμα των ΣΗΝ είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη των τσιγάρων καπνού, αυξάνεται όταν χρησιμοποιηθεί αυξημένη ισχύς για την παραγωγή του αερολύματος. Για παράδειγμα, τα επίπεδα φορμαλδεΐδης στο αερόλυμα συσκευών υψηλής τάσεως βρέθηκαν σε παρόμοιο εύρος με εκείνο των τσιγάρων καπνού (δηλ. 1,6-52 $\mu\text{g}/\text{τσιγάρο}$).¹¹⁰ Η αύξηση της τάσεως από 3,2 σε 4,8V οδήγησε σε αύξηση της παραγωγής φορμαλδεΐδης, ακεταλδεΐδης και ακετόνης κατά 4-200 φορές.¹¹¹ Μια εργαστηριακή μελέτη έδειξε ότι το αερόλυμα των ΣΗΝ και ο καπνός των συμβατικών τσιγάρων περιέχουν παρόμοιες ποσότητες ROS και ότι το μέγεθος των σωματιδίων που περιέχονται στο αερόλυμα ήταν εντός του εύρους εισπνεόμενων σωματιδίων που εναποτίθενται στους μικρούς αεραγωγούς ή τις κυψελίδες, με μέση αεροδυναμική διάμετρο μάζας τα 1,03 μm .¹¹²

Στο αερόλυμα των ΣΗΝ έχει αναφερθεί η παρουσία χρώμιου, νικελίου και μόλυβδου, καθώς και κασσίτερου, αργύρου, αλουμινίου και νανοσωματιδίων μετάλλων. Το εύρος συγκεντρώσεων μόλυβδου και χρώμιου ήταν παρόμοιο με εκείνο του καπνού συμβατικών τσιγάρων, ενώ του νικελίου ήταν 2-100 φορές υψηλότερο από τον καπνό ενός τσιγάρου μάρκας Marlboro.¹¹³ Ο εισπνεόμενος μόλυβδος παρουσιάζει ανεπιθύμητες επιπτώσεις στην

υγεία και το στοιχειακό χρώμιο αποτελεί διεγέρτη του αναπνευστικού συστήματος, ενώ το εξασθενές χρώμιο, το οποίο θα μπορούσε να σχηματιστεί κατά την οξειδωση σε υψηλή θερμοκρασία, αποτελεί γνωστό καρκινογόνο για τον άνθρωπο.¹¹⁴

Το μέγεθος των σωματιδίων του αερολύματος αποτελεί κύρια παράμετρο που καθορίζει την απόδοση τοξικών ουσιών στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα και συγκεκριμένα την ικανότητα παροχής και εναπόθεσης σε κάθε τμήμα του αναπνευστικού σωλήνα. Επίσης είναι γνωστό ότι τα εισπνεόμενα νανοσωματίδια και υπομικρά σωματίδια δύνανται να εναποτεθούν μέσω διάχυσης σε όλα τα τμήματα του αναπνευστικού σωλήνα.^{115,116}

Οι πληροφορίες για το μέγεθος των σωματιδίων στο αερόλυμα των ΣΗΝ είναι διάσπαρτες και ανεπαρκείς για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Σε πολλές μελέτες, η κατανομή του μεγέθους και ο αριθμός των σωματιδίων που παρήγαγαν τα ΣΗΝ ήταν παρόμοιος με εκείνα των συμβατικών τσιγάρων και η πλειοψηφία τους είχε τάξη μεγέθους των πολύ μικρών σωματιδίων ($\approx 100\text{--}200$ nm).

Μια μελέτη που προσδιόριζε το μέγεθος συστατικών του αερολύματος των ΣΗΝ σε πραγματικό χρόνο αποκάλυψε ένα διπλό πρότυπο με συγκρίσιμες συγκεντρώσεις νανοσωματιδίων (μέση διάμετρος 11-25 nm) και υπομικρών (μέση διάμετρος 96-175 nm). Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι τα νανοσωματίδια περιείχαν μέταλλα (και/ή οξειδία των μετάλλων) και άλλα άγνωστα χημικά στοιχεία χαμηλής πτητικότητας.¹¹⁷⁻¹²¹

Συνολικά, η διερεύνηση των πιθανών τοξικών ουσιών που περιέχονται στο αερόλυμα των ΣΗΝ έχει επιβεβαιώσει την παρουσία πλήθους αυτών, μεταξύ των οποίων ορισμένων δυνητικά καρκινογόνων. Η έκθεση των χρηστών σε αυτά τα συστατικά παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα ανάλογα με τις συσκευές, το υγρό αναπλήρωσης και τα πρότυπα χρήσης των ΣΗΝ.

ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΧΡΗΣΤΕΣ ΣΗΝ

Η βιβλιογραφία σχετικά με τις επιπτώσεις των ΣΗΝ στα διάφορα συστήματα του οργανισμού είναι φτωχή και χαρακτηρίζεται από έλλειψη προτυποποιημένων μεθόδων. Οι κίνδυνοι για την υγεία συνήθως αξιολογούνται με *in vitro* μεθόδους και με παρατήρηση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης έκθεσης ζώων και ανθρώπων στο αερόλυμα των ΣΗΝ. Με βάση κυρίως τα επίπεδα και τον αριθμό των τοξικών ουσιών που παράγονται κατά την τυπική χρήση των ΣΗΝ, είναι πολύ πιθανό ότι ο αερόλυμα τους είναι λιγότερο τοξικό από τον καπνό των τσιγάρων.¹²²

Ωστόσο, ακόμα δεν έχει ποσοτικοποιηθεί ο σχετικός κίνδυνος των ΣΗΝ συγκριτικά με τα προϊόντα καπνού. Προς το παρόν δεν μπορεί να υπάρξει κάποια επιστημονικά αξιόπιστη εικόνα σχετικά με την ασφάλεια των προϊόντων αυτών έναντι του καπνίσματος τσιγάρων. Από την άλλη πλευρά, τα ΣΗΝ είναι απίθανο να είναι αθώα. Ήδη υπάρχουν ενδείξεις ότι δεν είναι ακίνδυνα, ιδιαίτερα για συστήματα του οργανισμού ευπαθή στην επίδραση διαφόρων τοξικών παραγόντων.

Επιπτώσεις της χρήσης ΣΗΝ στο αναπνευστικό σύστημα

Οι πειραματικές μελέτες που ερευνούν την έκθεση καλλιεργικών κυττάρων σε αερόλυμα των ΣΗΝ χρησιμοποιούν μεθόδους όπως μελέτη της διεπιφανειακής υγρής-αέρας φάσης (air-liquid interface, ALI) ή διάλυση του αερολύματος στο καλλιεργητικό μέσο.¹²³ Μέχρι σήμερα έχει δημοσιευθεί μόνο μία μελέτη σε πρωτογενή κύτταρα επιθηλίου ανθρώπινων αεραγωγών, τα οποία εκτέθηκαν σε αερόλυμα ΣΗΝ, με τη μέθοδο ALI. Η έκθεση δεν προκάλεσε κυτταροτοξικότητα ή μείωση της δραστηριότητας του επιθηλιακού φραγμού, η οποία εκτιμήθηκε με τη διεπιθηλιακή ηλεκτρική αντίσταση (transepithelial electrical resistance, TEER), ενώ η έκθεση σε καπνό ενός τσιγάρου είχε τοξικές επιδράσεις.¹²⁴

Δύο μελέτες οι οποίες εκτίμησαν την κυτταρική βιωσιμότητα και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στις κυτταρικές σειρές βρογχικού επιθηλίου CL-1548 και A549 συμπέραναν ότι ο αερόλυμα ΣΗΝ ήταν σημαντικά λιγότερο τοξικό από τον καπνό του τσιγάρου.^{125,126} Επιπρόσθετα, μελέτη για την επίδραση των ΣΗΝ και των τσιγάρων σε διαφορετικές συγκεντρώσεις σε καλλιεργητικό μέσο από καλλιέργειες ινοβλαστών ποντικών για 24 ώρες έδειξαν ότι ο αερόλυμα των ΣΗΝ ήταν λιγότερο τοξικό για τη βιωσιμότητα των κυττάρων σε σχέση με τον καπνό των τσιγάρων.¹²⁷

Μετά από χορήγηση διαφόρων υγρών αναπλήρωσης, ινοβλάστες από ανθρώπινο πνεύμονα εμφάνισαν μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές στο stress και απελευθέρωσαν σε υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνη (IL)-8, ενώ η απάντηση στη χορήγηση υγρού αναπλήρωσης με γεύση κανέλας ήταν η απώλεια της βιωσιμότητας των κυττάρων και η αυξημένη έκκριση IL-8.¹²⁸ Σε δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν μη διαφοροποιημένα πρωτογενή επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών, η έκθεση στο αερόλυμα των ΣΗΝ οδήγησε σε μειωμένη βιωσιμότητα και αυξημένο οξειδωτικό stress.^{129,130} Σε άλλη μελέτη, η έκθεση σε αερόλυμα της σειράς καρκινικών κυττάρων επιθηλίου αεραγωγών NCIH292 προκάλεσε αύξηση της παραγωγής IL-6 και IL-8.¹³¹

Στην αθάνατη (immortal) κυτταρική σειρά βρογχικού

επιθηλίου BEAS-2B, το υδατικό εκχύλισμα αερολύματος ΣΗΝ προκάλεσε συσσωμάτωση πρωτεϊνών λόγω αναστολής της αυτοφαγίας, η οποία οδήγησε σε οξειδωτικό stress, απόπτωση και γήρανση. Ο μηχανισμός αυτός θεωρείται ότι συντελεί στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), η οποία ενδεχομένως αποτελεί μια από τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις της χρήσης των ΣΗΝ.¹³²

Η καλλιέργεια φυσιολογικών ανθρώπινων βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων (NHBE), που εκτέθηκε σε αερόλυμα ΣΗΝ με νικοτίνη (ALI), ανέδειξε διαταραχή στη συχνότητα κίνησης των κροσσών, τον όγκο επιφανειακού υγρού των αεραγωγών, το ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης και την εξαρτώμενη από το ATP ιοντική αγωγιμότητα K^+ καθώς και μείωση της έκφρασης των FOXJ1 και KCNMA1. Η έκθεση της ίδιας καλλιέργειας σε νικοτίνη για 5 ημέρες αύξησε την έκκριση των IL-6 και IL-8.¹³³ Η εφαρμογή εκχυλίσματος αερολύματος ΣΗΝ σε ανθρώπινα ουδετερόφιλα αύξησε την έκφραση των CD11b και CD66b, την απελευθέρωση MMP-9 και CXCL8 και τη δραστηριότητα της ελαστάσης των ουδετεροφίλων και της MMP-9, και προκάλεσε ενεργοποίηση της οδού p38 MAPK. Όλες αυτές οι επιδράσεις είναι πιθανό να έχουν επίπτωση σε διάφορες παραμέτρους της παθοφυσιολογίας της ΧΑΠ.¹³⁴

Μικρός αριθμός μελετών έχουν διενεργηθεί με έκθεση σε ολόκληρα πειραματόζωα. Όταν οι λάρυγγες των Wistar αλμπίνων θηλυκών αρουραίων εκτέθηκαν σε αερόλυμα παραγόμενο από υγρό αναπλήρωσης με νικοτίνη (0,9% βάρος/όγκος) σε κλειστό θάλαμο για 1 ώρα κάθε ημέρα επί 4 εβδομάδες, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, που δεν εκτέθηκε, ως προς την επιθηλιακή κατανομή, τη φλεγμονή, την υπερπλασία και τη μεταπλασία.¹³⁵ Μια μελέτη που εξέθεσε ποντίκια ηλικίας 8 εβδομάδων (άγριου τύπου C57BL/6J) σε αερόλυμα ΣΗΝ για 5 ώρες επί 3 διαδοχικές ημέρες διαπίστωσε αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και μείωση της γλουταθειόνης, η οποία είναι βασικής σημασίας στη διατήρηση της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής ισορροπίας.¹³⁶ Σε άλλη μελέτη, νεογνικά ποντίκια εκτέθηκαν σε αερόλυμα από μια συγκεκριμένη συσκευή ΣΗΝ (3,3V) τις 10 πρώτες ημέρες ζωής τους, ενώ τα ποντίκια της ομάδας ελέγχου εκτέθηκαν σε ατμοσφαιρικό αέρα. Τη 10η ημέρα ζωής, τα πρώτα ζύγιζαν 13,3% λιγότερο και είχαν μέτρια επηρεασμένη ανάπτυξη των πνευμόνων συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.¹³⁷

Ποντίκια ευαισθητοποιημένα με λευκωματίνη αυγού υποβλήθηκαν σε έκθεση 10 εβδομάδων σε ΣΗΝ, η οποία περιελάμβανε ενδοτραχειακή ενστάλαξη αραιωμένου διαλύματος συγκέντρωσης νικοτίνης 16 mg/ml. Η αγωγή

αυτή οδήγησε σε αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων και των ηωσινοφίλων, προκάλεσε φλεγμονή και υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών ασθματικού τύπου και διέγειρε την παραγωγή των κυτταροκινών IL-4, IL-5 IL-13 και της ειδικής για την αλβουμίνη αυγού IgE.¹³⁸

Σε άλλη μελέτη, ποντίκια εκτέθηκαν σε εισπνεόμενα υγρά αναπλήρωσης με και χωρίς νικοτίνη για 1 ώρα ημερησίως επί 4 μήνες. Η έκθεση σε υγρό με νικοτίνη πυροδότησε επιδράσεις που φυσιολογικά σχετίζονται με την ανάπτυξη ΧΑΠ, όπως έκφραση κυτταροκινών, υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και καταστροφή του πνευμονικού ιστού, ενώ η έκθεση σε υγρό χωρίς νικοτίνη δεν είχε φαινομενικές επιδράσεις. Οι μελετητές συμπεράναν ότι η εισπνεόμενη νικοτίνη συμβάλλει στα νοσήματα των αεραγωγών και του πνεύμονα εκτός από τις εθιστικές της ιδιότητες και ότι τα ευρήματα αυτά υπερτονίζουν τους πιθανούς κινδύνους από την εισπνοή νικοτίνης κατά τη χρήση των ΣΗΝ.¹³⁹

Οι κλινικές μελέτες που εκτίμησαν τις επιπτώσεις της έκθεσης σε ΣΗΝ στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα είναι λίγες και μη προτυποποιημένες. Η βραχυπρόθεσμη χρήση ΣΗΝ έχει αναφερθεί ποικιλοτρόπως ότι συσχετίζεται με φυσιολογικά σπιρομετρικά ευρήματα,¹⁴⁰ αυξημένες αντιστάσεις αεραγωγών,¹⁴¹⁻¹⁴³ αυξημένη σύνθετη και ολική αντίσταση περιφερικών αεραγωγών¹⁴⁴ και μειωμένη ειδική αγωγιμότητα των αεραγωγών.¹⁴² Όλα τα ανωτέρω ευρήματα είναι παρόμοια με εκείνα του καπνού των συμβατικών τσιγάρων.

Σε ανθρώπους που χρησιμοποιούσαν ΣΗΝ, δύο μελέτες ανέφεραν άμεση μείωση του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (FeNO) παρόμοια με εκείνη που προκαλείται από το κάπνισμα,^{141,143} ενώ μια άλλη μελέτη διαπίστωσε αύξηση του FeNO.¹⁴⁵

Σε μια μελέτη, η χρήση ΣΗΝ με >60% προπυλενογλυκόλη και 1 mg/ml νικοτίνη δεν προκάλεσε οξεία διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας μετά από ενεργητική ή παθητική έκθεση,¹⁴⁶ αν και σε άλλη μελέτη η παθητική έκθεση και όχι η ενεργητική εισπνοή από ένα ΣΗΝ οδήγησε σε βραχυπρόθεσμη απόφραξη των πνευμόνων με μείωση του FEV1/FVC.¹⁴⁰

Μια μελέτη που περιλάμβανε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ έδειξε επίσης ότι 10 λεπτά χρήσης ΣΗΝ προκάλεσαν άμεση σημαντικού βαθμού απόφραξη αεραγωγών,¹⁴⁷ σε αντίθεση με μια αναδρομική ανασκόπηση η οποία διαπίστωσε υποκειμενική και αντικειμενική βελτίωση στην έκβαση του άσθματος.¹⁴⁸ Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 1 έτους σε 300 καπνιστές, που έκαναν χρήση ΣΗΝ με σκοπό τη διακοπή του καπνίσματος, αξιολόγησε προοπτικά τις μακροχρόνιες μεταβολές στους σπιρομετρικούς δείκτες και

στα αναπνευστικά συμπτώματα. Σπυρομετρικά δεδομένα και πλήρη στοιχεία για τα αναπνευστικά συμπτώματα ελήφθησαν από 130 και 145 ασθενείς, αντίστοιχα. Μετά από 12, 24 και 52 εβδομάδες, στις ομάδες που ταξινομήθηκαν βάσει του φαινοτύπου καπνίσματος (διακοπή, μείωση, αποτυχία) δε παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στους σπυρομετρικούς δείκτες (FEV1, FVC και FEV1/FVC), με την εξαίρεση του FEF 25–75% που αυξήθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου στην ομάδα που διέκοψε ($p=0,034$). Η αυξημένη συχνότητα βήχα ή απόχρεμψης (43,1%) και δύσπνοιας (34,8%) που αναφέρθηκε κατά την έναρξη της μελέτης βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στις επόμενες επισκέψεις, στις ομάδες που διέκοψαν ή μείωσαν τη χρήση.¹⁴⁹ Τα αμφιλεγόμενα ευρήματα των διαφόρων κλινικών μελετών μπορούν να ερμηνευθούν από τις διαφορές στις συσκευές, το υγρό και το χρόνο των μετρήσεων.

Επιπτώσεις της χρήσης ΣΗΝ στο καρδιαγγειακό σύστημα

Οι εργαστηριακές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση του αερολύματος ΣΗΝ στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι πολύ περιορισμένες. Μια μελέτη εκτίμησε την κυτταροτοξική δράση σε καρδιοϊονοβλάστες μετά από επαφή με 20 δείγματα υγρού αναπλήρωσης με μεγάλο εύρος συγκεντρώσεων νικοτίνης.¹⁵⁰ Το υπό εξέταση αερόλυμα παρήχθη από εμπορικά διαθέσιμες συσκευές ΣΗΝ. Σε 3 δείγματα που προέρχονταν από επεξεργασμένα φύλλα καπνού, διαπιστώθηκε κυτταροτοξικότητα και μάλιστα σε αραιώση του εκχυλίσματος τόσο στο 100% όσο και στο 50%, ενώ σε ένα δείγμα (με γεύση κανέλας) παρουσιάστηκε οριακή τοξικότητα μόνο σε αραιώση της συγκέντρωσης του εκχυλίσματος στο 100%. Αντίθετα, σε παρόμοιες πειραματικές συνθήκες, ο καπνός του τσιγάρου ήταν ισχυρά κυτταροτοξικός σε όλα τα διαλύματα και η τοξικότητα παρατηρήθηκε ακόμα και σε αραιώση του εκχυλίσματος στο 12,5%.

Όπως προαναφέρθηκε, η σύσταση του αερολύματος επηρεάζεται από τη τάση της χρησιμοποιούμενης συσκευής και άρα το βαθμό των προκαλούμενων δράσεων στο χρήστη. Έτσι, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της βιωσιμότητας κυττάρων *in vitro* μετά από έκθεση σε αερόλυμα από ΣΗΝ με τάση 4.5V παρά από έκθεση σε αερόλυμα από ΣΗΝ 3.7 V.¹⁵¹

Για τη μελέτη της επίδρασης των ΣΗΝ στην ανάπτυξη του καρδιακού συστήματος, ψάρια ζέβρα (*zebrafish*) εκτέθηκαν σε αερόλυμα ΣΗΝ και σε καπνό τσιγάρου. Και στους δύο τύπους έκθεσης παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αναπτυξιακές διαταραχές, όπως σοβαρή καρδιακή δυσμορφία, περικαρδιακό οίδημα και μειωμένη καρδιακή λειτουργία. Τα τσιγάρα καπνού ήταν περισσότερο τοξικά

από τα ΣΗΝ σε συγκρίσιμες συγκεντρώσεις νικοτίνης. Χρησιμοποιώντας ένα *in vitro* πρότυπο ανθρώπινων εμβρυονικών προγονικών κυττάρων, τόσο το αερόλυμα των ΣΗΝ όσο και ο καπνός των τσιγάρων είχαν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση μεταφραστικών παραγόντων σε καρδιακά προγονικά κύτταρα, υποδηλώνοντας εμμένουσα καθυστερημένη διαφοροποίηση και μειωμένη έκφραση γονιδίων των σαρκομερών, όπως των MLC2v και MYL6, στα διαφοροποιημένα ανθρώπινα καρδιομυοκύτταρα. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο αερόλυμα των ΣΗΝ έχει επιβλαβείς δράσεις στον καρδιακό ιστό, οι οποίες ωστόσο είναι λιγότερο σοβαρές από εκείνες του καπνού των τσιγάρων.¹⁵²

Μελέτες σε καπνιστές που δεν είχαν χρησιμοποιήσει στο παρελθόν ΣΗΝ έδειξαν ότι ο βραχυχρόνια χρήση οδήγησε σε αύξηση του καρδιακού ρυθμού,¹⁵³⁻¹⁵⁷ της διαστολικής αρτηριακής πίεσης¹⁵⁸ και μείωση του κορεσμού οξυγόνου.¹⁵⁹ Άλλες μελέτες δε διαπίστωσαν επίδραση στην καρδιακή λειτουργία,¹⁶⁰⁻¹⁶³ ή στην αρτηριακή πίεση, ενώ σε μια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση του κορεσμού οξυγόνου.¹⁶⁴

Επιπτώσεις της χρήσης ΣΗΝ στο ανοσοποιητικό σύστημα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η νικοτίνη όσο και ο αερόλυμα των ΣΗΝ μπορούν να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μία πρόσφατη μελέτη σε κυτταρικές σειρές αναπνευστικού επιθηλίου αρουραίων, ποντικών και ανθρώπων έδειξε ότι υπάρχει δοσοεξαρτώμενη τοξική επίδραση της νικοτίνης, τόσο μετά από άμεση έκθεση σε αυτήν, όσο και μετά από σε αερόλυμα ΣΗΝ που περιέχει νικοτίνη. Η τοξική δράση περιλαμβάνει τη διαταραχή της λειτουργίας του αναπνευστικού ενδοθηλιακού φραγμού, προφλεγμονώδεις δράσεις και μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η έκθεση σε διαλύματα ΣΗΝ οδήγησε επίσης σε επιδράσεις ανεξάρτητες της νικοτίνης. Στην ίδια μελέτη, θηλυκά ποντίκια εκτέθηκαν με νεφελοποίηση σε αερόλυμα ΣΗΝ που περιείχε νικοτίνη ή φυσιολογικό ορό (ομάδα ελέγχου). Στην ομάδα που έλαβε αερόλυμα υπό αυτές τις πειραματικές συνθήκες διαπιστώθηκε αύξηση της φλεγμονής και του οξειδωτικού stress στον πνευμονικό ιστό, την οποία οι μελετητές απέδωσαν στη νικοτίνη, την ακρολεΐνη, την PG και τη γλυκερόλη που περιέχονται στον αερόλυμα των ΣΗΝ.¹⁶⁵

Σε μια σειρά πειραμάτων σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, η έκθεση σε αερόλυμα ΣΗΝ οδήγησε όχι μόνο σε φλεγμονή των αεραγωγών, αλλά και σε διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης σε βακτήρια και ιούς, καθώς και της φαγοκυττάρωσης βακτηρίων. Επίσης, η έκθεση σε αερόλυμα υπό πειραματικές συνθήκες αύξησε τη

σχετιζόμενη με ιούς νοσηρότητα και θνητότητα.^{166,167}

Βιοπτικά δείγματα από επιχρίσματα επιφανειακού ρινικού βλεννογόνου, τα οποία ελήφθησαν από μη καπνιστές, καπνιστές τσιγάρου και χρήστες ΣΗΝ, εξετάστηκαν για μεταβολές στο προφίλ έκφρασης ανοσολογικών γονιδίων. Το κάπνισμα τσιγάρου ή η χρήση ΣΗΝ οδήγησαν σε μειωμένη έκφραση μεγάλου αριθμού γονιδίων σχετιζόμενων με το ανοσοποιητικό. Όλα τα γονίδια που παρουσίασαν μειωμένη έκφραση στους καπνιστές (n=53) βρέθηκαν κατασταλμένα και στους χρήστες ΣΗΝ. Η χρήση των ΣΗΝ συσχετίστηκε με καταστολή μεγάλου αριθμού μοναδικών γονιδίων (n=305) και η μεγαλύτερη καταστολή παρατηρήθηκε σε γονίδια που βρέθηκαν κατασταλμένα και στους καπνιστές τσιγάρου. Αυτό ήταν ιδιαίτερα εμφανές στην κατασταλμένη έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων, όπως του EGR1, που συσχετίστηκε λειτουργικά με μειωμένη έκφραση 5 γονιδίων-στόχων στους καπνιστές τσιγάρων και 18 γονιδίων-στόχων στους χρήστες ΣΗΝ. Σύμφωνα με τους μελετητές, τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η χρήση των ΣΗΝ σχετίζεται με μειωμένη έκφραση μεγάλου αριθμού ανοσολογικών γονιδίων και προκαλεί ανοσιακή καταστολή στο επίπεδο του ρινικού βλεννογόνου. Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης ότι η χρήση των ΣΗΝ δεν αντιστρέφει τις μεταβολές γονιδιακής έκφρασης που προκαλούνται από το κάπνισμα τσιγάρου και ενδεχομένως οδηγεί σε ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις που υπερβαίνουν τις προκαλούμενες από τα συμβατικά τσιγάρια.¹⁶⁸

Αναφορές περιπτώσεων χρηστών ΣΗΝ

Οι αναφορές σε μεμονωμένες περιπτώσεις ανθρώπων που παρουσίασαν συμπτώματα μετά από χρήση ή έκθεση σε ΣΗΝ μπορούν να παρέχουν επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις τους στην υγεία. Μια συστηματική ανασκόπηση κατέγραψε 26 αναφορές περιπτώσεων από 27 άτομα τα οποία εμφάνισαν ανεπιθύμητες επιπτώσεις. Δύο εξ αυτών ανέφεραν θετική ή βελτιωμένη έκβαση μετά από χρήση ΣΗΝ. Σύμφωνα με την ανασκόπηση, οι αποδιδόμενες στα ΣΗΝ επιδράσεις στην υγεία είναι δυνατό να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες: τις συστηματικές (n=13), τη δηλητηρίαση από νικοτίνη (n=12) και τη μηχανική βλάβη (n=2).¹⁶⁹

Σε έξι περιπτώσεις διαπιστώθηκαν επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα και συγκεκριμένα δύο περιπτώσεις εξωγενούς λιποειδούς πνευμονίας,^{170,171} και από μια περίπτωση βρογχιολίτιδας,¹⁷² οξείας ηωσινοφιλικής πνευμονίας,¹⁷³ πνευμονίας με αμφοτερόπλευρες πλευριτικές συλλογές,¹⁷⁴ εισπνευστικό τραύμα και πιθανή οξεία πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας.¹⁷⁵ Τρεις περιπτώσεις περιελάμβαναν επιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως ελκώδη κολίτιδα (ulcerative colitis, UC),¹⁷⁶ κλινι-

κή ύφεση της UC,¹⁷⁷ και νεκρωτική εντεροκολίτιδα στο αναπτυσσόμενο έντερο ενός νεογνού.¹⁷⁸ Αμφότεροι οι ενήλικες ασθενείς (ένας άνδρας και μία γυναίκα) είχαν ιστορικό UC και ήταν πρώην καπνιστές.

Δύο περιπτώσεις με προσβολή του καρδιαγγειακού συστήματος διαγνώστηκαν με παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου,^{179,182} ενώ ένα άτομο εμφάνισε αναστρέψιμο σύνδρομο εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης (RCVS).¹⁸¹ Επιπρόσθετα αναφέρθηκαν δύο περιπτώσεις μηχανικού τραύματος, μία με εγκαύματα άκρων και μία με στοματικές βλάβες προκαλούμενες από έκρηξη της συσκευής ΣΗΝ.^{182,183}

Σε έναν άνδρα καπνιστή με ιστορικό ιδιοπαθούς ουδετεροφιλίας αναφέρθηκε θετική επίδραση στην υγεία του μετά από χρήση ΣΗΝ. Συγκεκριμένα, μετά από 6 μήνες χρήσης ΣΗΝ και διακοπής του καπνίσματος, ο ασθενής παρουσίασε υποστρόφη της ιδιοπαθούς ουδετεροφιλίας και ομαλοποίηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων.¹⁸⁴

Σε μια μικρή μελέτη χωρίς ομάδα ελέγχου, 18 συστηματικοί χρήστες ΣΗΝ με ήπιο έως μέτριο άσθμα παρακολούθηθηκαν προοπτικά για ένα έτος. Η μείωση της κατανάλωσης καπνού τσιγάρων είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική σταθερή βελτίωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, της πνευμονικής λειτουργίας, των AHR και του ACQ σε 16 χρήστες, αλλά δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές μεταβολές στο ρυθμό των εξάρσεων άσθματος. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν σε ταυτόχρονους χρήστες ΣΗΝ και τσιγάρων. Επίσης, μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανέφερε σταθερά μακροχρόνια οφέλη της αποχής από το κάπνισμα ή της μείωσης αυτού σε ασθματικούς καπνιστές που αντικατέστησαν τα συμβατικά τσιγάρια με ηλεκτρονικά.¹⁸⁵

Μια ερευνητική μελέτη σε ομοσπονδιακές υπηρεσίες, βιβλιογραφικά δεδομένα και μέσα μαζικής επικοινωνίας των ΗΠΑ κατέγραψε 92 επεισόδια υπερθέρμανσης, ανάφλεξης ή έκρηξης των συσκευών ΣΗΝ από το 2009,¹⁸⁶ εκ των οποίων 45 (49%) προκάλεσαν τραυματισμό σε 47 άτομα και 63 (73%) καταστροφή περιουσίας πέραν της ίδιας της συσκευής. Ο μέσος ρυθμός αναφορών παρουσίασε αύξηση στο τέλος του 2013 με 6 επεισόδια μηνιαίως και εκ νέου στο δεύτερο τρίμηνο του 2015 με 3-4 αναφορές μηνιαίως. Από τα 47 άτομα που τραυματίστηκαν, οι 34 ήταν χρήστες, 5 μη χρήστες και 8 ήταν αδιευκρίνιστες περιπτώσεις. Οι βλάβες τους περιλάμβαναν χημικά (n=4) και θερμικά εγκαύματα (n=33), εισπνοή καπνού (n=4), κατάγματα αυχενικών σπονδύλων (n=2), κάταγμα υπερώας και δακτύλου (n=1), απώλεια, μετακίνηση ή βλάβη ενός ή περισσότερων οδόντων (n=3), θλαστικά τραύματα (n=5), εκχυμώσεις (n=1), ψυχολογική επιβάρυνση (n=3), αισθητηριακές διαταραχές (n=3), υπερδοσολογία νικο-

τίνης (n=1), και αχρωματοψία (n=1).

Στα μέσα μαζικής ενημέρωσης έχουν αναφερθεί περισσότερες από 100 περιπτώσεις ανάφλεξης ή έκρηξης συσκευών ΣΗΝ στο Ηνωμένο Βασίλειο. Έχουν καταγραφεί δύο θάνατοι και 19 περιστατικά παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν στις ΗΠΑ.^{187,188}

Συνοψίζοντας, η χρήση ΣΗΝ έχει συσχετιστεί με ιδιαίτερες επιδράσεις στην υγεία οι οποίες χρήζουν περαιτέρω διευκρίνισης και κατανόησης. Δεδομένα από αναφορές περιπτώσεων και μικρές μη ελεγχόμενες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση των ΣΗΝ είναι δυνατό να συνοδεύεται από αρνητικές και λιγότερο συχνά από θετικές επιδράσεις, συνήθως σε καπνιστές που διέκοψαν τη χρήση συμβατικών τσιγάρων. Οι επιδράσεις των ΣΗΝ στην υγεία αφορούν τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (μη χρήστες).

ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗ ΝΙΚΟΤΙΝΗ

Νικοτίνη και αναφορές περιπτώσεων

Η από του στόματος κατανάλωση και η επαφή με το δέρμα, τον αναπνευστικό και οφθαλμικό βλεννογόνο αποτελούν τις συχνότερα αναφερόμενες οδούς έκθεσης. Συγκριτικά με τις αναφορές έκθεσης σε τσιγάρα, εκείνες των ΣΗΝ είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων εκδηλώσεων, που συνήθως σχετίζονταν με τοξικότητα από νικοτίνη, όπως έμετοι, ναυτία και οφθαλμικός ερεθισμός. Τα συμπτώματα ποίκιλλαν από ήπια έως μέτρια και φαίνεται ότι σχετίζονταν με οξεία τοξικότητα από νικοτίνη. Παρόμοιες αναφορές από τμήματα επειγόντων περιστατικών περιλάμβαναν παρόμοια ευρήματα μετά από έκθεση παιδιών.¹⁸⁹⁻¹⁹¹

Νικοτίνη και ανάπτυξη από την εμβρυική ηλικία έως την εφηβεία

Λαμβάνοντας υπόψη τις καταστροφικές επιπτώσεις των προϊόντων καπνού και το γεγονός ότι τα εγκεκριμένα φαρμακευτικά σκευάσματα νικοτίνης για τη διακοπή του καπνίσματος εμφανίζουν πολύ μικρότερο κίνδυνο για την υγεία από το κάπνισμα, οι επιπτώσεις της ίδιας της νικοτίνης συχνά θεωρούνται ήσσονος σημασίας. Ωστόσο, δεδομένα από πειραματόζωα και ανθρώπους δείχνουν ότι η έκθεση σε νικοτίνη κατά την ευαίσθητη αναπτυξιακή περίοδο (από την εμβρυική έως την εφηβική ηλικία) προκαλεί σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, όπως είναι η μειωμένη εμβρυική ανάπτυξη του εγκεφάλου και των πνευμόνων και η διαταραχή της ανάπτυξης του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και του ιππόκαμπου σε εφήβους.¹⁹²

Υπάρχουν άφθονες ενδείξεις ότι η ωρίμανση του εγκεφάλου στην εμβρυική, νεογνική και εφηβική ηλικία ρυθμίζεται φυσιολογικά από την ακετυλοχολίνη (ACh) μέσω ενεργοποίησης των νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης (nAChRs). Ο δυναμικός αναπτυξιακός ρόλος της ακετυλοχολίνης υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι η εξωγενής νικοτίνη, η οποία αποτελεί αγωνιστή της ACh, προκαλεί σημαντικές και μοναδικές μακροχρόνιες διαταραχές σε αναπτυξιακές δομές μέσω παρεμβολής στις χολινεργικές ρυθμιστικές διαδικασίες. Οι ποικίλες λειτουργικές επιπτώσεις της νικοτίνης εξαρτώνται σημαντικά από τη χρονική στιγμή της έκθεσης.¹⁹³

Η εμβρυική έκθεση σε νικοτίνη προκαλεί βλάβες του αυτόνομου νευρικού συστήματος και μεταβάλλει τα αναπτυσσόμενα συστήματα κατεχολαμινών και ιδιαίτερα του ντοπαμινεργικού συστήματος. Οι προκαλούμενες από τη νικοτίνη βλάβες είναι δυνατό να σχετίζονται με προβλήματα σε μεταγενέστερη ηλικία και συγκεκριμένα με συμπεριφορικές διαταραχές, όπως το σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής και υπερδραστηριότητας (attention deficit hyperactivity disorders, ADHD), γνωσιακές διαταραχές, άγχος και επιρρέπεια σε κατάχρηση νικοτίνης και ουσιών στην παιδική και εφηβική ηλικία.^{194,195}

Οι επιπτώσεις της νικοτίνης στο έμβρυο δεν περιορίζονται στο νευρικό σύστημα. Εμβρυική έκθεση σε καπνό τσιγάρου επηρεάζει την ανάπτυξη των πνευμόνων προκαλώντας μείωση της αναπνευστικής διατασιμότητας, της μέγιστης εκπνευστικής ροής και τον αναπνεύσιμο όγκο αέρος των νεογνών, καθώς και διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας, με μείωση των εκπνευστικών ροών.¹⁹⁶

Η έκθεση σε νικοτίνη πρώιμων νεογνών τρωκτικών (ή τελειόμηνων ανθρώπινων νεογνών) φαίνεται ότι επηρεάζει εκλεκτικά την ανάπτυξη του φλοιού, καθώς τα ανθρώπινα νεογνά και παιδιά εμφάνισαν μακροχρόνια ελλείμματα στην ακουστική γνωσιακή διαδικασία.¹⁹⁷ Τέλος, η έκθεση σε νικοτίνη κατά την εφηβεία παρουσιάζει εκλεκτική επίδραση στο μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αυξημένη ευπάθεια στον εθισμό νικοτίνης και άλλων διεγερτικών ουσιών, αυξημένη παρορμητικότητα και διαταραχές διάθεσης.¹⁹⁸ Συνολικά υπάρχουν επαρκή στοιχεία ώστε να συστήνεται προσοχή σε παιδιά, και εφήβους, έγκυες γυναίκες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας κατά τη χρήση των ΣΗΝ, λόγω του ενδεχομένου έκθεσης σε νικοτίνη των εμβρύων και των εφήβων, με μακροχρόνιες αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εγκεφάλου.¹⁹⁹

Νικοτίνη και καρκίνος

Πολλές μελέτες έχουν εκτιμήσει τις πιθανές καρκινογόνες δράσεις της ίδιας της νικοτίνης στις συγκεντρώσεις

που περιέχονται στα προϊόντα νικοτίνης. Λαμβάνοντας υπόψη μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, φαίνεται ότι υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις ώστε να διευκρινιστεί κατά πόσον είναι δυνατό ή όχι η ίδια η νικοτίνη να προκαλεί ή να ενισχύει την καρκινογένεση στον άνθρωπο.^{200,201} Παρά ταύτα, υπάρχουν μελέτες σε διάφορα πρότυπα κυτταρικών σειρών που υποδηλώνουν ότι οι nAChRs συμβάλλουν άμεσα στην ανάπτυξη και την εξέλιξη ποικίλων τύπων καρκίνου μέσω επαγωγής από τη νικοτίνη και τις παραγόμενες καρκινογόνες νιτροζαμίνες.^{202,203}

Σε πολλά είδη καρκίνου παρατηρείται απώλεια της ρύθμισης των nAChRs και μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (genome-wide association studies, GWAS) έχουν συσχετίσει πολυμορφισμούς μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (single nucleotide polymorphisms, SNPs) των nAChRs με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα και εθισμού στη νικοτίνη. Για παράδειγμα, οι SNPs της ομάδας γονιδίων 15q25, που περιλαμβάνει τα γονίδια CHRNA3, CHRNA5, CHRNB4, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου πνεύμονα και ΧΑΠ καθώς και εξάρτησης από νικοτίνη.²⁰⁴

Πολλές κυτταρικές και μοριακές μελέτες των nAChRs δείχνουν ότι η χρόνια έκθεση σε νικοτίνη ή στις παραγόμενες καρκινογόνες νιτροζαμίνες υπερρυθμίζει τους α7-nAChR και α9nAChR και απενεργοποιεί τον ετερομερή α4β2-nAChR, με συνέπεια την ενεργοποίηση ογκογόνων οδών, την ενίσχυση της αγγειογένεσης του όγκου και την αναστολή της επαγόμενης από φάρμακα απόπτωσης σε πολλά είδη καρκίνου.²⁰³

Τα γονίδια CHRNA3, CHRNA5 και CHRNB4 θεωρούνται απαραίτητα για τη βιωσιμότητα του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (small cell lung carcinoma, SCLC), του πιο επιθετικού τύπου πνευμονικού καρκίνου. Έχει διαπιστωθεί ότι η βιωσιμότητα των κυττάρων SCLC ενισχύεται από τη νικοτίνη και αναστέλλεται από τον α3β4-εκλεκτικό ανταγωνιστή α-conotoxin AulB. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι υπάρχει μηχανισμός σηματοδότησης μέσω nAChRs που περιέχουν α3/α5/β4, ο οποίος προάγει την καρκινογένεση στον πνεύμονα,²⁰⁵ και αυτό έρχεται σε συμφωνία με προγενέστερα ευρήματα, που έδειξαν ότι η νικοτίνη προάγει την ανάπτυξη όγκου σε διάφορα *in vivo* πρότυπα.^{206,207}

Σε κλινικές μελέτες, ο αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) αναγνωρίστηκε ως ο πιο ελπιδοφόρος θεραπευτικός παράγοντας (π.χ erlotinib, gefitinib) στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC).^{208,209} Η έκθεση σε καπνό (νικοτίνη) έχει αρνητική επίδραση

στη θεραπεία με EGFR-TKI σε καρκίνο του πνεύμονα.²¹⁰ Πολλές μελέτες έδειξαν ότι η έκθεση σε νικοτίνη αυξάνει την έκφραση του EGFR στα πνευμονικά κύτταρα μέσω ενεργοποίησης οδών επιβίωσης.^{211,212}

Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νικοτίνη και τους nAChRs είναι δυνατό να συμβάλλει στη διαδικασία που προκαλεί την αντίσταση στον EGFR-TKI. Το σύστημα EGFR φαίνεται ότι αλληλεπιδρά με το σύστημα nAChR σε κυτταρικές σειρές NSCLC. Για παράδειγμα, η α1 υπομονάδα του nAChR μεσολαβεί στην ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία με EGFR-TKI μέσω της χρόνιας έκθεσης σε νικοτίνη και της ενεργοποίησης των οδών ERK και Akt (Ser-473).²¹³

Το μακροχρόνιο κάπνισμα αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για πλήθος άλλων καρκίνων όπως του γαστρεντερικού συστήματος. Πολλοί ενδογενείς και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της νικοτίνης πυροδοτούν καρκινογόνους μηχανισμούς εντός του γαστρεντερικού σωλήνα.²¹⁴ Οι κυτταρικές και μοριακές οδοί που ενεργοποιούνται από τη νικοτίνη μιμούνται τη φυσιολογική και περιβαλλοντική καρκινογένεση κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα, ενισχύοντας την ανάπτυξη και/ή επάγοντας την εμφάνιση καρκίνου,²¹⁵ μέσω διαφόρων καρκινογόνων μηχανισμών. Η χρόνια έκθεση σε νικοτίνη προκαλεί αύξηση της έκφρασης του α7-nAChR και μείωση εκείνης του α4β2-nAChR. Ο α7-nAChR προάγει την καρκινογένεση μέσω αύξησης της παραγωγής κατεχολαμινών και ο α4β2-nAChR την καταστέλλει μέσω GABA αναστολής της β-αδρενεργικής σηματοδότησης.²¹⁶ Επιπρόσθετα, η νικοτίνη επάγει τη σύνθεση ορμονών και κυτταροκινών απαραίτητων για την ανάπτυξη, τη μετάσταση και τη διήθηση του καρκίνου. Αυτή η δράση επεξηγείται με τον VEGF, ο οποίος επάγει την ανάπτυξη καρκίνου σχεδόν σε όλα τα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος, και της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης COX-2, περισσότερο γνωστής για το ρόλο της στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.²¹⁷ Η νικοτίνη και τα παράγωγά της πιθανολογείται ότι ενεργοποιούν μιτογόνες οδούς όπως των MAPKs, είτε άμεσα, είτε μέσω μετάδοσης χολινεργικών σημάτων.²¹⁸

Εξάρτηση

Η νικοτίνη αποτελεί ψυχοκινητικό διεγέρτη και μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση. Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι τα συμβατικά τσιγάρα και άλλα προϊόντα καπνού προκαλούν εξάρτηση στη νικοτίνη. Επίσης, με δεδομένο ότι τα ΣΗΝ μπορούν να αποδίδουν ποικίλες ποσότητες νικοτίνης, η χρήση τους είναι πολύ πιθανό να προκαλεί εξάρτηση. Αν και έχουν σχεδιαστεί πολλά

εργαλεία για την εκτίμηση της εξάρτησης της νικοτίνης σε καπνιστές, μόνο ένα ερωτηματολόγιο εξάρτησης έχει σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση στους χρήστες ΣΗΝ.

Η κατάχρηση νικοτίνης και η εξάρτηση από αυτήν σχετίζονται στενά με την έκθεση και τους ταχείς ρυθμούς απορρόφησης της.²¹⁹ Η ταχύτητα της απόδοσης της νικοτίνης στο αίμα είναι ενδεχομένως μικρότερη στους χρήστες ΣΗΝ συγκριτικά με τους καπνιστές τσιγάρων, αλλά είναι σαφώς παρόμοια ή και μεγαλύτερη σε σχέση με τα φαρμακευτικά σκευάσματα νικοτίνης.^{103,220-222} Επειδή ο εθιστικός χαρακτήρας ενός ΣΗΝ εν μέρει καθορίζεται από την ταχύτητα απόδοσής της στον εγκέφαλο,²²³ οι διαφορές μεταξύ των συσκευών υποδηλώνουν ότι ορισμένα ΣΗΝ πιθανότατα προκαλούν μικρότερο εθισμό από το καπνό των τσιγάρων, αλλά προκαλούν ίσο ή και μεγαλύτερο εθισμό από τα φάρμακα που περιέχουν νικοτίνη. Τα αντικαπνιστικά βοηθήματα που περιέχουν νικοτίνη ποικίλουν ως προς την τάση εξάρτησης από καθόλου (έμπλαστρα) σε πολύ εθιστικά (τσίχλες, παστίλιες).²²⁴ Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται εν μέρει από δεδομένα που δείχνουν ότι η δυνατότητα εξάρτησης από τα ΣΗΝ είναι μικρότερη από την αντίστοιχη των τσιγάρων καπνού, τόσο σε άπειρους,²²⁵ όσο και σε έμπειρους χρήστες.^{226,227}

Η εκτίμηση του βαθμού εξάρτησης αξιολογήθηκε από χρήστες ΣΗΝ, χρήστες ΣΗΝ χωρίς νικοτίνη (ENNDS), τσιγλών νικοτίνης και συμβατικών τσιγάρων, καθώς και από ταυτόχρονους χρήστες ΣΗΝ και τσιγάρων, μέσω αυτοαξιολόγησης σε διασταυρούμενες μελέτες και έρευνες μέσω διαδικτύου ή ταχυδρομείου. Η εξάρτηση των χρηστών τσιγάρου αξιολογείται συνήθως με τρία εργαλεία, το Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND),²²⁸ το Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS),²²⁹ και το Cigarette Dependence Scale (CDS)²³⁰. Τροποποιημένες εκδοχές των ανωτέρω εργαλείων έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης για τη μέτρηση της εξάρτησης σε μη καπνιστές. Η βαθμολογία της εξάρτησης ήταν ελαφρώς υψηλότερη σε χρήστες ΣΗΝ συγκριτικά με ENNDS. Σε πρώην καπνιστές, η μακροχρόνια (>3 μήνες) χρήση ΣΗΝ προκάλεσε μικρότερη εξάρτηση σε σχέση με τους μακροχρόνιους χρήστες τσιγλάς νικοτίνης. Σε ταυτόχρονους χρήστες, η εξάρτηση από τα ΣΗΝ ήταν γενικά μικρότερη από εκείνη των συμβατικών τσιγάρων.

Οι μακροχρόνιοι χρήστες ΣΗΝ ενδέχεται να είναι περισσότερο εξαρτημένοι από τους βραχυπρόθεσμους χρήστες και οι νεότερες συσκευές ΣΗΝ να οδηγούν σε μεγαλύτερο εθισμό από ότι οι παλαιότεροι. Η εξάρτηση από τη νικοτίνη αξιολογήθηκε σε 111 άτομα που είχαν υποκαταστήσει πλήρως το κλασικό κάπνισμα με χρήση ΣΗΝ για τουλάχιστον 1 μήνα (μέση διάρκεια 8 μήνες), ανεξάρτητα από τον τύπο του ΣΗΝ ή το επίπεδο νικοτίνης

που χρησιμοποιούσαν. Σύμφωνα με τις απαντήσεις στην πρώτη ερώτηση του FTND με εύρος βαθμολογίας 0-3, η μέση βαθμολογία εξάρτησης ήταν 2 τόσο για τα τσιγάρα (εύρος 2-3) όσο και για τα ΣΗΝ (εύρος 1-2). Σε αναλογική εκατοστιαία κλίμακα, η βαθμολογία εξάρτησης ήταν 59 (εύρος 49-66) για τους χρήστες ΣΗΝ και 83 (εύρος 77-89) για τους καπνιστές τσιγάρων, συνεπώς τα ΣΗΝ εμφάνισαν μικρότερη εξάρτηση.²³¹

Η εξάρτηση από τα ΣΗΝ και τα τσιγάρα καπνού εκτιμήθηκε με τη νεότερη κλίμακα Penn State (PS) Electronic Cigarette Dependence Index και την ισοδύναμη κλίμακα 10 σημείων για τα συμβατικά τσιγάρα, με εύρος βαθμολογιών 0-20.²³² Στη μελέτη περιλήφθηκαν συνολικά 3.609 πρώην καπνιστές, που αντικατέστησαν τα τσιγάρα με ΣΗΝ. Η μέση βαθμολογία στο PS Cigarette Dependence Index ήταν σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη του PS Electronic Cigarette Dependence Index (14,5 έναντι 8,1, $p < 0,0001$). Τα άτομα που χρησιμοποιούσαν ΣΗΝ νεότερης γενιάς και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρουσίαζαν υψηλότερη βαθμολογία εξάρτησης. Επίσης, όσοι χρησιμοποιούσαν υγρό περιεκτικότητας 1-12 mg/ml νικοτίνης είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία εξάρτησης από εκείνους που χρησιμοποιούσαν υγρό χωρίς νικοτίνη, αλλά σημαντικά χαμηλότερη από την ομάδα με περιεκτικότητα νικοτίνης 13 mg/ml ή περισσότερο ($p < 0,003$). Συνοψίζοντας, οι νυν χρήστες ΣΗΝ ανέφεραν μικρότερη εξάρτηση από τα ηλεκτρονικά τσιγάρα συγκριτικά με εκείνη που εμφάνιζαν στα συμβατικά πριν τα αντικαταστήσουν με ΣΗΝ. Η εξάρτηση ήταν ποικίλη ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ΣΗΝ, την περιεκτικότητα του υγρού σε νικοτίνη και τη διάρκεια της χρήσης ΣΗΝ.

ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΕΡΟΛΥΜΑ ΣΗΝ

Η παθητική έκθεση στον καπνό των τσιγάρων, καλούμενη και περιβαλλοντική χρήση καπνού, έχει μελετηθεί εκτεταμένα και έχει αναγνωρισθεί ως επιβλαβής για την υγεία.²³³ Η παθητική έκθεση σε αερόλυμα ΣΗΝ, καλούμενη και έκθεση σε δευτερογενές αερόλυμα (second hand aerosol, SHA), δεν έχει μελετηθεί επαρκώς επειδή πρόκειται για σχετικά νέα προϊόντα. Σε αντίθεση με τα συμβατικά τσιγάρα, τα ΣΗΝ δεν εμφανίζουν παράπλευρες εκπομπές αερολύματος και επομένως η παθητική έκθεση αφορά μόνο στον εκπνεόμενο αερόλυμα από το χρήστη. Παρόλα αυτά, η παθητική έκθεση στα ΣΗΝ προκαλεί ανησυχία λόγω των πιθανών αρνητικών επιπτώσεών της στην υγεία ατόμων τα οποία εκτίθενται ακουσίως.

Μια πρόσφατη ανασκόπηση συμπεριέλαβε 16 μελέτες

με διάφορους σχεδιασμούς οι οποίες αξιολογούσαν τις πιθανές ανεπιθύμητες επιπτώσεις της παθητικής έκθεσης στον αερόλυμα των ΣΗΝ.²³³ Η πλειονότητα των μελετών συμπέρανε ότι η παθητική έκθεση στον αερόλυμα των ΣΗΝ ενδέχεται να αποτελεί κίνδυνο για την υγεία,²³³⁻²⁴⁴ αν και 4 μελέτες δε διαπίστωσαν έκδηλο κίνδυνο για τους παρειαρισκόμενους.²⁴⁵⁻²⁴⁸ Αξίζει να σημειωθεί και τέσσερις τελευταίες μελέτες διενεργήθηκαν από καπνοβιομηχανίες, ή χρηματοδοτήθηκαν από το National Vapers Club., συμπέραναν ότι δεν υπάρχει φαινομενικός κίνδυνος για τους παθητικούς χρήστες ΣΗΝ.

Η σύγκριση του αερολύματος ΣΗΝ με τον ατμοσφαιρικό αέρα έδειξε ποικιλοτρόπως ότι ο αερόλυμα περιέχει αυξημένα επίπεδα νικοτίνης,²⁴⁹⁻²⁵¹ PM19,²⁵²⁻²⁵⁷ γλυκερίνης,²⁵⁸⁻²⁶⁰ προπυλενογλυκόλης,^{261,262} φορμαλδεΐδης και ακεταλδεΐδης,²⁶³ PAHs και μετάλλων.²⁶⁴ Οι μελέτες αυτές συμπέραναν ότι ο αερόλυμα των ΣΗΝ είναι δυνατό να περιέχει επιβλαβή χημικά επηρεάζοντας την ποιότητα του εισπνεόμενου αέρα σε κλειστούς χώρους.

Κατά τη σύγκριση της σχετικής επίδρασης της παθητικής έκθεσης σε αερόλυμα ΣΗΝ ή σε προϊόντα καπνού φάνηκε ότι τα επίπεδα των ανιχνεύσιμων ουσιών στον αερόλυμα των ΣΗΝ ήταν πολύ χαμηλότερα,²⁶⁵⁻²⁷¹ με εξαίρεση το νικέλιο και τον άργυρο, τα οποία βρέθηκαν σε πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις στον αερόλυμα ΣΗΝ.²⁷²

Η νικοτίνη έχει βρεθεί ότι προκαλεί ανεπιθύμητες επιπτώσεις τόσο κατά τη βραχυχρόνια όσο και κατά τη μακροχρόνια έκθεση.²⁷³ Μια πρόσφατη μελέτη η οποία εκτίμησε την επίδραση της νικοτίνης στην ανάπτυξη του ανθρώπου συμπέρανε ότι η έκθεση σε νικοτίνη κατά την ευαίσθητη περίοδο ανάπτυξης του εγκεφάλου και των πνευμόνων, όπως είναι η εμβρυική, παιδική και εφηβική ηλικία, είναι δυνατό να έχει καταστροφικές συνέπειες.²⁷⁴ Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ανεπιθύμητες επιπτώσεις από τη βραχυχρόνια και μακροχρόνια έκθεση σε εισπνεόμενα αιωρούμενα σωματίδια (particulate matter, PM), ακόμα και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις.²⁷⁵ Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της έκθεσης σε PM διαμέτρου 2,5 μm περιλαμβάνουν αύξηση των καρδιαγγειακών και αναπνευστικών νοσημάτων και της θνητότητας από κάθε αιτία.²⁷⁶

Μια ανασκόπηση υπό την αιγίδα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) συμπέρανε ότι τα επίπεδα ορισμένων μετάλλων, όπως του νικέλιου και του χρωμίου, είναι υψηλότερα στο δευτερογενές αερόλυμα συγκριτικά με το παθητικό κάπνισμα και σαφώς υψηλότερα από εκείνα του ατμοσφαιρικού αέρα. Συγκριτικά με τον ατμοσφαιρικό αέρα, τα PM1,0 και PM2,5 που περιέχονται στο δευτερογενές αερόλυμα βρίσκονται σε συγκεντρώσεις

14-40 και 6-86 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα. Επιπλέον, διαπιστώθηκε 10-115 φορές υψηλότερη συγκέντρωση της νικοτίνης, 2-8 φορές της ακεταλδεΐδης και 20% της φορμαλδεΐδης. Εκτός από τα βαρέα μέταλλα, οι περισσότερες ουσίες βρίσκονταν σε χαμηλότερη συγκέντρωση συγκριτικά με τον καπνό του τσιγάρου.²⁷⁷

Προς το παρόν παραμένει άγνωστος ο βαθμός επικινδυνότητας της έκθεσης σε δευτερογενές αερόλυμα ΣΗΝ. με αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των ενώσεων και στοιχείων, αλλά λαμβάνοντας υπόψη τα επιβλαβή συστατικά που αποδεδειγμένα περιέχονται σε αυτό, είναι πιθανό η παθητική έκθεση στον αερόλυμα να ενέχει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων επιπτώσεων. Ορισμένοι συγγραφείς, αν και αμφισβητούν το ενδεχόμενο πρόκλησης κινδύνου από την έκθεση σε δευτερογενές αερόλυμα, ωστόσο παραδέχονται ότι είναι δυνατό να προκαλέσει βλάβες σε άτομα με αναπνευστικές παθήσεις.²⁷⁹ Συνοψίζοντας, θα ήταν φρόνιμο να υποθεθεί ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις τοξικών ουσιών στο δευτερογενές αερόλυμα σε σχέση με τον ατμοσφαιρικό αέρα αποτελούν δυνητικό κίνδυνο για την υγεία όλων των παρειαρισκόμενων,²⁸⁰ και ιδιαίτερη ανησυχία πρέπει να προκαλεί η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στα νεογνά και παιδιά μετά από χρόνια παθητική έκθεση σε δευτερογενές αερόλυμα στις συνθήκες διαβίωσής τους.

ΤΑ ΣΗΝ ΩΣ ΜΕΣΟ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Υπάρχουν περιορισμένα και χαμηλής ποιότητας στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα των ΣΗΝ ως μεθόδου μείωσης ή διακοπής της χρήσης προϊόντων καπνού. Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση των ΣΗΝ και στην αυξημένη επιτυχία διακοπής του καπνίσματος, ενώ πολλές άλλες δε βρήκαν καμία συσχέτιση.

Σε μια αντιπροσωπευτική μελέτη 5.863 ενηλίκων, οι οποίοι ήταν καπνιστές κατά τους προηγούμενους 12 μήνες, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα των ΣΗΝ στη διακοπή του καπνίσματος, συγκριτικά με την αποτελεσματικότητα των μη χορηγηθέντων από γιατρό υποκατάστατων νικοτίνης (nicotine replacement therapy, NRT) και με αυτή της αυτόβουλης διακοπής του καπνίσματος χωρίς βοήθεια. Στο 12μηνο διάστημα που προηγήθηκε οι συμμετέχοντες προσπάθησαν να διακόψουν το κάπνισμα τουλάχιστον μία φορά και στην πιο πρόσφατη προσπάθεια χρησιμοποίησαν μόνο ηλεκτρονικό τσιγάρο (n=464), μόνο μη συνταγογραφηθέντα NRT (n=1.922), ή καμία βοήθεια (n=3.477). Μεταξύ εκείνων που επιχείρησαν διακοπή του

καπνίσματος χωρίς επαγγελματική βοήθεια, οι χρήστες ΣΗΝ είχαν αυξημένες πιθανότητες συνέχισης της αποχής σε σχέση με όσους χρησιμοποίησαν NRT (aOR 1,63, 95% CI 1,17-2,27) ή καμία βοήθεια (aOR 1,61, 95% CI 1,19-2,18).²⁸¹

Μια προοπτική μελέτη κατέγραψε την παρατεταμένη αποχή από το κάπνισμα στους 12 και 24 μήνες. Στους 12 μήνες, η αποχή ήταν συχνότερη σε άτομα που είχαν αρχικά δηλώσει χρήστες ΣΗΝ (n=343) παρά σε εκείνα που είχαν δηλώσει καπνιστές (n=643) (aOR 5,19, 95% CI 3,35-8,02), αλλά οι ταυτόχρονα καπνιστές και χρήστες ΣΗΝ ήταν λιγότερο πιθανό να διακόψουν. Από τους 43 καπνιστές που ξεκίνησαν τη χρήση ΣΗΝ στην αρχή της μελέτης, οι 34 (80%) απείχαν από το κάπνισμα τσιγάρων.²⁸² Στους 24 μήνες, διαπιστώθηκε αποχή από το κάπνισμα στο 61,1% των χρηστών ΣΗΝ (n=229), στο 23,1% των καπνιστών τσιγάρων (n=480) και στο 26,0% των ταυτόχρονα καπνιστών και χρηστών ΣΗΝ (n=223) (p<0,001). Το ποσοστό των συμμετεχόντων που πέτυχαν πλήρη αποχή, δηλαδή καμία χρήση συμβατικών τσιγάρων ή ΣΗΝ δε διέφερε σημαντικά ως προς την αρχική κατανομή: χρήστες ΣΗΝ 18,8%, καπνιστές τσιγάρων 17,5%, ταυτόχρονα καπνιστές και χρήστες ΣΗΝ 14,3% (p>0,05 για όλες τις ομάδες). Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αποχή από το κάπνισμα ήταν σημαντικά πιθανότερη σε χρήστες ΣΗΝ (aOR 5,56, 95% CI 3,89-7,395, p<0,001), ενώ η ταυτόχρονη χρήση καπνού και ΣΗΝ δε διευκόλυνε τη διακοπή για κανένα από τα δύο προϊόντα.²⁸³

Σε μια αντιπροσωπευτική μελέτη 695 καπνιστών από τις ΗΠΑ, οι χρήστες ΣΗΝ οι οποίοι ταξινομήθηκαν ως εντατικοί χρήστες (συστηματική χρήση για τουλάχιστον 1 μήνα) παρουσίασαν πολύ μεγαλύτερες πιθανότητες διακοπής του καπνίσματος μετά από 1-2 έτη παρακολούθησης, συγκριτικά με τους μη χρήστες ή τους περιστασιακούς οι οποίοι δοκίμασαν τη χρήση ΣΗΝ μία ή δύο φορές, (aOR 6,07, 95% CI 1,11-33,18). Οι ενδιάμεσοι χρήστες (τακτική αλλά όχι καθημερινή χρήση ΣΗΝ για διάστημα μεγαλύτερο του μηνός) δεν είχαν αυξημένες πιθανότητες διακοπής του καπνίσματος (aOR 0,31, 95% CI 0,04-2,80).²⁸⁴

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν αποσαφηνίσει τη σχέση ανάμεσα στο τύπο του ΣΗΝ και στη διακοπή του καπνίσματος. Σε έρευνα 1.643 καπνιστών στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 36% ανέφερε "οποιαδήποτε χρήση" ΣΗΝ σε διάστημα παρακολούθησης 12 μηνών. Συγκριτικά με τα άτομα που επιχείρησαν διακοπή καπνίσματος χωρίς τη χρήση ΣΗΝ, μόνο οι καθημερινοί χρήστες συσκευής γενιάς G2 ή μεταγενέστερης εμφάνισαν μεγαλύτερες πιθανότητες να απέχουν από το κάπνισμα τσιγάρου κατά την παρακολούθηση (OR 2,69, 95% CI 1,18-4,89). Αντίθετα, οι περιστασιακοί χρήστες συσκευών G2 καθώς και οι χρήστες συσκευών G1 δεν παρουσίασαν καμία ή

παρουσίασαν μικρή πιθανότητα διακοπής.²⁸⁵

Σε μετα-ανάλυση τυχαίας επίδρασης μιας επιστημονικής ανασκόπησης 4 μακροχρόνιων μελετών και 1 διασταυρούμενης μελέτης με 16.626 άτομα συνολικά, που αφορούσε την αποτελεσματικότητα των ΣΗΝ στη διακοπή του καπνίσματος, ο σταθμισμένος σχετικός κίνδυνος ήταν 0,61 (95% CI 0,50-0,75), υποδηλώνοντας ότι η χρήση των ΣΗΝ στην πραγματικότητα συνοδεύεται από σημαντικά χαμηλότερη πιθανότητα διακοπής του καπνίσματος.²⁸⁶

Συστηματική ανασκόπηση 38 σχετικών μελετών έδειξε ότι η πιθανότητα διακοπής καπνίσματος ήταν 28% χαμηλότερη σε χρήστες ΣΗΝ συγκριτικά με τους μη χρήστες (OR 0,72, 95% CI 0,57-0,91). Η σχέση της χρήσης ΣΗΝ και της διακοπής του καπνίσματος δεν παρουσίαζε διαφορές μεταξύ των μελετών που αφορούσαν στο σύνολο των καπνιστών (ανεξάρτητα της πρόθεσης για διακοπή) και αυτών που περιλάμβαναν μόνο τους καπνιστές που επεδίωκαν τη διακοπή του καπνίσματος (OR 0,63, 95% CI 0,45-0,86 έναντι OR 0,86, 95% CI 0,60-1,23, p=0,94). Επιπρόσθετα δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση της συνολικής επίδρασης με άλλα χαρακτηριστικά των μελετών όπως σχεδιασμός, πληθυσμός, ομάδες σύγκρισης, μεταβλητές ελέγχου, χρόνος αξιολόγησης της έκθεσης, βιοχημική επιβεβαίωση της αποχής και ορισμός της χρήσης ΣΗΝ (p≥0,77 σε όλες τις περιπτώσεις).²⁸⁷

Μια άλλη πρόσφατη ανασκόπηση αξιολόγησε 62 αναφορές σχετικά με τη αποτελεσματικότητα των ΣΗΝ στη διακοπή ή τη μείωση του καπνίσματος και/ή τη μείωση των συμπτωμάτων στέρησης και επιθυμίας.²⁸⁸ Η ποιότητα των στοιχείων για την αποτελεσματικότητα των ΣΗΝ στη διακοπή του καπνίσματος αξιολογήθηκε σύμφωνα με το σύστημα GRADE από πολύ χαμηλή έως χαμηλή, και των στοιχείων για τη μείωση του καπνίσματος από πολύ χαμηλή έως μέτρια. Ένας μικρός αριθμός στοιχείων έδειξε ότι τα ΣΗΝ G2 γενιάς ενδεχομένως είναι πιο αποτελεσματικά από τα G1 στην υποβοήθηση της μείωσης ή της διακοπής του καπνίσματος. Οι περισσότερες μελέτες διαπίστωσαν ότι τα ΣΗΝ και ιδιαίτερα τα G2 γενιάς μπορούσαν να περιορίσουν τα συμπτώματα στέρησης και επιθυμίας κατά τη διακοπή του καπνίσματος σε πειραματικό επίπεδο, γεγονός που θα μπορούσε να ερμηνευθεί από τον υψηλό βαθμό ελέγχου της παραγωγής αερολύματος και της απόδοσης νικοτίνης που προσφέρουν οι νεότερες συσκευές ΣΗΝ συγκριτικά με τις παλαιότερες τύπου G1.²⁸⁹

Σε πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις Cochrane για τη συμβολή των ΣΗΝ στη διακοπή του καπνίσματος²⁹⁰ αναγνωρίστηκαν μόνο δύο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (randomised clinical trials, RCT),²⁹¹⁻²⁹² με συνολικό αριθμό 662 συμμετεχόντων, οι οποίες συνέκριναν συσκευές G1 που περιείχαν νικοτίνη, συσκευές ΣΗΝ

χωρίς νικοτίνη (placebo) και έμπλαστρα νικοτίνης. Οι συμμετέχοντες που χρησιμοποιούσαν ΣΗΝ με νικοτίνη παρουσίασαν μεγαλύτερες πιθανότητες αποχής από το κάπνισμα για τουλάχιστον 6 μήνες συγκριτικά με την ομάδα του placebo (placebo 4% έναντι ΣΗΝ 9%, RR 2,29, 95% CI 1,05-4,96, Βαθμός: χαμηλός). Η μοναδική μελέτη που συνέκρινε τα ΣΗΝ με έμπλαστρα νικοτίνης (n=584) δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά στη συχνότητα αποχής μετά από 6 μήνες, αλλά τα όρια εμπιστευτικότητας (CI) δεν αποκλείουν την ύπαρξη κλινικά σημαντικής διαφοράς (RR 1,26, 95% CI 0,68-2,34, Βαθμός: πολύ χαμηλός).

Στη μελέτη που συνέκρινε τα ΣΗΝ με τα NRT, η συνολική συχνότητα διακοπής ήταν πολύ χαμηλότερη από την αναμενόμενη για μια κλινική μελέτη (>90% των συμμετεχόντων είχαν αποτύχει να διακόψουν το κάπνισμα στους 6 μήνες).²⁹¹ Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί από πλήθος παραγόντων μεταξύ των οποίων είναι η περιορισμένη ψυχολογική υποστήριξη που δέχθηκαν οι συμμετέχοντες. Ο συνδυασμός ψυχολογικής υποστήριξης και φαρμακευτικής αγωγής για τη διακοπή του καπνίσματος επιτυγχάνει μεγαλύτερες πιθανότητες διακοπής, συγκριτικά με την απουσία υποστήριξης, ενώ υπάρχουν ενδείξεις δοσοεξαρτώμενης δράσης της έντασης της θεραπείας.²⁹³ Η χρήση μη συνταγογραφηθέντων NRT χωρίς άλλη υποστήριξη δεν φάνηκε να έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την προσπάθεια διακοπής χωρίς φαρμακευτική βοήθεια.²⁹⁴

Συνολικά τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των ΣΗΝ ως μεθόδου διακοπής του καπνίσματος είναι περιορισμένα και υπάρχουν πολύ λίγες σχετικές καλά σχεδιασμένες μελέτες ώστε να επιτρέπεται η εξαγωγή συμπερασμάτων.

ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΗΝ ΝΑ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΥΝ ΝΕΑΡΑ ΑΤΟΜΑ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΝΙΚΟΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον σχετικά με την αποφυγή της χρήσης νικοτίνης από μη καπνιστές και ιδιαίτερα από εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Η κατάσταση αυτή αναφέρεται ως φαινόμενο διαφυγής και σχετίζεται με δύο περιπτώσεις, με πρώτη την πιθανότητα έναρξης χρήσης νικοτίνης μέσω των ΣΗΝ από παιδιά, εφήβους και νεαρά άτομα σε ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό που θα αναμενόταν σε απουσία των ΣΗΝ, και με δεύτερη την πιθανότητα μετάβασης των ατόμων αυτών στο κάπνισμα τσιγάρων όταν αποκτήσουν εξάρτηση στη νικοτίνη μέσω των ΣΗΝ. Δεδομένα των τελευταίων 5 ετών υπογραμμίζουν το γεγονός ότι η παράλληλη χρήση συμβατικών τσιγά-

ρων αποτελεί το συχνότερο πρότυπο συμπεριφοράς σε νεαρούς χρήστες ΣΗΝ, αλλά ταυτόχρονα μελέτες έδειξαν ότι περίπου 10-30% των χρηστών ΣΗΝ είναι πιθανό ότι δεν έχουν καπνίσει ποτέ συμβατικό τσιγάρο.²⁹⁵

Ο ΠΟΥ δημοσίευσε μια ανασκόπηση των δεδομένων σχετικά με τον επιπολασμό και τις τάσεις της χρήσης ΣΗΝ σε άτομα ηλικίας έως 20 ετών. Από 27 μελέτες με τυχαιοποιημένη δειγματοληψία προερχόμενες από πολύ λίγες χώρες, Στην ανασκόπηση περιλήφθηκαν 6 μελέτες με συνολικά 91.051 συμμετέχοντες. Σύμφωνα με τα δεδομένα διαπιστώθηκαν δύο ομάδες κρατών. Στην πρώτη, ο επιπολασμός της χρήσης ΣΗΝ είναι χαμηλός και δεν παρουσιάζει σημαντική αυξητική τάση, ενώ στη δεύτερη, η οποία περιλαμβάνει τη μεγαλύτερη αγορά στον κόσμο (αυτή των ΗΠΑ), ο επιπολασμός αυξάνεται ταχύτατα. Είναι αρκετά αμφισβητούμενο αν σε αυτά τα κράτη η αύξηση της χρήσης ΣΗΝ μεταξύ των εφήβων αποτελεί προάγγελο έναρξης καπνίσματος.²⁷⁷

Δύο εθνικές αντιπροσωπευτικές μελέτες στις ΗΠΑ εξέτασαν τον πιθανό κίνδυνο που διέτρεχαν έφηβοι και νέοι ηλικίας 18-29 ετών χωρίς ιστορικό χρήσης νικοτίνης να ξεκινήσουν τη χρήση προϊόντων καπνού μετά από πειραματισμό με ΣΗΝ. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι σε μαθητές γυμνασίου και λυκείου το ιστορικό οποιασδήποτε χρήσης ΣΗΝ συσχετίστηκε με την πρόθεση χρήσης τσιγάρων καπνού (aOR 1,70, 95% CI 1,24-2,32) ενώ η οποιαδήποτε χρήση ΣΗΝ συσχετίστηκε με επιρρέπεια στο κάπνισμα τσιγάρου (aOR 2,4, 95% CI 1,7-3,3).^{296,297}

Επιπρόσθετα, μια διαχρονική cohort μελέτη εκτίμησε 694 συμμετέχοντες ηλικίας 16-26 ετών, οι οποίοι δεν είχαν ποτέ καπνίσει τσιγάρα καπνού και συμπεριφορικά δεν ήταν επιρρεπείς στη χρήση τους. Μετά από παρακολούθηση 1 έτους, το πρωτογενές πλήρως τροποποιημένο πρότυπο αποκάλυψε ότι η χρήση ΣΗΝ στην αρχή της μελέτης συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την εξέλιξη σε κάπνισμα τσιγάρων (aOR 8,3, 95% CI 1,2-58,6). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι εκτιμήσεις αυτές στηρίχθηκαν σε μόλις 16 άτομα τα οποία δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ ΣΗΝ κατά την αρχική αξιολόγηση.²⁹⁸

Τέσσερις μελέτες έχουν αξιολογήσει διαχρονικά τη σχέση ανάμεσα στη χρήση ΣΗΝ και στη μεταγενέστερη χρήση τσιγάρων από εφήβους. Η πρώτη μελέτη περιλάμβανε 2.630 μαθητές μέσης ηλικίας 14,1 ετών χωρίς ιστορικό χρήσης προϊόντων καπνού κατά την πρώτη αξιολόγηση. Μετά από 12 μήνες, οι μαθητές που ανέφεραν οποιαδήποτε χρήση ΣΗΝ, σε σύγκριση με τους μαθητές που δεν έκανα χρήση ΣΗΝ, παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο κατά 1,75 φορές (95% CI 1,10-2,77) να καταστούν καπνιστές και κατά 2,73 φορές (95% CI 2,0-3,73) να αναφέρουν χρήση οποιουδήποτε προϊόντος καπνού. Τροποποίηση

για πολλά πιθανά συγχυτικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης.²⁹⁹

Η δεύτερη μελέτη που διενεργήθηκε επίσης σε εφήβους (n=1.136, μέσης ηλικίας 14,7 ετών) διαπίστωσε παρόμοια αποτελέσματα: οι χρήστες ΣΗΝ είχαν αυξημένο κίνδυνο έναρξης καπνίσματος κατά 2,87 φορές (95% CI 2,03-4,05) συγκριτικά με τους μη χρήστες στο διάστημα παρακολούθησης 1 έτους από την έναρξη της μελέτης, μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, το επίπεδο εκπαίδευσης, και την υποστήριξη των γονέων, και το βαθμό ανυπακοής.³⁰⁰

Στην τρίτη μελέτη, ο κίνδυνος έναρξης καπνίσματος που σχετίζεται με τη χρήση ΣΗΝ κατά την ενηλικίωση εκτιμήθηκε προοπτικά σε 298 νεαρούς μαθητές (μέση ηλικία 17,4 έτη). Κατά τη διάρκεια των 16 μηνών (κατά μέσο όρο) παρακολούθησης, οι χρήστες ΣΗΝ στην αρχή της μελέτης ξεκίνησαν το κάπνισμα σε ποσοστό >40% και με σχετικό κίνδυνο 6,17 φορές (95% CI 3,30-11,6) μεγαλύτερο σε σχέση με τους μη χρήστες. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από τροποποίηση για τη χρήση άλλων προϊόντων καπνού κατά την έναρξη της μελέτης και για παράγοντες του κοινωνικού περιβάλλοντος. Οι συσχετίσεις ήταν ισχυρότερες σε εφήβους που δεν ανέφεραν πρόθεση καπνίσματος κατά την αρχική αξιολόγηση.³⁰¹

Η τέταρτη μελέτη σε δείγμα 4.100 μαθητών λυκείου στο Los Angeles διαπίστωσε ότι η χρήση ΣΗΝ συσχετίστηκε προοπτικά με αυξημένο κίνδυνο έναρξης προϊόντων καπνού στην ενήλικη ζωή. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε σταθερή τόσο σε μη τροποποιημένες (OR 4,27, 95% CI 3,19-5,71) όσο και σε τροποποιημένες αναλύσεις (OR 2,73, 95% CI 2,00-3,73), με εκβάσεις για πολλαπλά προϊόντα καπνού και διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας. Συμπληρωματική ανάλυση έδειξε ότι οι έφηβοι που ήταν περιστασιακοί καπνιστές (έναντι των μη) στην αρχή της μελέτης ήταν πιθανότερο να ξεκινήσουν τη χρήση ΣΗΝ κατά την περίοδο παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα αυτά αποκαλύπτουν το ενδεχόμενο αμφίδρομης συσχέτισης ανάμεσα στη χρήση ΣΗΝ και συμβατικών προϊόντων καπνού.³⁰²

Υπάρχει εξαιρετικά μικρός αριθμός μελετών που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ των ΣΗΝ και τη δεκτικότητα στο κάπνισμα, η οποία ορίζεται ως απουσία σθεναρής πρόθεσης εναντίον του καπνίσματος. Σε μια τέτοια μελέτη σε αντιπροσωπευτικό δείγμα νέων ενηλίκων στις ΗΠΑ (n=4.310) οι οποίοι δεν είχαν επιδείξει ποτέ συμπεριφορά υπέρ του καπνίσματος, ποσοστό 7,9% είχε δοκιμάσει τη χρήση ΣΗΝ. Το ιστορικό οποιασδήποτε χρήσης συσχετίστηκε θετικά με δεκτικότητα στο κάπνισμα συγκριτικά με τη μη δοκιμή ΣΗΝ, ύστερα από τροποποίηση για πολ- λούς παράγοντες όπως φύλο, ηλικία, φυλή/εθνικότητα,

βαθμίδα εκπαίδευσης και πειραματισμός με συμβατικά τσιγάρα (aOR 2,4).³⁰³

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των ευρημάτων από προοπτικές μελέτες σε πληθυσμούς εφήβων και νεαρών ενηλίκων, φαίνεται ότι η χρήση ΣΗΝ αποτελεί ξεκάθαρη και σταθερή ένδειξη αυξημένης πιθανότητας μελλοντικής έναρξης καπνίσματος τσιγάρων και άλλων προϊόντων καπνού, σε ηλικίες που κυμαίνονται από την πρώιμη εφηβική έως την ενηλικίωση. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο αν η σχέση της χρήσης ΣΗΝ με το κάπνισμα αποτελεί άμεση σχέση αιτίας-αποτελέσματος ή αν οφείλεται στο γεγονός ότι οι χρήστες ΣΗΝ και οι καπνιστές παρουσιάζουν παρόμοια κοινωνικά και συμπεριφορικά χαρακτηριστικά τα οποία τους καθιστούν επιρρεπείς στη χρήση νικοτίνης.²⁷⁷

Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες με μακροχρόνιο σχεδιασμό για την αποσαφήνιση των προτύπων χρήσης καπνού με την πάροδο της ηλικίας και για την περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση ΣΗΝ και συμβατικών τσιγάρων σε νεαρούς ενήλικες.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο επιπολασμός της χρήσης ΣΗΝ έχει αυξηθεί ταχύτατα τα τελευταία χρόνια. Τα ΣΗΝ προωθούνται ως ασφαλέστερα από τα συμβατικά τσιγάρα και ως αποτελεσματικά μέσα διακοπής του καπνίσματος και περιορισμού των ανεπιθύμητων επιπτώσεων που σχετίζονται με αυτό. Μέχρι σήμερα η επιστημονική έρευνα αδυνατεί να εξαγάγει ασφαλή και τελικά συμπεράσματα, καθώς οι δυνητικοί βραχυπρόθεσμοι και μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι και οφέλη της χρήσης ΣΗΝ δεν έχουν μελετηθεί επισταμένως.

Η αρχή της πρόληψης (precautionary principal, PP) ξεκίνησε ως ένας σύνδεσμος ανάμεσα σε «αβέβαιες επιστημονικές πληροφορίες και στη πολιτική υπευθυνότητα ... με σκοπό την πρόληψη βλαβών για την ανθρώπινη υγεία».³⁰⁴ Η αρχή της πρόληψης προωθεί τον προγραμματισμό, την πρόληψη και την προσοχή. Επιπρόσθετα, επικαλείται την κοινή λογική όταν η επιστήμη απουσιάζει ή είναι αβέβαιη (π.χ. αν ένα προϊόν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά το περιβάλλον ή τους χρήστες, η χρήση του θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί ή να παύσει και να αναζητηθούν εναλλακτικές λύσεις). Στην προσπάθεια αποτροπής μιας ακόμα κρίσης-επιδημίας νικοτίνης, η αρχή της πρόληψης είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί με στόχο την ενίσχυση της προστασίας του πληθυσμού και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου από τη χρήση των ΣΗΝ.³⁰⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

Electronic Nicotine Delivery Systems

A review for clinicians

Michael Toumbis

6th Respiratory Dept., General Hospital
of Chest Diseases "Sotiria", Athens, Greece

Key words:

- Electronic nicotine delivery systems,
- E-cigarettes,
- Epidemiology,
- Hazards and benefits

ABSTRACT

The prevalence of the use of electronic nicotine delivery systems (ENDS) has increased rapidly in the past few years. In the absence of clear negative health messages, the decision of adults on whether or not to initiate ENDS use is influenced by various factors, including the pervasive promotion of ENDS as being effective in smoking cessation and a safe alternative to tobacco, which are unsubstantiated claims. The appeal of advertisements promoting ENDS as an enjoyable lifestyle choice and a high-tech product influences the choice of young people. Thus, the most common reasons for ENDS use in adults are its perceived safety and its efficacy as a cigarette cessation aid. Curiosity, flavors, and peer influence have been identified as the top reasons for ENDS use in adolescents and young people. Although ENDS are generally considered as a single product class, the systems constitute a diverse group with differences in the production and delivery of the various agents. The composition of the aerosol generated by ENDS depends on several factors, including, the electronic liquid constituents, the ENDS features, and user behavior. Currently available data indicate that ENDS aerosols are not harmless, especially with respect to body systems that are sensitive to various toxic effects. The literature on the effects of ENDS on the various body systems is sparse and marked by a lack of standardization in methods. The long-term effects of ENDS are as yet unknown. Studies of short-term exposure to ENDS aerosol document several biological and functional effects on the respiratory, cardiovascular, immune, and central nervous systems. At least under certain conditions, ENDS have been shown to deliver physiologically active quantities of nicotine, and can thus produce and/or maintain nicotine dependence. The current evidence is sufficient to justify cautioning pregnant women, women of reproductive age, children and adolescents about the hazards of ENDS use, because of the potential for fetal and adolescent nicotine exposure to have long-term consequences for brain development. Passive exposure to ENDS aerosol has not been well studied because ENDS are relatively

Correspondence:

Michael Toumbis, Pulmonologist, 6th Respiratory
Dept., General Hospital of Chest Diseases, "Sotiria",
152 Mesogeion Ave, Athens, GR-115 27, Greece
E-mail: mtoumbis@gmail.com

new products, but it is of concern, because of its potential adverse health effects for people who are involuntarily exposed. The majority of relevant studies concluded that passive exposure to ENDS aerosol may indeed pose a health risk. The evidence for the effectiveness of ENDS as a method for quitting or reducing tobacco smoking is limited and of low quality. Some studies demonstrated a significant relationship between ENDS use and increases in smoking cessation, while others found no association or a negative one. The findings of prospective studies on adolescent and young adult populations suggest that ENDS use is a clear and consistent indicator of the likelihood of subsequent initiation of cigarette and other combustible tobacco product use, at ages spanning from early adolescence through emerging adulthood.

Pneumon 2016, 29(4):1-28.

INTRODUCTION

The use of electronic nicotine delivery systems (ENDS) has increased rapidly in the past several years. With the increasing prevalence of ENDS use, there is growing discussion amongst public health organizations and the scientific community about its possible impact on tobacco control and public health. Among individuals there is strong debate about the public health benefits versus harms from ENDS use. The proponents argue that this is a novel product with the potential to accelerate the elimination of cigarette smoking. From this perspective, ENDS could represent an unprecedented opportunity to reduce the burden of tobacco-related death and disease on a massive scale. The opponents are concerned about minimizing unintended consequences, such as health hazards related to ENDS, dual use (ENDS and tobacco cigarette) that might undermine cigarette smoking cessation, and the possibility that ENDS will attract nonusers, including youth and former cigarette smokers¹⁻³.

This review presents the available recent literature on what ENDS are, survey data on use and awareness, the effects on the users and bystanders, and the utility of ENDS in helping smokers quit using tobacco.

PREVALENCE OF ENDS USE AMONG ADULTS

There are no data on ENDS use at the global level. However, several relevant surveys have been conducted in recent years. The most commonly reported prevalence measures are "ever use" (any ENDS use in an individual's lifetime) or "current use" (ENDS use in the 30 days before participating in a study). Although there are differences in the items explored and sampling methods, they document a clear trend towards increased awareness and use of ENDS.

Nationally representative samples of adults in the

United States of America (USA) indicate that ENDS use prevalence is rising. Between 2010 and 2013, ever use of electronic cigarettes (ENDS) increased from 1.8% to 13%, while current use increased from 0.3% to about 4.1% ($p < 0.001$). Prevalence of use increased significantly across all demographic groups. In 2013, current use of an ENDS was highest among young adults aged 18-24 years (14.2%) and declined with age. Daily smokers (30.3%) and non-daily smokers (34.1%) were the most likely to use e-cigarettes currently, compared with former smokers (5.4%) and never-smokers (1.4%) ($p < 0.001$)⁴⁻⁶.

In 2014, roughly the same prevalence of ever and current use of ENDS was found in a representative sample of civilian adults aged >18 years in the USA. It was estimated that 12.6% of adults had ever tried an ENDS, and about 3.7% currently used ENDS, with use differing by age, sex, race and origin. Current cigarette smokers (47.6%) and former smokers who had quit smoking within the past year (55.4%) were more likely to use ENDS than former smokers who had quit smoking over 1 year earlier (8.9%) and those who had never smoked (3.2%). Ever having used ENDS was highest among never smokers aged 18-24 (9.7%) and declined with age.

It appears that there has been an increase in the use of ENDS in the last years in Europe, also. According to Eurobarometer, which assessed the prevalence and determinants of ENDS use among persons aged ≥ 15 years in 27 European Union (EU) member countries only 7% of respondents had tried the products. The same survey conducted during 2014 showed that 12% of Europeans had used ENDS: 2% were currently using them and a further 3% had used them in the past but no longer did, while 7% had tried them in the past but never used them regularly⁷. Among those who reported that they had ever tried ENDS, 15.3% defined themselves as current users⁸. During 2014, ever ENDS use was reported by 31.1% of current smokers, 10.8% of former smokers and 2.3% of

never smokers. Extrapolated to the whole population, this means that approximately 48.5 million EU citizens were ever ENDS users⁹. Similar surveys have been conducted in several other countries around the world. The prevalence of current use among the adults of 7 countries ranged between 0.3% and 5.9% (mean 1.7%). Among current and former cigarette smokers, the mean prevalence of ever use of ENDS in 34 countries during 2010-2012 was reported to be around 17.5%, (range 1-34.3%), while the mean prevalence of current ENDS use in 5 countries was 2.75% (range 0.05-7%)¹⁰.

PREVALENCE OF ENDS USE AMONG ADOLESCENTS

Epidemiological studies on the prevalence of ENDS use among adolescents (individuals aged 10-19 years old) are scarce. In the USA, nationally representative samples indicate that ENDS use has increased rapidly in recent years. According to data collected in 2011 and 2012, middle and high school students who reported being ever users increased from 3.1-3.2% to 6.5-6.8%, while current users increased from 0.6-1.8% to 2-2.8% over the year¹¹.

Substantial increases in ever and current ENDS use among middle and high school students were reported between 2011 and 2015. Current use of ENDS increased in middle school students from 0.6% to 5.3% (95%CI 4.6-6.2) and in high school students from 1.8% to 16% (95%CI 14.1-18). In 2015, it was estimated that 620,000 middle school students and 2,390,000 high school students were current ENDS users.^{12,13}

The same trend is reported in several other parts of the world. During the period 2012-2014, among middle and high school students, adolescents and young adults, the mean prevalence of ever used ENDS ranged between 4.7% to 20% and of current use of ENDS ranged between 1.5% to 29.9%, according to various reports.^{14,15}

PERCEPTIONS OF, AND REASONS FOR ENDS USE IN ADULTS

With an increasing prevalence of ENDS use being reported in multiple population groups, it is essential to understand what attracts people to this product. Initial research documented various reasons for using ENDS among smokers and current ENDS users. These reasons included: to reduce or quit smoking regular cigarettes, because ENDS are considered to be less harmful than tobacco; to protect the health of the social environment;

to avoid smoking bans; because of the lower price; the better taste and smell of ENDS; out of curiosity; because the pleasure of the smoking process is mimicked by ENDS use¹⁶⁻²².

Similar, but also different, reasons for using ENDS were revealed by a number of relevant quality research projects on ENDS use. In a large national study of USA adults aged 18 to >65 years (n=3,878) who had ever used ENDS, the most common reasons for trying were curiosity (53%), because a friend or family member used, gave, or offered ENDS (34%), and as an aid to quitting or reducing smoking (30%). Nearly two-thirds (65%) of people who started using ENDS later stopped using them. Discontinuation was more common among those whose main reason for trying was not goal-oriented (e.g., curiosity), in contrast to goal-oriented (e.g., quitting smoking) (81% vs. 45%, $p < 0.001$)²³.

In the International Tobacco Control (ITC) Netherlands survey, with 1,550 participants aged over 15 years, ENDS users reported using them mainly to reduce their smoking (79%) or because they considered ENDS to be less harmful than regular cigarettes (77.2%). Price was also clearly important, as a majority (61%) reported that they started to use ENDS because they considered them to be cheaper than regular cigarettes, and concerns about the price of cigarettes were similarly positively associated with trying ENDS. Less often, they mentioned the better taste of ENDS compared with regular cigarettes (18.1%).²⁴

In a multi-module online concept mapping (CM) study with 108 adults, 11 interrelated components or clusters that characterized reasons for using ENDS were recognized. In decreasing order of mean participant ratings, the clusters were: method of smoking cessation, perceived health benefits, private regard, convenience, conscientiousness (i.e., setting a good example and being a leader for others), pleasurable effects, unanticipated benefits (regaining smell, taste), perceived agency, therapeutic effects (some reported calming effects, including promoting relaxation, nerve calming, stress reduction, or helping to clear the mind), hobby/interests, networking/social impacts. Importantly, reasons related to cessation methods, perceived health benefits, private regard, convenience and conscientiousness were rated significantly higher than other categories/types of reasons related to ENDS use ($p < 0.05$)²⁵.

Assuming that ENDS users report using flavors in their devices solely because of the taste, may ignore other important roles that flavors may play in ENDS use. For example, in a study of 46 adult ENDS users, five broad

thematic clusters of statements were ranked as reasons for using flavored liquid in their devices, namely increased satisfaction/enjoyment, better feel/taste than cigarettes, variety/customization, food craving suppression, and social impact. Statements in the first two clusters were rated significantly higher than statements from the other clusters ($p < 0.05$). Some statements indicated that flavors were perceived as masking agents for nicotine or other unpleasant tastes associated with cigarette smoking, making ENDS use more palatable. Thus, the statements generated in this study indicate that flavorings make ENDS an appealing product for reasons other than just tasting pleasant²⁶.

Gender differences have been identified in the initiation and continuation of ENDS use. In a study of 1,815 adults (aged ≥ 18 years) males were found to be more likely to report initiating ENDS use to quit smoking because of health concerns, whereas females were more likely to base their decision on recommendations from family and friends. Regarding maintenance of ENDS use, males reported higher attribution related to positive reinforcement (enjoyment), while females reported higher negative reinforcement (stress reduction or mood management). Males reported more positive expectations from ENDS, including taste, social facilitation, and energy, whereas women rated ENDS higher for weight control. These findings parallel previously established gender differences in cigarette use and expectations from smoking²⁷.

It is apparent that the motivation for ENDS use is not based solely on perceived safety and efficacy as a cessation aid, but that ENDS are devices that are used for a variety of reasons.

PERCEPTIONS AND REASONS FOR ENDS USE IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

There is a great concern about the potential for initiation and continued use of ENDS by young people, especially those who are not current traditional cigarette smokers. In initial findings, quitting smoking does not appear to be a primary reason for ENDS use in this group. Curiosity, flavors, and peer influence were identified as top reasons for ENDS use in 7 middle schools, high schools, and colleges in Connecticut²⁸. Enjoyment was the primary reason for using ENDS among undergraduates at 4 colleges in New York State²⁹. In a USA national study of teen flavored tobacco use, the primary reason for ENDS use was flavoring, followed closely by the perception of ENDS doing less harm than cigarettes³⁰.

Curiosity was identified as one of the leading reasons for adolescents to try ENDS²⁸. In a nationally representative sample of 22,007 USA students attending public and private schools in grades 6–12 (age range 9 to 19 years), among students who had never used ENDS, “high curiosity” was reported by 13.4% and “some curiosity” by 12.4%, while 74.1% reported no curiosity about ENDS. High school students displayed higher levels of curiosity than middle school students. Greater curiosity was observed among those with a lower perception of harm from these products and those who had previously tried a combustible tobacco product. Thus, one-quarter of middle and high school students who had never used ENDS were curious about the products, with curiosity being greater among those with a lower perception of harm from these products. These findings underscore the importance of continued efforts to assess factors that influence curiosity about ENDS³¹.

In a nationally representative, cross-sectional USA survey on 4,066 students in the 8th, 10th, and 12th grades (age range 15 to 19 years), the more common reasons for ever using ENDS were experimentation (53%), taste (37.2%), boredom (23.5%), having a good time (22.4%), and relaxation (21.6%). Reasons associated with quitting or reducing regular cigarette use were not commonly found among that group of adolescents, echoing other research findings²⁸. Adolescents who had ever used regular cigarettes were more likely than never smokers to report almost all reasons for ENDS use, but quitting smoking was among their least common reasons. Adolescents who used ENDS frequently reported taste as a primary reason³².

In a study examining the reasons of adolescents and young adults for ENDS experimentation and discontinuation in middle school, high school and college students in Connecticut, the top reasons for experimentation were curiosity (54.4%), appealing flavors (43.8%) and peer influence (31.6%), and the top reasons for discontinuation were responses related to losing interest (23.6%), perceiving ENDS as “uncool” (16.3%), and health concerns (12.1%). Availability of flavors was thus the second most endorsed reason, following curiosity for experimentation. School level differences showed that flavors are particularly important to high school students. This finding confirms that appealing ENDS flavors (e.g., candy) are particularly attractive to adolescents²⁸.

Generally, flavor is one of several significant product appeal factors that influence willingness to try ENDS. More than 8,000 ENDS flavors are available in the market³³. Certain flavors, such as fruit and confectionary or candy-like

aromas, appeal to children, younger never-smokers and young ENDS beginners, and may therefore play a role in motivating experimentation in this group.^{30,34-38}

One possible source of curiosity of adolescents and young people about ENDS is exposure to advertising. Research suggests that prior exposure to tobacco marketing is associated with curiosity and future tobacco use among adolescents³⁷. A review of longitudinal studies on adolescents aged 18 years or younger revealed that subjects who were more aware of, or receptive to, tobacco advertising were more likely to have experimented or become smokers at follow-up³⁸. This phenomenon may also apply to ENDS use.

ENDS PROMOTION

ENDS are being marketed to consumers in a variety of media and formats, including television commercials, sports and cultural sponsorship, celebrity endorsement, social networking, online advertising and point-of-sale displays.³⁹ Some forms of marketing clearly emulate the very successful tobacco advertising, asserting an independent identity and a lifestyle choice, aligning users with celebrities, fashionable and youthful places and exciting activities. Some ENDS are marketed as being not only socially acceptable but also socially superior⁴⁰. Unsubstantiated claims of safety and smoking cessation are frequent marketing themes aimed specifically at smokers⁴¹. Current data indicate that spending on ENDS advertising has been increasing since 2011.^{42,43} Relevant studies from the USA showed that ENDS advertising expenditure in magazines, television, newspapers, and the Internet grew from \$6.4 million in 2011 to \$60 million in 2013^{44,45}.

During the period 2011-2013, youth exposure to television ENDS advertisements increased 256%, and young adult exposure increased 321%⁵⁰. YouTube is the most popular video sharing website in the world. A recent study assessing ENDS content on YouTube showed that among 196 unique videos found, 94% were "pro" ENDS, 4% were neutral, and only 2% were "anti" ENDS⁴⁰. One of the most prevalent topics in the "pro" e-cigarette videos was the claim that ENDS constitute a safer and healthier alternative to conventional cigarettes, delivering the experience of smoking while eliminating the health risks associated with tobacco smoke. Another topic highlighted in the "pro" e-cigarette videos, attractive to smokers wanting to quit smoking, was the claim that ENDS can aid smoking cessation. Furthermore, ENDS were presented as enjoyable

and socially acceptable products, produced in multiple flavors (e.g., chocolate, strawberry), colors and fancy packaging, and they are endorsed by famous actors and even fictional cartoon characters. All these characteristics are probably attractive to adolescents and young adults. The target audience was primarily young people in the USA, the UK and Canada, and "pro" e-cigarette videos were watched more frequently and rated much more favorably than "anti" videos.

Twitter appears to be an important marketing platform for ENDS. A study of tweets related to ENDS revealed them to be overwhelmingly commercial, and a substantial proportion mentioned smoking cessation.

An unquantified extent of ENDS advertising uses deceptive health claims and its targeting includes the youth sector^{41-42,47-51}.

In the absence of clear negative health messages about ENDS, it is likely that opinions about e-cigarettes, and consequently the decision of young people on whether or not to initiate ENDS use, are influenced by "selling" factors, including the pervasive marketing of ENDS through social media (e.g., YouTube and Twitter) as a "sexy" and safe alternative to tobacco cigarettes, the appeal of the "high tech" nature of ENDS, and the availability of many flavors (e.g., fruit and candy). These influences may also discourage ENDS cessation among young current users.

A study of college freshmen associated the appeal of ENDS advertisements with the intent to use them⁵². Data from the 2014 National Youth Tobacco Survey on 22,007 US middle and high school students were analyzed to examine the association between exposure to ENDS marketing and susceptibility to and use of ENDS⁵⁸. Exposure to ENDS marketing, including internet, print, retail, and TV/movies, was significantly associated with an increased likelihood of ever and current use of ENDS among middle and high school students. Marketing exposure was also associated with susceptibility to the use of ENDS among current non-users. Multivariate models demonstrate that as the number of channels of ENDS marketing exposure increased, the likelihood of use and susceptibility also increased. These findings suggest that young people who are exposed to ENDS marketing via multiple channels are more likely to use ENDS.

Overall, unsubstantiated claims of safety and smoking cessation are frequent themes in ENDS marketing. Furthermore, ENDS are advertised as enjoyable and socially acceptable products. Promotion of ENDS may influence the decision of adults and young people to use them for a variety of reasons. Regulations recently approved in the

USA and the EU – the main ENDS markets in size – are expected to limit or impede ENDS promotion.^{54,55}

ENDS AND THEIR FEATURES

ENDS, of which e-cigarettes are the prototype, deliver an aerosol by heating a solution, also called electronic liquid (e-liquid), which users inhale. Each device includes a battery, a reservoir that contains the e-liquid, and an aerosolization chamber with a heating element. Although they are generally considered as a single product class, these systems constitute a diverse group with potentially significant differences in the production of toxicants and delivery of nicotine. The design of ENDS devices was originally based on the format of conventional cigarettes, but it has since evolved, with later-generation devices permitting users to refill a single device with different liquids and to customize the heating element. They were shaped to look like their conventional tobacco counterparts, e.g., cigarettes, cigars, cigarillos, pipes, or hookahs. Later versions take the form of everyday items, such as pens and USB memory sticks, or are larger cylindrical or rectangular devices.^{56,57}

The devices are classified into 4 generations or models, with substantial differences, such as the way in which the solution is stored, the method of heater activation, the electrical power flowing through the heater, and the overall appearance. The first generation (G1) of ENDS devices are roughly the same size as regular tobacco cigarettes. They are not rechargeable or refillable and are intended to be discarded after product stops producing aerosol. Second generation ENDS devices (G2) usually look like pens or laser pointers, and they are considerably larger than those of first generation. They may contain a prefilled or refillable cartridge and often come with a manual switch allowing regulation of the length and frequency of puffs. Third generation ENDS devices (G3), called 'tank-like', come in many different sizes and shapes, are considerably larger than the earlier models and have mechanical or regulated modifications ("mod"). Mechanical mods have no electronic circuit and feature only a fire button, a battery compartment and a connector. Regulated mods are more complex, incorporating control hardware by which the user can modify the voltage and/or wattage. The most recent, advanced and innovative devices belong to the fourth generation of ENDS (G4). Their mods have the possibility to adjust voltage/wattage, to control the temperature, to handle very low ohm builds, and to adjust airflow. These devices can be classified into closed

and open systems. Closed systems are those that are not refillable or rechargeable, while the remaining devices belong to the open systems.^{58,59}

ENDS solutions (e-liquids)

E-liquids generally consist of nicotine, solvents and humectants, usually propylene glycol (PG), vegetable glycerin (VG), or a mixture of these, and one or more flavorings. The concentration of nicotine ranges from 0 to 36 mg/ml. Some solutions are labeled with low, medium, or high nicotine levels, without standard definitions for these categories⁶⁰. The actual concentration may differ from the product labeling; in some instances, trace amounts of nicotine have been detected in e-liquids advertised as containing 0 mg/ml of nicotine⁶¹.

Because the nicotine in e-liquids is derived from the tobacco plant, the liquid may contain other tobacco related toxicants, such as tobacco-specific nitrosamines (TSNAs) that are known carcinogens⁶². In several studies TSNAs have been found in the liquid and the aerosol produced when the heater is activated, but at much lower levels than in tobacco cigarettes⁶³.

It is of note that more than 8,000 flavorings are available in the ENDS market³³. Humectants, along with many of the flavorings in e-liquids, are commonly used as food additives and are considered to be safe for oral ingestion, but data on the safety of long-term inhalation of these substances are very limited.

Analysis of commercially available e-liquids and aerosols by gas or liquid chromatography and mass spectroscopy has identified constituents other than the above ingredients. Acetone, acrolein, 1,3 butadiene, cyclohexane, diethylene glycol, ethylene glycol, ethanol, formaldehyde and tobacco alkaloids are some of the additional compounds detected in ENDS products⁶⁴. These constituents were generally found in concentrations lower than those associated with toxicity in foods or oral pharmaceuticals, although some were at levels high enough to raise concerns about safety⁶⁵.

The composition of the aerosol generated by ENDS depends on several factors, including the e-liquid constituents, the electrical characteristics of the heating element, the temperature reached, the characteristics of the wick and the puffing topography.

ENDS AEROSOL

The ENDS aerosolization process involves heat gen-

erated by an electric current as it flows through a wire that surrounds a wick saturated with liquid. The high temperature of the liquid at the heating element is followed by rapid cooling to form an aerosol, which is inhaled directly by the user through a mouthpiece. The process of aerosolization is thus fundamentally different from the combustion of tobacco, and consequently the composition of the ENDS aerosol is quite different from that of tobacco cigarette smoke. In general, the e-liquid constituents, features of the ENDS device, puff topography and user experience all impact aerosol yield and delivery to the users.

The impact of e-liquid constituents on aerosol yield

The concentration of nicotine in e-liquid appears to directly affect its yield in the resulting aerosol and several, but not all studies, have shown a positive relationship between the nicotine concentration in the e-liquid and the nicotine yield^{66,67}. The presence of nicotine in the e-liquid may increase nicotine delivery in ENDS users⁶⁸.

The creation of the aerosol can be affected by the boiling point of PG (188°C) and VG (290°C). The boiling point of VG requires the element to reach a higher temperature, which may influence toxicant emissions. In addition, VG yields larger particles than PG, and the distribution of these particles in the lung is not affected by the presence of nicotine or flavors⁶⁹.

PG, on the other hand, yields higher amounts of aldehydes⁷⁰. The levels of carbonyl compounds in ENDS vapors are strongly affected by product characteristics, including the type of nicotine solvent and battery voltage. The highest levels of carbonyls have been observed in vapors generated from PG-based solutions⁷¹. Furthermore, it has been found that a PV/VG mixture produced more ROS than either one alone⁷². Flavorants in e-liquid also contribute to the aerosol constituent yield, but there have been no systematic studies addressing this issue.

The impact of ENDS features on aerosol yield

ENDS are activated by batteries with several voltages ranging from 3 to 6 V, and the resistances of the heating element range from 1.0 to 6.5 Ohms. The heating element is usually made from nichrome wire (80% nickel, 20% chrome) but may be made from Kanthal (iron, chromium 20-30%, aluminum 4-8%) or ceramic. The number of heating elements influences the net resistance. Together voltage and resistance determine the power output ($P=V^2/R$ in Watts), which affects the yield and content of ENDS aerosols⁷³. The power can thus be raised by increasing

the battery voltage or by lowering the heating element resistance, to increase the nicotine yield. For example, a 2.5-fold increase in power achieved by increasing the voltage was shown to result in 4 to 5-fold increases in nicotine yield⁷³. A recent study demonstrated that some 3.3-V ENDS paired with relatively low-resistance heating elements (i.e., 1.5V), used with 36 mg/ml liquid nicotine, can result in plasma nicotine concentrations after 10 puffs higher than those usually recorded in combustible tobacco cigarette smokers under similar conditions⁷⁴.

The average ISO nicotine yield for a single traditional cigarette ranges from 0.5 to 1.5 mg/cigarette. While machine-smoked ENDS nicotine yields are not directly comparable with those from traditional cigarettes, several studies found that the ENDS nicotine yield is much lower (more than 50%), than that of traditional cigarettes, but with high variability of nicotine delivery among ENDS brands and smoking methods⁷⁵⁻⁷⁹. Several studies have demonstrated that some models of ENDS deliver very little, while others can deliver at least as much nicotine as a combustible tobacco cigarette⁸⁰⁻⁸³.

In one study, exhaled CO (eCO), cotinine levels, plasma nicotine concentration and liquid consumption were measured in 30 participants (10 smokers, 9 G2 and 11 G3 ENDS users). In the smokers respectively 4 and 7 times higher levels of eCO were recorded than in G2 or G3 users ($p<0.0001$), and during the vaping session, G3 users achieved significantly higher plasma nicotine concentrations than G2 users⁸⁴.

The aerosolization process occurs at various temperature ranges. It has been estimated that the theoretical vaporization temperature of the heating element may reach up to 350°C⁸⁵, which is sufficiently high to induce physical changes in e-liquids and chemical reactions between the constituents of e-liquids. Both VG and PG have been shown to decompose at high temperatures, generating low molecular weight carbonyl compounds with established toxic properties (e.g., formaldehyde, acetaldehyde, acrolein, and acetone). It has been found that if e-liquid is dripped directly onto the heating element the concentration of aldehyde in the resulted aerosol is equal to or higher than that of tobacco cigarettes, due to the higher temperature of the element.⁸⁶ In a systematic study of this effect, increases in voltage from 3.2 to 4.8 resulted in 4- to 200-fold increases in formaldehyde, acetaldehyde and acetone yield in the vapor⁷⁰. The levels of formaldehyde in the aerosol from high-voltage devices were in the range of levels reported in tobacco smoke (1.6–52 µg/cigarette)⁸⁸.

These findings suggest that under certain conditions ENDS might expose users to the same or even higher levels of carcinogenic formaldehyde than tobacco smoke.

The impact of puffing topography on aerosol yield

The user's puffing behavior may have significant effects on the production and delivery of the aerosol. The parameters of puff topography are mainly the puff duration, the puff number, the puff volume and velocity, and the inter-puff interval. In a study on puff topography it was found that puff duration varied significantly among ENDS users, ranging between 1.9 and 8.3s and that the mean puff duration was significantly longer in ENDS users ($4.3 \pm 1.5s$) than in conventional cigarette smokers ($2.4 \pm 0.8s$)⁸⁹. Similar results were documented in a subsequent video study with 80 individuals using a G2 device⁷⁹. When the combined influence of puff duration and velocity on nicotine yield in aerosol was examined⁹⁰ it was found that ENDS users with longer puffs produced higher nicotine yields than tobacco smokers with shorter puffs, while puff velocity had no effect on nicotine yield. Combining these puffing topography findings, ENDS users appear to be characterized by longer puff duration and lower inhalation compared with conventional tobacco smokers. These characteristics result in greater delivery of nicotine, and perhaps of other toxicants. While a faster, deeper puff increases the delivery of nicotine and other constituents in tobacco smokers, it may diminish the delivery from ENDS, due to cooling of the heating element, and a longer puff duration may be more effective.

The impact of user experience and behavior on aerosol constituent

Studies in inexperienced users suggest that ENDS deliver modest amounts of nicotine⁹¹⁻⁹⁴, while in contrast, recent studies in experienced and current ENDS users showed that such ENDS users may achieve systemic nicotine concentrations akin to those of traditional cigarettes smokers. Furthermore, these studies suggest that ENDS use may support dependence behaviors in the experienced user⁹⁵⁻⁹⁷.

Aerosol constituents of commercially available ENDS

The constituents of the aerosol generated by ENDS and inhaled by the user are more directly related to health than are the ingredients of e-liquids. Most ENDS products have not been tested by independent scientists, but the limited testing that has been made has revealed wide

variations in the nature of the toxicity of liquid contents and the derived emissions⁵⁷.

Analysis of commercially available ENDS aerosols by gas or liquid chromatography and mass spectroscopy has confirmed the presence of the listed ingredients such as VG, PG and nicotine, but has also revealed several other compounds, including acetaldehyde, acetone, acrolein, formaldehyde, N'-nitrosonornicotine (NNN), 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), certain metals (cadmium, lead, nickel, tin, copper), and toluene⁹⁸⁻¹⁰³.

As described above, the concentration of the various constituents in the ENDS aerosol depends on several factors and under certain conditions it can be equal to or even higher than that in tobacco smoke. The nicotine contained in the aerosol from 13 puffs of an ENDS with e-liquid containing 18 mg/ml nicotine has been estimated to be equivalent to the amount in the smoke of a typical tobacco cigarette, which contains approximately 0.5 mg of nicotine. The concentration of formaldehyde inhaled in mainstream ENDS aerosol has been estimated to be approximately $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in a typical G2 ENDS. This is greater than the 30-minute short-term average limit for continuous exposure that was established to prevent sensory irritation in the general population⁹⁸. Although the concentration of carbonyl compounds found in ENDS aerosol is substantially lower than that in tobacco cigarette smoke, it increases when the voltage used to generate the aerosol is raised. For example, the levels of formaldehyde in aerosol from high-voltage devices were found to be in the range reported in tobacco smoke (i.e., $1.6\text{--}52 \mu\text{g}/\text{cigarette}$).¹⁰⁴ Increases in voltage from 3.2 to 4.8 have been shown to result in a 4- to 200-fold increase in formaldehyde, acetaldehyde and acetone yield¹⁰⁵. A laboratory study showed that ENDS aerosol and tobacco cigarette smoke contain similar amounts of reactive oxygen species and that the size of the particles distributed in ENDS aerosol was in the respirable range that leads to small-airway or alveolar deposition, with a mass median aerodynamic diameter of $1.03 \mu\text{m}$ ¹⁰².

The presence of chromium, nickel, and lead, and also tin, silver, and aluminum, have been reported in ENDS aerosol, including metal nanoparticles. Lead and chromium concentrations were within the range found in the smoke from conventional cigarettes, while nickel was 2 to 100 times higher in ENDS aerosol than in Marlboro brand cigarette smoke¹⁰¹. Inhaled lead has adverse health effects and elemental chromium is a respiratory irritant, while the hexavalent chromium that could be

formed during high temperature oxidation is a known human carcinogen¹⁰⁶.

Aerosol particle size is a critical parameter that defines the delivery of toxicants to the human respiratory system, determining both the delivery and the deposition efficiency in each region of the respiratory tract. It is also well known that inhaled nanoparticles and submicron particles may be deposited efficiently by diffusion in all regions of the respiratory tract.^{107,108}

Information on ENDS aerosol particle size is sparse and insufficient for definitive conclusions to be drawn. In several studies the particle size distribution, and the number of particles delivered by ENDS were observed to be similar to those of conventional cigarettes, with most particles in the ultrafine range (≈ 100 – 200 nm).

A study using real-time measurement of ENDS aerosol size showed bimodal behavior, with comparable concentrations of nanoparticles (11–25 nm count median diameter) and submicron particles (96–175 nm count median diameter). The authors assumed that the nanoparticles contain metals (and/or metal oxides), and other unknown chemicals of low volatility^{101,109–112}.

Overall, investigation of potentially toxic substances in ENDS aerosol has shown that a number of such substances are present, including some known or suspected carcinogens. There is a large degree of variability in user exposure to these aerosol constituents across ENDS devices, e-liquids, and patterns of ENDS use.

HEALTH RISKS AND EFFECTS ON ENDS USERS

The literature regarding the effects of ENDS on the various body systems is sparse and marked by a lack of standardization in methods. Health risks are usually assessed using *in vitro* methods, and observation of short- and long-term exposure of animals and humans to ENDS aerosols. Based mainly on the levels and number of toxicants produced during the typical use of ENDS, it is very likely that ENDS aerosols are less toxic than cigarette smoke¹¹³.

There has not yet been enough research, however, to quantify the relative risk of ENDS over combustible products. No specific figure about how much “safer” the use of these products is compared to smoking can be given any scientific credibility at this time. On the other hand, ENDS are unlikely to be harmless. There are already some indications that ENDS aerosols are not benign, especially with respect to body systems that are sensitive to various toxicant effects.

Effects of ENDS use on the respiratory system

In laboratory studies on the exposure of cultured cells to ENDS aerosols, the methods involve exploration of the air-liquid interface (ALI) or the solution of aerosol in the culture media¹¹⁴. To date, only one study has been published that used primary human airway epithelial cells, exposed to ENDS aerosol by the ALI method. The exposure did not result in cytotoxicity or decrease in epithelial barrier activity as assessed by transepithelial electrical resistance (TEER), in contrast to exposure to whole cigarette smoke, which had toxic effects¹¹⁵.

Two studies using CL-1548 and A549 bronchial epithelial cell lines to evaluate cell viability and pro-inflammatory cytokine release concluded that ENDS aerosol was markedly less toxic than tobacco smoke^{116,117}. In addition, study of the effect of ENDS and cigarette aerosol at different concentrations in the culture medium of cultured mouse fibroblast cells for 24 h, demonstrated that the ENDS aerosols were less toxic to cell viability than that of cigarettes¹¹⁸. In response to treatment with several e-liquids, human lung fibroblasts exhibited stress and morphological changes, and secreted high levels of interleukin (IL)-8, while in response to a cinnamon flavored e-liquid, they showed loss of cell viability and secreted increased IL-8¹¹⁹. In two studies using non-differentiated primary airway epithelial cells, exposure to ENDS aerosol resulted in reduced viability and increased oxidative stress^{120,121}. In another study, exposure to ENDS aerosol of the airway epithelial tumor cell line NCIH292 caused increased production of IL-6 and IL-8¹¹⁹.

In the immortalized bronchial epithelial cell line BEAS2B, an aqueous ENDS aerosol extract caused protein aggregation due to inhibition of autophagy, resulting in oxidative stress, apoptosis and senescence. This mechanism is believed to contribute to the development and progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which may be one of the adverse health effects of ENDS¹²².

Normal human bronchial epithelial (NHBE) cells cultured at an air-liquid interface exposed to nicotine-containing ENDS aerosol showed impaired ciliary beat frequency, airway surface liquid volume, cystic fibrosis transmembrane regulator and ATP-stimulated K⁺ ion conductance and decreased expression of FOXJ1 and KCNMA1. Exposure of this cell culture to nicotine for 5 days increased the secretion of IL-6 and IL-8¹²³. ENDS aerosol extract applied to human neutrophils caused an increase in the expression of CD11b and CD66b, and increased the

release of MMP-9 and CXCL8 and the activity of neutrophil elastase (NE) and MMP-9, and p38 MAPK activation. All of these effects may have an impact on various aspects of COPD pathophysiology¹²⁴.

A few studies have been conducted using whole animal exposure. The larynges of Wistar albino female rats exposed to aerosol produced from e-liquid containing nicotine (0.9% weight/volume) in an enclosed chamber for 1 hour per day for 4 weeks, showed no differences from those of non-exposed control animals in epithelial distribution, inflammation, hyperplasia, and metaplasia¹²⁵. A study of 8-week old mice (wild type C57BL/6J), exposed to ENDS aerosol for 5h over 3 successive days, demonstrated increase in pro-inflammatory cytokines and decrease in glutathione, which is critical in maintaining cellular redox balance¹¹⁹. In another study, neonatal mice were exposed to aerosol generated from a specific ENDS (3.3V) for the first 10 days of life, while mice in the control group were exposed to room air. Those exposed to ENDS aerosol weighed 13.3% less and had moderately impaired lung growth measured on the 10th day of life on comparison to the controls¹²⁶.

Ova-albumin sensitized mice were submitted to 10week ENDS exposure consisting of intratracheal instillation of diluted cartridge solution containing 16 mg/ml nicotine. This treatment increased infiltration of inflammatory cells, including eosinophils, aggravated asthmatic airway inflammation and airway hyperresponsiveness, and stimulated the production of the cytokines IL4, IL-5 and IL-13 and OVA-specific IgE¹²⁷.

In another study, mice were exposed to inhaled e-liquids, either nicotine-containing or nicotine-free, for 1 hour daily for 4 months. Exposure to inhaled nicotine containing e-liquid triggered effects normally associated with the development of COPD, including cytokine expression, airway hyperreactivity and lung tissue destruction, while exposure to nicotine-free e-liquid had no apparent effect. The researchers concluded that inhaled nicotine contributes to airway and lung disease in addition to its addictive properties, and that their findings highlight the potential dangers of nicotine inhalation during ENDS use¹²⁸.

Clinical studies examining the effects of ENDS exposure on the human respiratory system are scarce and not standardized. Short-term ENDS use has been variously reported to be associated with normal spirometry-assessed lung function¹²⁹, increased airway resistance¹³⁰⁻¹³², increased impedance and overall peripheral airway resistance¹³², and decreased specific airway conductance¹³¹. All of the above

findings are similar to those seen with tobacco smoking.

In people using ENDS, two studies reported immediate reduction in exhaled nitric oxide (FeNO), similar to that produced by smoking^{130,132}, while another study reported increased FeNO¹³³.

In one study, the use of ENDS with >60% propylene glycol and 1 mg/mL nicotine did not produce acute impairment of lung function after active use or passive exposure¹³⁴, although in another, passive exposure to, but not active vaping of, one ENDS resulted in short-term lung obstruction, with reduced FEV1/FVC¹²⁹.

A study including both healthy volunteers and patients with asthma and COPD also showed that 10 min of vaping caused immediate significant airway obstruction¹³⁵, which is in contrast with a retrospective review finding objective and subjective improvements in asthma outcome¹³⁶. In a 1-year randomized controlled trial of 300 smokers intending to quit cigarettes and receiving ENDS, long-term changes in spirometric indices and respiratory symptoms were evaluated prospectively. Spirometric data and complete information on respiratory symptoms were available from 130 and 145 participants, respectively. After 12, 24 and 52 weeks smoking phenotype classification (Quitters, Reducers, Failures) had no significant effect on spirometric indices (FEV1, FVC and FEV1/FVC) with the exception of FEF 25–75%, which significantly increased over the time in the Quitters ($p=0.034$). The high prevalence of cough/phlegm (43.1%) and shortness of breath (34.8%) reported at base level was substantially reduced at subsequent follow-up visits among Quitters and Reducers¹³⁷. Differences in device, liquid, and measurement times may explain the contradictory findings in the various clinical studies.

Effects of ENDS use on cardiovascular system

Laboratory studies examining the effects of ENDS aerosol on the cardiovascular system are very few. One study investigated the cytotoxic effect on cardiomyoblasts of 20 ENDS liquid samples with a wide range of nicotine concentrations¹³⁸. The vapor tested was produced using commercially available ENDS devices. Cytotoxicity was detected in 4 samples, 3 of which were liquids made by using cured tobacco leaves, with cytotoxicity observed at both 100% and 50% extract concentration, while one sample (cinnamon flavor) was marginally cytotoxic at 100% extract concentration only. In comparison, under similar experimental conditions, cigarette smoke was highly cytotoxic at all dilutions, with toxicity observed even when the extract was diluted to 12.5%.

Aerosols produced by ENDS with a 4.5-V battery resulted in reduced cell viability compared with the effects produced by ENDS with a 3.7-V battery¹³⁹.

In order to study the effects of ENDS on the development of the cardiac system, zebrafish were exposed to ENDS and tobacco cigarettes aerosols. Dose-dependent developmental defects were observed with both types of exposure, with severe heart malformation, pericardial edema and reduced cardiac function. Tobacco cigarettes were more toxic than ENDS at comparable nicotine concentrations. Using an *in vitro* model with human embryonic stem cells, both ENDS aerosol and cigarette smoke decreased expression of cardiac transcription factors in cardiac progenitor cells, suggesting a persistent delay in differentiation, and reduced expression of sarcomeric genes, such as MLC2v and MYL6 in definitive human cardiomyocytes. These results demonstrate harmful effects of ENDS aerosol on cardiac tissue, although less severe than those of cigarette smoke¹⁴⁰.

Studies in ENDS-naïve smokers demonstrated that short-term vaping resulted in an increase in heart rate¹⁴¹⁻¹⁴⁵, an elevation in diastolic blood pressure¹⁴², and a decrease in oxygen saturation¹⁴⁴. Other studies detected no effect on cardiac function¹⁴⁶⁻¹⁴⁹, or blood pressure, but one reported an increase in oxygen saturation¹⁴⁸.

Effects of ENDS use on immune system

Several studies have shown that both nicotine and ENDS aerosol can have negative effects on the immune system. One recent study using rat, mouse and human lung epithelial cell lines showed dose-dependent deleterious effects of nicotine from exposure both to nicotine alone and to ENDS nicotine containing aerosol, including disruption of the lung endothelial lung barrier function, proinflammatory effects, and decreased cell proliferation. Nicotine-independent effects were also noted from exposure to ENDS solutions. In the same study, female mice were nebulized with nicotine containing ENDS aerosol or a saline control. Increased lung inflammation and oxidative stress were observed in the ENDS group under these experimental conditions, which the researchers reported to be due to the nicotine, acrolein, PG, and glycerol in the ENDS aerosol¹⁵⁰.

In a set of experiments using a mice model, ENDS aerosol exposure resulted not only in airway inflammation, but in impairment of the immune response to bacteria and viruses, and impaired bacterial phagocytosis. Exposure to ENDS aerosol also increased virus-caused morbidity and mortality under experimental conditions^{151,152}.

Superficial nasal scrape biopsies collected from non-smokers, cigarette smokers, and ENDS users were assessed for changes in immune gene expression profiles. Smoking cigarettes or vaping ENDS resulted in decreased expression of large number of immune-related genes. All genes with decreased expression in cigarette smokers ($n=53$) were also suppressed in e-cigarette users. Vaping ENDS was associated with suppression of a large number of unique genes ($n=305$), and the ENDS users showed greater suppression of the genes in common with those changed in cigarette smokers. This was particularly apparent for suppressed expression of transcription factors, such as EGR1, which was functionally associated with decreased expression of 5 target genes in cigarette smokers and 18 target genes in e-cigarette users. The researchers concluded that these data indicate that vaping ENDS is associated with decreased expression of a large number of immune-related genes, consistent with immune suppression at the level of the nasal mucosa. This study also showed that vaping ENDS does not reverse smoking-induced gene expression changes and may even result in immunomodulatory effects that go beyond those induced by smoking cigarettes alone¹⁵³.

Case reports on ENDS users

Additional information on ENDS health effects can be gained from case reports on individuals who present with symptoms attributed to ENDS use or exposure. One systematic review identified 26 case reports on 27 individuals who experienced negative health effects and 2 who reported a positive or improved outcome attributed to ENDS usage. The health effects attributed to ENDS use could be classified in three categories: systemic health effects ($n=13$), nicotine poisoning ($n=12$), and mechanical injury ($n=2$)¹⁵⁴.

Six case reports involved the respiratory system, with two cases of exogenous lipoid pneumonia^{155,156}, and one case each of bronchiolitis¹⁵⁷, acute eosinophilic pneumonia¹⁵⁸, pneumonia with bilateral pleural effusion¹⁵⁹, inhalation injury, and suspected acute hypersensitivity pneumonitis¹⁶⁰. The gastrointestinal system was involved in three case reports. The specific diagnoses were relapsed ulcerative colitis (UC)¹⁶¹, clinical remission of UC¹⁶², and necrotizing enterocolitis in the developing gut of an infant¹⁶³. Both adult patients (a male and female) had a history of UC and were previous smokers.

The two cases involving the cardiovascular system were diagnosed as paroxysmal atrial fibrillation and acute myocardial infarction^{164,167}. One individual experienced

reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)¹⁶⁶. In addition, 2 cases of mechanical injury were reported, one of leg burns and the other of oral injuries caused by explosion of an ENDS device^{167,168}.

One case report was of a positive health effect associated with ENDS use in a male patient with a previous history of idiopathic neutrophilia and smoking. After 6 months of ENDS use and smoking cessation, the patient experienced a reversal of idiopathic neutrophilia, at which time his condition returned to baseline/normal white blood count¹⁶⁹.

In a small uncontrolled study, 18 daily ENDS users with mild to moderate asthma were monitored prospectively for one year. With reduction in tobacco consumption, significant, stable improvement in respiratory symptoms, lung function, AHR and ACQ, were observed in 16 ENDS users, but no significant changes in exacerbation rates were reported. Similar findings were found in the dual users.

A recently published study reported persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who switched to e-cigarettes¹⁷⁰.

An exploratory search among US federal agencies, the scientific literature and news media outlets identified 92 episodes of overheating, fire or explosion of ENDS devices since 2009¹⁷¹, of which 45 (49%) injured 47 people, and 67 (73%) involved damage of property other than the product itself. The reporting rate peaked at an average of 6 reports per month in late 2013 with a smaller peak of 3 to 4 reports per month in the second quarter of 2015. The 47 injured individuals included 34 users, 5 non-users and 8 of unclear user status. The injuries included chemical (n=4) and thermal burns (n=33), smoke inhalation (n=4), fractured neck vertebrae (n=2), fractured palate and finger (n=1), loss, displacement or damage of one or more teeth (n=3), lacerations (n=5), bruising (n=1), psychological distress (n=3), sensory disturbances (n=3), nicotine overdose (n=1) and oral discoloration (n=1).

The media have reported over 100 ENDS fire or explosion events in the UK. Two deaths have been recorded, while 19 cases were of episodes resembling those in the USA^{172,173}.

In summary, ENDS use is associated with its own set of health effects that need to be better characterized and understood. Data from case reports and small uncontrolled studies show that ENDS use can be accompanied by negative and also, but less frequently, positive health effects, usually in individuals who quit smoking conventional cigarettes. Health is reported to be affected by ENDS use in both adults and children (non-users).

OTHER HEALTH EFFECTS RELATED TO NICOTINE

Nicotine and case reports

Oral ingestion and dermal, inhalation and ocular exposure were the primary routes of exposure reported. Compared to cigarette exposure calls, ENDS exposure calls were more likely to report an adverse event, most commonly related to nicotine toxicity, including vomiting, nausea, and eye irritation. Symptoms ranged from mild to moderate and appeared to be related to acute nicotine toxicity. Relevant case reports from emergency departments presented similar findings in exposed children¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Nicotine and fetal through adolescent development

Because the health effects of combusted tobacco products are so devastating, and medicinal nicotine products approved for smoking cessation pose far fewer health risks than smoking, the effects of nicotine itself are often regarded as being of minor importance. Human and animal data, however, demonstrate that nicotine exposure during periods of developmental vulnerability (fetal through adolescent stages) has multiple adverse health consequences, including impaired fetal brain and lung development, and altered development of cerebral cortex and hippocampus in adolescents¹⁷⁷.

There is ample evidence that prenatal, early postnatal, and adolescent brain maturation is physiologically regulated by acetylcholine (ACh), via activation of nicotine acetylcholine receptors (nAChRs). Consistent with a dynamic developmental role for acetylcholine, exogenous nicotine, which is an ACh agonist, produces marked and unique long-term deficits in developing structures by interfering with the cholinergic regulatory processes. The diverse functional consequences of nicotine are highly dependent on the timing of exposure¹⁷⁸.

Prenatal nicotine exposure produces autonomic deficits, and alters developing catecholamine systems, with particular vulnerability of the dopamine system. The nicotine-induced deficits may be related to problems later in life, such as behavioral disorders, including attention deficit hyperactivity disorders (ADHD), cognitive impairment, anxiety, and vulnerability to nicotine and to substance abuse during childhood and adolescence^{179,180}.

The effects of nicotine on the fetus are not limited to the nervous system. Exposure to prenatal tobacco smoke affects offspring lung development, including reduced respiratory compliance, forced expiratory flow, and tidal breathing ratio in infants, and impaired lung function with

reduced expiratory flow rates in school-aged children¹⁸¹.

Early postnatal nicotine exposure in rodents, (or third trimester exposure in humans), appears to preferentially interfere with cortical development, with human newborns and children exhibiting long-lasting defects in auditory cognitive processing¹⁸². Finally, exposure to nicotine during adolescence may preferentially interfere with limbic circuitry, producing enhanced vulnerability to addiction to nicotine and other stimulant drugs, increased impulsivity, and mood disorders¹⁸³. Overall, the evidence is sufficient to caution children and adolescents, pregnant women, and women of reproductive age against ENDS use, because of the potential for fetal and adolescent nicotine exposure to have long-term adverse consequences for brain development¹⁸⁰.

Nicotine and cancer

The potential carcinogenic effects of nicotine *per se* at levels found in users of nicotine delivery products has been addressed in a number of studies. Overall, taking both human and animal studies into consideration, there appears to be inadequate evidence to conclude that nicotine *per se* does or does not cause or modulate carcinogenesis in humans¹⁸¹, as stated in the recent US Surgeon General's 2014 report on the health consequences of nicotine exposure¹⁸⁴.

Studies, using various cell line models, suggest that nAChRs contribute to the development and progression of types of cancer directly induced by nicotine and its derived carcinogenic nitrosamines^{185,186}.

Deregulation of nAChRs is observed in many cancers, and genome-wide association studies (GWAS) indicate that single nucleotide polymorphisms (SNPs) of nAChRs are associated with risk of lung cancer and of nicotine addiction. For example, SNPs of the gene cluster 15q25, which contains CHRNA3, CHRNA5, CHRNB4, are associated with an increased risk of lung cancer and COPD, but also nicotine dependence¹⁸⁷.

Several cellular and molecular studies on nAChRs indicate that chronic exposure to nicotine or nicotine derived carcinogenic nitrosamines upregulates $\alpha 7$ -nAChR and $\alpha 9$ nAChR and desensitizes the heteromeric $\alpha 4\beta 2$ nAChR, activating oncogenic pathways, promoting tumor angiogenesis and inhibiting drug induced apoptosis in multiple types of cancer¹⁸⁶.

CHRNA3, CHRNA5, CHRNB4 genes have been found to be necessary for the viability of small cell lung carcinoma (SCLC), the most aggressive type of lung cancer. It was shown that SCLC cell viability is promoted by nicot-

tine and was inhibited by an $\alpha 3\beta 4$ -selective antagonist, α -conotoxin AulB. This suggests a mechanism whereby signaling via $\alpha 3/\alpha 5/\beta 4$ -containing nAChRs promotes lung carcinogenesis¹⁸⁸. This is in line with previous findings showing that nicotine promotes tumor growth in various *in vivo* models^{189,190}.

Clinical trials have revealed epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) as the most promising therapeutic agent (e.g., erlotinib, gefitinib) in non SCLC (NSCLC)^{191,192}. Smoking (nicotine) exposure has been shown to have a negative effect on EGFR-TKI therapy in lung cancers¹⁹³. Several studies showed that exposure to nicotine increases EGFR expression in lung cells by activating survival pathways^{194,195}.

Based on the above findings, it was hypothesized that interaction between nicotine and nAChRs may contribute to the process that generates resistance to EGFR-TKI. The EGFR system appears to interact with the nAChR system in NSCLC cell lines; for example, the $\alpha 1$ nAChR subunit mediates resistance to EGFR-TKI therapy, induced by chronic nicotine exposure, through activation of the ERK and Akt (Ser-473) pathways¹⁹⁶.

Long-term smoking is major risk factor for a variety of other cancers, including those of the gastrointestinal (GI) tract. Many endogenous and environmental factors, including nicotine, trigger carcinogenic mechanisms in the GI¹⁹⁷. The cellular and molecular pathways activated by nicotine mimic physiological and environmental carcinogenesis in cancers throughout the GI tract, potentiating cancer growth and/or inducing the formation of cancer¹⁹⁸, via several carcinogenic mechanisms. Chronic nicotine exposure causes an increase in $\alpha 7$ -nAChR and a decrease in $\alpha 4\beta 2$ -nAChR expression. While the $\alpha 7$ -nAChR promotes cancer through increased catecholamine production, the $\alpha 4\beta 2$ -nAChR suppresses the development of cancer via GABA inhibition of β -adrenergic signaling¹⁹⁹. In addition, nicotine induces the synthesis of hormones and cytokines important for the growth, metastasis, and invasion of cancer. This is exemplified by VEGF, which mediates the growth of cancer arising in nearly all GI organs, and the pro-inflammatory cytokine COX-2, most known for its role in the development of gastric cancer²⁰⁰. Nicotine and its derivatives may activate mitogenic pathways such as the MAPKs, either directly, or through signal-transduction by cholinergic signaling²⁰¹.

Dependence

Nicotine is a psychomotor stimulant that can lead to dependence. Numerous studies have determined that

traditional cigarettes and other tobacco products cause nicotine dependence. Since ENDS, also, can deliver various amounts of nicotine, it is very possible that dependence is induced by their use. While many instruments have been designed for estimating nicotine dependence in smokers, only one dependence questionnaire has been specifically developed to evaluate ENDS use.

Nicotine abuse liability and dependence are closely related to rapid nicotine absorption rates and exposure²⁰². The speed of nicotine delivery to the blood may be slower for ENDS than for tobacco cigarettes, but is certainly similar to or faster than that for nicotine medications^{97,203-205}. Because the addictiveness of a nicotine-delivery device is in part determined by the speed of drug delivery to the brain²⁰⁶, the differences across devices suggest that some ENDS may be less addictive than tobacco cigarettes, but as addictive as nicotine medications, or more. Nicotine delivering ant-smoking aids range from being not at all (patch) to not very addictive (gum, lozenge)²⁰⁷. This hypothesis is partially supported by data showing that the abuse liability of ENDS is less than that of tobacco cigarettes, in both inexperienced²⁰⁸ and experienced ENDS users^{209,210}.

Self-reporting from cross-sectional studies and internet and mail surveys has been used to assess dependence levels in users of ENDS, electronic non-nicotine delivery systems (ENNDS), gums and tobacco cigarettes, and in dual ENDS and tobacco cigarettes users. Three instruments are commonly used to assess dependence in tobacco cigarettes users, the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)²¹¹, the Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS)²¹², and the Cigarette Dependence Scale (CDS)²¹³. Modified versions of the above instruments have also been used to measure dependence in non-smokers. Dependence ratings were slightly higher in users of ENDS than of ENNDS. In former smokers, long-term (>3 months) users of ENDS were less dependent than long-term users of nicotine gum. In dual users, dependence on ENDS was generally lower than dependence on tobacco cigarettes.

Long-term ENDS users may be more addicted than short-term users, and the new ENDS models may be more addictive than older models. Nicotine dependence was examined in 111 subjects who had completely substituted traditional smoking with ENDS use for at least 1 month (mean 8 months). The subjects were included in the study irrespective of the type of ENDS used or the nicotine level. According to the answers to the first FTND question, scored from 0-3, the median dependence scores were 2 for both cigarettes (range 2-3) and ENDS (range 1-2).

Using a 100-point visual analogue scale, the dependence scores were 59 (range 49-66) for ENDS users and 83 (range 77-89) for cigarette smoking, demonstrating lower dependence for ENDS²¹⁴.

Dependence on ENDS and on tobacco cigarettes was assessed using the recently developed Penn State (PS) Electronic Cigarette Dependence Index and its 10-item cigarette equivalent, with a score range of 0-20²¹⁵. A total of 3,609 former cigarette smokers who switched to ENDS, were included in the study. The mean scores on the PS Cigarette Dependence Index were significantly higher than the mean scores on the PS Electronic Cigarette Dependence Index (14.5 vs. 8.1, $p < 0.0001$). Those who had used ENDS longer and those who were using more advanced ENDS devices, had higher dependence scores. Those using zero nicotine liquid had significantly lower dependence scores than those using 1-12 mg/ml, who scored significantly lower than those using 13 or greater mg/ml nicotine liquid ($p < 0.003$). In summary, the current ENDS users reported being less dependent on ENDS than they had been on cigarettes before they switched to ENDS. Their dependence appeared to vary by product characteristics, liquid nicotine concentration and length of ENDS use.

HEALTH RISKS OF PASSIVE EXPOSURE TO ENDS AEROSOL

Passive exposure to combustible cigarette smoke, also called secondhand smoke or environmental tobacco smoke, has been extensively researched, and is recognized to be hazardous to health²¹⁶. Passive exposure to ENDS aerosol, also called secondhand aerosol (SHA), has not been well studied because ENDS are relatively new. Unlike traditional cigarettes, ENDS produce no secondary or side-stream emissions; therefore, passive exposure consists only of what the ENDS user exhales. Passive exposure to ENDS is of concern, however, because of its potential adverse health effects for people who are involuntarily exposed.

A review was recently made of 16 studies with varying designs that investigated the potential adverse health effects of passive exposure to ENDS aerosols²¹⁶. The majority of the studies concluded that passive exposure to ENDS aerosol may pose a health risk^{142, 200-210}, although 4 detected no apparent risk to bystanders²¹¹⁻²¹⁵.

It is of note that those studies undertaken by tobacco employees or funded by the National Vapers Club con-

cluded that there is no apparent risk to bystanders from ENDS use.

Examination of the ENDS aerosol in comparison with background levels showed, variously, that ENDS aerosol contains elevated levels of nicotine^{142,225,229,232} PM19^{142,223,225,226,228} glycerine^{225,229} propylene glycol^{225,230}, formaldehyde and acetaldehyde²²⁵, PAHs and metals²³⁰. These studies demonstrate that ENDS aerosol can contain harmful chemicals and thus have an impact on indoor air quality.

When examining the relative impact from passive exposure to ENDS aerosol, and combustible cigarette smoke, it is apparent that ENDS aerosol contains much lower levels of most of the substances measured^{142,223-226,229,232}. The exceptions are nickel and silver, which were found to be higher in ENDS aerosols than in cigarette smoke²²⁸.

Nicotine has been shown to produce adverse health effects from both short-term and long-term exposure²²⁴. A recent review examined the effect of nicotine on the developing human, and concluded that nicotine exposure during vulnerable periods of brain and lung development, such as the fetal period, childhood and adolescence, can have detrimental effects²³³. Epidemiological evidence has demonstrated adverse health effects from short-term and long-term exposure to inhaled particulate matter (PM), even at very low concentrations²³⁴. Adverse health effects detected from exposure to PM 2.5 include an increase in cardiovascular and respiratory diseases, and in mortality from all causes²³⁵.

A WHO-commissioned review concluded that the levels of some metals, such as nickel and chromium, are higher in second hand aerosol (SHA) from ENDS than in second hand smoke (SHS) and certainly higher than in background air. Compared to air background levels, PM 1.0 and PM 2.5 in SHA are respectively 14-40 times, and 6-86 times higher. In addition, nicotine in SHA has been found 10-115 times higher than in background air levels, acetaldehyde 2-8 times higher, and formaldehyde about 20% higher. Apart from heavy metals, most compounds are generally found at lower concentrations than those in SHS²³⁶.

At present, the magnitude of the health risks from the content of ENDS aerosols that are higher than background levels of these compounds and elements is unknown, but as ENDS aerosol has been shown to contain harmful constituents, passive exposure to ENDS aerosol has the potential for adverse health effects. While some authors argue that exposure to SHA is unlikely to be a significant health risk²³⁷, they concede that SHA may be deleterious

to bystanders with respiratory conditions²³⁸. Overall, it is reasonable to assume that the increased concentration of toxicants from SHA over background levels poses an increased risk for the health of all bystanders²³⁹, and the possibility of adverse effects of chronic exposure to SHA, especially of infants and children in residential settings, is of particular concern.

ENDS AS AN AID TO SMOKING CESSATION

The evidence for the effectiveness of ENDS as a method for quitting or reducing tobacco smoking is limited and of low quality. Some studies have found a significant relationship between ENDS use and increased success of smoking cessation, while many others have found no association.

The effectiveness of ENDS when used to aid smoking cessation compared with over-the-counter nicotine replacement therapy (NRT) and with unaided quitting was studied in representative survey. The study included 5,863 adults who had smoked within the previous 12 months and made at least one attempt to quit during that period with either an e-cigarette only (n=464), NRT bought over-the-counter only (n=1,922) or no aid in their most recent quit attempt (n=3,477). Among smokers who attempted to stop without professional support, those who used ENDS were more likely to report continued abstinence than those who used a licensed NRT product bought over-the-counter (adjusted odds ratio, aOR 1.63, 95% CI 1.17–2.27) or no aid to cessation (aOR 1.61, 95% CI 1.19–2.18)²⁴⁰.

A prospective study recorded sustained smoking abstinence at 12 and 24 months from tobacco smoking. At 12 months, it was found that abstinence was more likely among the people who enrolled as ENDS users (n=343) than in those who enrolled as smokers (n=643), (aOR 5.19, 95% CI 3.35–8.02) but that people who both used ENDS and smoked (n=319) were not more likely to quit. Of the 43 smokers who at baseline started to use ENDS, 34 (80%) were abstinent from tobacco smoking²⁴¹.

At 24 months, 61.1% of the ENDS users (n=229), 23.1% of tobacco-only smokers (n=480) and 26.0% of dual users (n=223) achieved tobacco abstinence (p<0.001). The proportion of participants who achieved complete abstinence i.e., who were using neither tobacco cigarettes nor e-cigarettes) did not significantly differ by baseline use group: ENDS users 18.8%, tobacco smokers 17.5% and dual users, 14.3%, (all p>0.05). Multivariate analysis showed that tobacco smoking abstinence was significantly more

likely among ENDS users (adjusted OR 5.56, 95% CI 3.89 to 7.95), $p < 0.001$), while dual use of ENDS and tobacco cigarettes did not encourage quitting tobacco or ENDS²⁴².

In a representative sample of 695 smokers from the US, ENDS users classified as intensive users (used ENDS daily for at least 1 month) were much more likely than nonusers/tryers (used ENDS at most once or twice) to have quit smoking at 1–2 years of follow-up (aOR 6.07, 95%CI 1.11–33.18). Intermittent users (used ENDS regularly, but not daily for >1 month) were not more likely to quit smoking (aOR 0.31, 95% CI 0.04–2.80)²⁴³.

More recent studies have explored explicitly the association between the type of ENDS, and quitting smoking. Among 1,643 smokers surveyed in the UK, 36% reported any use of ENDS at 12-month follow-up. Compared with non-ENDS tryers, only daily users of a G2 or later product were more likely to be abstinent from tobacco at the follow-up (OR 2.69, 95% CI 1.48–4.89). Non-daily use of G2 ENDS and any use of G1 ENDS were associated with either no increase or less likelihood of cessation²⁴⁴.

A scientific review of 4 longitudinal studies and 1 cross-sectional study, with a combined population of 16,626 on ENDS efficacy as a smoking cessation aid, random-effects meta-analysis yielded a pooled OR of 0.61 (95% CI 0.50–0.75), indicating that ENDS use in the real world is associated with significantly lower odds of quitting smoking cigarettes²⁴⁵.

Systematic review of 38 relevant studies showed that the odds of quitting cigarettes were 28% lower in those who used ENDS than in those who did not use ENDS (OR 0.72, 95%CI 0.57–0.91). Association of ENDS use with quitting did not significantly differ between studies of all smokers using ENDS (irrespective of interest in quitting cigarettes) and studies of only smokers interested in cigarette cessation (OR 0.63, 95% CI 0.45–0.86 vs OR 0.86, 95% CI 0.60–1.23; $p = 0.94$). Other study characteristics (design, population, comparison group, control variables, time of exposure assessment, biochemical verification of abstinence, and definition of ENDS use) showed no association with the overall effect size ($p \geq 0.77$ in all cases)²⁴⁶.

In another recent review on ENDS efficacy as an aid to smoking cessation or reduction and/or in reducing withdrawal symptoms and cravings, 62 references were evaluated²⁴⁷. In with the GRADE system, the quality of the evidence in support of ENDS effectiveness in helping smokers quit was assessed as very low to low, and the evidence on smoking reduction was assessed as very low to moderate.

A small amount of evidence suggested that G2 ENDS

may be more effective than G1 devices in helping smokers to quit or smoke less. Most of the studies found that ENDS, especially G2 devices, could alleviate smoking withdrawal symptoms and cravings in the laboratory setting, which could be explained by the increased control over aerosol production and nicotine delivery by the newer generations of ENDS compared to G1 models.²⁴⁸

Recent Cochrane systemic reviews of ENDS for smoking cessation²⁵⁰ identified only two randomized clinical trials (RCT)^{251,252}, with a combined sample size of 662, that compared G1 ENDS delivering nicotine, with placebo (non-nicotine) ENDS and nicotine patches. Participants using an ENDS with nicotine were more likely to have abstained from smoking for at least 6 months than those using placebo ENDS (placebo 4% v ENDS 9%, RR 2.29, 95% CI 1.05 to 4.96, GRADE: low). The one study that compared ENDS with nicotine patch ($n = 584$) found no significant difference in 6-month abstinence rate, but the CI does not rule out a clinically important difference (RR 1.26, 95% CI 0.68 to 2.34, GRADE: very low).

The overall quit rates in the study comparing ENDS with NRT were much lower than would be expected for a clinical trial (>90% of participants failed to quit at 6 months)²⁵⁰. This could be explained by a range of factors including the limited behavioral support received by the participants. A combination of behavioral support and medication to stop smoking generates better chances of quitting than minimal support, with some evidence of a dose–response effect for treatment intensity²⁵². It has been found that using NRT over the counter with no support was no more effective than trying quitting without a pharmaceutical aid²⁵³.

Overall, the evidence for the effectiveness of ENDS as a method for quitting tobacco smoking is limited, with very few relevant well-designed studies, and does not allow conclusions to be reached.

ABILITY OF ENDS TO INITIATE YOUNG PEOPLE IN NICOTINE USE AND SMOKING

There is great concern about avoiding nicotine initiation in non-smokers and particularly in youth and young adults. This is referred to as the gateway effect, which is related to two circumstances, firstly, the possibility that children, adolescents and young people, who are non-smokers, will initiate nicotine use with ENDS at a rate greater than that to be expected in the absence of ENDS, and secondly, the possibility that once addicted

to nicotine through ENDS, these individuals will switch to cigarette smoking. The data from the last half decade highlights the fact that simultaneous use of conventional cigarettes is the most common behavior among young ENDS users, but at the same time, studies have shown that about 10%–30% of ENDS users may have never smoked a conventional cigarette²⁵⁴.

WHO commissioned a review of the data on the prevalence and trends of ENDS use among people of 20 years of age or less. This review identified 27 studies that used probability sampling, from very few countries, of which 6, with a total of 91,051 participants, were included. The trend data show two groups of countries. In one, the prevalence of ENDS use is low and is not increasing significantly; in the other, which includes the largest market in the world (the USA), the prevalence is increasing rapidly. There is considerable debate about whether in these countries the increase in ENDS use among young non-smokers is a precursor to smoking²³⁶.

In two nationally representative studies in the USA, the potential risk of nicotine naïve adolescents and young adults aged 18–29 years old who experiment with ENDS to transit to combustible tobacco was examined. The data suggest that among middle and high school students, having ever used ENDS was correlated with intention to smoke combustible tobacco cigarettes (adjusted OR 1.70, 95% CI 1.24–2.32) and ever use ENDS was associated with being open to cigarette smoking (adjusted OR = 2.4, 95% CI 1.7–3.3)^{255,257}.

In addition, a longitudinal cohort study evaluated 694 participants aged 16 to 26 years who were never cigarette smokers and who were attitudinally non-susceptible to smoking cigarettes. At 1-year follow up, the primary fully adjusted model revealed that baseline ENDS use was independently associated with progression to smoking (aOR, 8.3, 95% CI, 1.2–58.6). It is of note that estimates were based on only 16 never ENDS users at initial evaluation²⁵⁸.

Four studies have been published on the longitudinal association between ENDS use and subsequent cigarette use among adolescents. The first study was on 2,630 minor students with a mean age of 14.1 years and no history of combustible tobacco product use at initial evaluation. At 12 months, those who reported ever use of ENDS had 1.75 times the odds (95% CI: 1.10–2.77) as never users of reporting subsequent use of cigarettes and 2.73 times the odds (95% CI: 2.00–3.73) of reporting use of any combustible tobacco product, after adjustment for several potentially confounding characteristics at study entry²⁵⁹.

The second study, which was also among adolescents

(n=1,136, mean age 14.7 years), found similar results: ENDS users had 2.87 times the odds (95% CI 2.03–4.05) of initiating combustible cigarette use between baseline and follow-up 1 year later as never users, after adjustment for age, gender, ethnicity, parental education, parental support, and rebelliousness²⁶⁰.

In the third study, the risk of smoking initiation associated with ENDS use in the transition to adulthood was prospectively evaluated in 298 young students (mean age 17.4 years). During the 16-month (average) follow-up, >40% of ENDS users at baseline initiated cigarette use, 6.17 times the odds (95% CI 3.30–11.6) of initiating cigarettes as never ENDS users. The association remained statistically significant after adjustment for use of other combustible tobacco products at study entry and for social environmental factors. The association was stronger in adolescents with no intention of smoking at initial evaluation²⁶¹.

The fourth study, with a sample of 4,100 high school students in Los Angeles, found that ENDS use was prospectively associated with an increased risk of combustible tobacco use initiation during early adolescence. The association was consistent across unadjusted (OR 4.27, 95% CI 3.19 - 5.71) and adjusted models (OR 2.73, 95% CI 2.00 - 3.73), multiple tobacco product outcomes, and various sensitivity analyses. Supplementary analysis showed that adolescents who ever (vs. never) smoked at baseline were more likely to initiate ENDS use during the follow-up period. These results raise the possibility that the association between ENDS use and combustible tobacco use initiation may be bi-directional²⁶².

Studies examining the relationship between ENDS use and openness to smoke, defined as the lack of a firm intention not to smoke, are extremely rare. In such a study on a representative sample of young adults in the US (n=4,310) who had never established cigarette smoking behavior, 7.9% had tried ENDS. Ever tried ENDS was positively associated with openness to smoking, compared with never tried ENDS, after adjusting for several factors, i.e., sex, age group, race/ethnicity, educational attainment and experimentation with conventional cigarettes, (adjusted odds ratio, aOR = 2.4)²⁶⁰.

Taken together all the findings from prospective studies on adolescent and young adult populations, suggest that ENDS use is a clear and consistent indicator of the likelihood of subsequent initiation of cigarette and other combustible tobacco product use, at ages spanning from early adolescence through emerging adulthood. It is not clear, however, whether the association of ENDS use with

smoking is because ENDS use leads to smoking, or because young ENDS users and smokers share similar social and behavioral characteristics that render them susceptible to the use of nicotine²³⁶.

Future longitudinal research is needed to elucidate tobacco use behavior over time and to provide additional insight on the relationship between ENDS use and conventional cigarette use among young adult populations.

EPILOGUE

The prevalence of ENDS use has increased rapidly in the past few years. ENDS are being promoted as safer than conventional cigarettes, and as effective aids to quitting, and to reducing the adverse health effects related to smoking. Scientific research to date is inconclusive, as the possible short- and long-term risks and benefits of ENDS have not yet been thoroughly investigated.

The precautionary principal (PP) originated as a link between “uncertain scientific information and a political responsibility... [in order] to prevent damage to human health”²⁵⁸. The PP encourages planning, precaution, and prevention. In addition, it calls for common sense when science is uncertain or absent (i.e., if a product appears to be negatively affecting the environment or individuals, use should be diminished or cease while the alternatives are explored). In an effort to prevent another nicotine crisis, PP may be utilized in order to increase protection of the population and to minimize the risk from ENDS use²⁶³.

REFERENCES

- Abrams DB. Promise and peril of e-cigarettes: can disruptive technology make cigarettes obsolete? *JAMA* 2014;311:135–6.
- Maziak W. Harm reduction at the crossroads: the case of ecigarettes. *Am J Prev Med* 2014;47:505–7.
- Bareham D, Ahmadi K, Elie M, Jones AW. E-cigarettes: controversies within the controversy. *Lancet Respir Med*, Published online October 12, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30312-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30312-5)
- Agaku IT, King BA, Husten CG, et al; Centers for Disease Control and Prevention (2014) Tobacco product use among adults—United States, 2012–2013. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:542–7.
- McMillen RC, Gottlieb MA, Shaefer RM, Winickoff JP, Klein JD. Trends in electronic cigarette use among U.S. adults: use is increasing in both smokers and nonsmokers. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1195–202.
- Electronic cigarette use among adults: United States, 2014. NCHS Data Brief No. 217, October 2015.
- Attitudes of Europeans towards tobacco. Eurobarometer 385 (77.1), European Commission, 2012. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. Eurobarometer 429 (82.4). European Commission 2015.
- Filippidis FT, Lavery AA, Gerovasili V, Vardavas CI. Two-year trends and predictors of e-cigarette use in 27 European Union member states. *Tob Control* 2016; 0:1–7. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052771.
- Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addiction*. 2016 Jun 24. doi: 10.1111/add.13506.
- Breland A, Soule E, Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? *Ann NY Acad Sci* 2016; 1–26.
- Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among U.S. adolescents: a cross-sectional study. *JAMA Pediatr* 2014;168:610–7.
- Singh T, Arrazola RA, Corey CG, et al. Tobacco use among middle and high school students — United States, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:361–7.
- Jeon C, Jung KJ, Kimm H, et al. E-cigarettes, conventional cigarettes, and dual use in Korean adolescents and university students: Prevalence and risk factors. *Drug Alcohol Depend* 2016;168:99–103. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.08.636.
- Breland A, Soule E, Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? *Ann NY Acad Sci* 2016;1–26.
- Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, et al. Electronic nicotine delivery systems: International tobacco control four-country survey. *American Journal of Preventive Medicine*, 2013;44:207–15.
- Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. 'Vaping' profiles and preferences: An online survey of electronic cigarette users. *Addiction* 2013;108:1115–25.
- Dockrell M, Morison R, Bauld L, McNeill A. E-cigarettes: Prevalence and attitudes in Great Britain. *Nicotine and Tobacco Research*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/knt010>.
- Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: Users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011;106:2017–28.
- Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: An Internet survey. *Drug and Alcohol Review* 2013;32:133–40.
- Richardson A, Pearson J, Xiao H, Stalgaitis C, Vallone D. Prevalence, harm perceptions, and reasons for using noncombustible tobacco products among current and former smokers. *American Journal of Public Health* 2014;104:1437–44.
- Zhu SH, Gamst A, Lee M, Cummins S, Yin L, Zore L. The use and perception of electronic cigarettes and snus among the U.S. population. *PLOS ONE* (2013). 8(10), e79332).
- Pepper JK, Ribisl, Emery SL, Brewer NT. Reasons for Starting and Stopping Electronic Cigarette Use. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:10345–61; doi:10.3390/ijerph111010345
- Hummel K, Hoving C, Nagelhout GE, et al. Prevalence and reasons for use of electronic cigarettes among smokers: findings from the International Tobacco Control (ITC) Netherlands survey. *Int J Drug Policy* 2015;26:601–8.

24. Soule EK, Rosas SR, Nasim A. Reasons for electronic cigarette use beyond cigarette smoking cessation: a concept mapping approach. *Addict Behav* 2016;56:41–50.
25. Soule EK, Lopez AA, Guy MC, Cobb CO. Reasons for using flavored liquids among electronic cigarette users: A concept mapping study. *Drug Alcohol Depend* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.007>
26. Piñeiro B, Correa JB, Simmons VN, et al. Meltzer LR, Brandona TH. Gender differences in use and expectancies of e-cigarettes: Online survey results. *Addictive Behaviors* 2016;52:91–7.
27. Kong G, Morean ME, Cavallo DA, Camenga DR, Krishnan-Sarin S. Reasons for electronic cigarette experimentation and discontinuation among adolescents and young adults. *Nicotine Tob Res* 2015;17:847–54.
28. Saddleson ML, Kozlowski LT, Giovino GA, et al. Enjoyment and other reasons for electronic cigarette use: results from college students in New York. *Addict Behav* 2016;54:33–9.
29. Ambrose BK, Day HR, Rostron B, et al. Flavored tobacco product use among us youth aged 12–17 years, 2013–2014. *JAMA* 2015;314:1871–3.
30. Margolis KA, Nguyen AB, Slavitt WI, King BA. E-cigarette curiosity among U.S. middle and high school students: Findings from the 2014 national youth tobacco survey. *Preventive Medicine* (2016), doi: 10.1016/j.ypmed.2016.05.001
31. Patrick ME, Miech RA, Carlier C, O'Malley PM, Johnston LD, Schulenberg JE. Self-reported reasons for vaping among 8th, 10th, and 12th graders in the US: Nationally-representative results *Drug and Alcohol Dependence* 2016;165:275–8.
32. Zhu S, Sun J, Bonnevie E, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tobacco Control* 2014;23(suppl 3):iii3–iii9.
33. Czoli C, Goniewicz M, Islam T, Kotnowski K, Hammond D. Consumer preferences for electronic cigarettes: results from a discrete choice experiment. *Tobacco Control* 2015;25(e1):e30–e36.
34. Ford A, MacKintosh A, Bauld L, Moodie C, Hastings G. Adolescents' responses to the promotion and flavouring of e-cigarettes. *International Journal of Public Health* 2015;61:215–24.
35. Vasiljevic M, Petrescu D, Marteau T. Impact of advertisements promoting candy-like flavoured e-cigarettes on appeal of tobacco smoking among children: an experimental study. *Tobacco Control* 2016; <http://tobaccocontrol-2015-052593>.
36. Lovato C, Watts A, Stead L. Impact of tobacco advertising and promotion on increasing adolescent smoking behaviours. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10)
37. Portnoy D, Wu C, Tworek C, Chen J, Borek N. Youth curiosity about cigarettes, smokeless tobacco, and cigars Prevalence and associations with advertising. *Am J Prev Med* 2014;47:576–586.
38. Ganz O, Cantrell J, Moon-Howard J, Aidal A, Kirchner T, Vallone D. Electronic cigarette advertising at the point-of-sale: a gap in tobacco control research. *Tobacco Control* 2014;24(e1):e110–e112.
39. Huang J, Kornfield R, Szczypka G, Emery S. A cross-sectional examination of marketing of electronic cigarettes on Twitter. *Tobacco Control* 2014;23(suppl 3):iii26–iii30.
40. Luo C, Zheng X, Zeng DD, Leischow S. Portrayal of electronic cigarettes on YouTube. *Public Health* 2014;14:1028.
41. Cobb N, Brookover J, Cobb C. Forensic analysis of online marketing for electronic nicotine delivery systems. *Tobacco Control* 2015;24:128–31.
42. Cantrell J, Emelle B, Ganz O, Hair E, Vallone D. Rapid increase in e-cigarette advertising spending as Altria's MarkTen enters the marketplace. *Tobacco Control* 2015;25(e1):e16–e18.
43. Kornfield R, Huang J, Vera L, Emery S. Rapidly increasing promotional expenditures for e-cigarettes. *Tobacco Control* 2014; 24:110–11.
44. Kim AE, Arnold KY, Makarenko O. E-cigarette advertising expenditures in the U.S. 2011–2012. *Am J Prev Med* 2014;46:409–12.
45. Sebastian M. E-cig marketing budgets growing by over 100% year over year. *Ad Age*.2014. <http://adage.com/article/media/ecig-companies-spent-60-million-adsyear/292641/>. Accessed 7/14/2015.
46. Duke J, Lee Y, Kim A, Watson K. Exposure to electronic cigarette television advertisements among youth and young adults. *Pediatrics* 2014;134:e29–e3628.
47. E-Cigs. Stanford research into the impact of tobacco industry. http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/ecigs.php
48. Grana R, Ling P. "Smoking Revolution". *American Journal of Preventive Medicine* 2014;46:395–403.
49. Richardson A, Ganz O, Vallone D. Tobacco on the web: surveillance and characterization of online tobacco and e-cigarette advertising. *Tobacco Control* 2014;24:341–7.
50. Singh T, Marynak K, Arrazola R, Cox S, Rolle I, King B. Vital Signs: Exposure to Electronic Cigarette Advertising Among Middle School and High School Students — United States, 2014. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016;64:1403–8.
51. Ramamurthi D, Fadadu R, Jackler R. Electronic cigarette marketers manipulate antitobacco advertisements to promote vaping. *Tob Control* 2016;25:720–722. E-Cigs. Stanford research into the impact of tobacco industry. http://tobacco.stanford.edu/tobacco_main/ecigs.php
52. Trumbo C, Kim S. The effect of electronic cigarette advertising on intended use among college students. *Addict Behav* 2015;46:77–81.
53. Mantey DS, Cooper MR, Clendennen SL, Pasch KE, Perry CL. E-cigarette marketing exposure is associated with e-cigarette use among US youth. *Journal of Adolescent Health* 2016; 58: 686e690
54. FDA's New Regulations for E-Cigarettes, Cigars, and All Other Tobacco Products. *Consumer Health Information* www.fda.gov/consume
55. European Parliament and European Council of the European Union. Directive of the European Parliament and of the Council on the Approximation of the Laws, Regulations, and Administrative Provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco and related products. *Pe-Cons No/Yy - 2012/0366 (Cod)*. February 26, 2014. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A7-2013-0276&format=XML&language=EN>. Accessed March 25, 2014.
56. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972–86.

57. FCTC. Conference of the parties to the WHO framework convention on tobacco control. FCTC/COP/6/10, 21 July 2014.
58. Breland A, Soule E, Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? *Ann NY Acad Sci* 2016; 1–26.
59. The truth about: electronic nicotine delivery systems. December 2015. truthinitiative.org
60. Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, et al. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liquid Chromatogr Related Technol* 2011;34:1442–58.
61. Kubica P, Wasik AK, Wasik A, Namiesnik J. “Dilute & Shoot” approach for rapid determination of trace amounts of nicotine in zero-level e-liquids by reversed phase liquid chromatography and hydrophilic interactions liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry electrospray ionization. *J Chromatogr* 2013;1289:13–8.
62. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr* 2013;1291:48–55.
63. Laugesen M, Thornley S, McRobbie H, Bullen C. The results of independent chemical and microbiological analysis. Christchurch, New Zealand: Health New Zealand; 2008. How safe is an e-cigarette?
64. Lisko JG, Tran H, Stanfill SB, Blount BC, Watson CH. Chemical composition and evaluation of nicotine, tobacco alkaloids, pH, and selected flavors in e-cigarette cartridges and refill solutions. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1270–8.
65. Varlet V, Farsalinos K, Augsburger M, Thomas A, Etter JF. Toxicity assessment of refill liquids for electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:4796–815.
66. Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. *Addiction* 2014;109:500–7. doi: 10.1111/add.12410. Epub 2013 Dec 18.
67. Pagano T, DiFrancesco AG, Smith SB, et al. Determination of Nicotine Content and Delivery in Disposable Electronic Cigarettes Available in the United States by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Nicotine Tob Res* 2016;18:700–7. doi:10.1093/ntr/ntv120. Epub 2015 Jun 4.
68. Abramovitz A, McQueen A, Martinez RE, Williams BJ, Sumner W. Electronic cigarettes: The nicotine hypothesis. *Med Hypotheses* 2015;85:305–10. doi:10.1016/j.mehy.2015.06.002. Epub 2015 Jun 9.
69. Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine Tob Res* 2013;15:501–8.
70. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014;16:1319–26.
71. Etter JF, Bullen C, Flouris AD, Laugesen M, Eissenberg T. Electronic nicotine delivery systems: a research agenda. *Tob Control* 2011;20:243–8.
72. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015;10:e0116732.
73. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, et al. Effects of user puff topography, device voltage, and liquid nicotine concentration on electronic cigarette nicotine yield: measurements and model predictions. *Nicotine Tob Res* 2015;17:150–7.
74. Hajek P, Goniewicz ML, Phillips A, Myers Smith K, West O, McRobbie H. Nicotine intake from electronic cigarettes on initial use and after 4 weeks of regular use. *Nicotine Tob Res* 2015;17:175–9. doi: 10.1093/ntr/ntu153. Epub 2014 Aug 13.
75. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013;15:158–66.
76. Westenberg BJ. Evaluation of e-cigarettes FDA. 2009. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/Scienceresearch/UCM173250.pdf> (accessed 12 Sept 2013).
77. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, et al. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2013;24:850–7.
78. Pellegrino RM, Tinghino B, Mangiaracina G, et al. Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Ann Ig* 2012;24:279–88.
79. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, et al. Evaluation of electronic cigarette use (vaping) topography and estimation of liquid consumption: implications for research protocol standards definition and for public health authorities’ regulation. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:2500–14.
80. Yan XY, D’Ruiz CDD. Effects of using electronic cigarettes on nicotine delivery and cardiovascular function in comparison with regular cigarettes. *Reg Tox and Pharm* 2015;71:24–34.
81. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep* 2014;4:4133.
82. Vansickel AR, Eissenberg T. Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013;15:267–70.
83. Ramôa AP, Hiler MM, Spindle TR, et al. Electronic cigarette nicotine delivery can exceed that of combustible cigarettes: a preliminary report. *Tob Control* doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052447
84. Wagener TL, Floyd EL, Stepanov I, et al. Have combustible cigarettes met their match? The nicotine delivery profiles and harmful constituent exposures of second-generation and third-generation electronic cigarette users. *Tob Control*. 2016 Oct 11. pii: tobaccocontrol-2016-053041. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053041. [Epub ahead of print]
85. Balhas Z, Talih S, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, Shihadeh A. Effects of user puff topography and device characteristics on electronic cigarette nicotine yield. Presented at the 20th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT), February 5–8, 2014, Seattle, WA. 2014; POS4-57.
86. Paschke T, Scherer G, Heller WD. Effects of ingredients on cigarette smoke composition and biological activity: A literature

- overview. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research* 2002;20:107–247.
87. Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2012;24:850–7.
 88. Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005;41:185–227.
 89. Hua M, Yip H, Talbot P. Mining data on usage of electronic nicotine delivery systems (ENDS) from YouTube videos. *Tob Control* 2013;22:103–6.
 90. Spindle TR, Breland AB, Karaoghlanian NV, Shihadeh AL, Eisenberg T. Preliminary results of an examination of electronic cigarette user puff topography: the effect of a mouthpiecebased topography measurement device on plasma nicotine and subjective effects. *Nicotine Tob Res* 2015;17:142–9.
 91. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 2010;19:98–103.
 92. Eisenberg T. Electronic nicotine delivery devices: Ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control* 2010;19:87–8.
 93. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, et al. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic “cigarettes”: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1945–53.
 94. Vansickel AR, Weaver MF, Eisenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. *Addiction* 2012;107:1493–500.
 95. Etter JF, Bullen C. Saliva cotinine levels in users of electronic cigarettes. *Eur Respir J* 2011;38:1219.
 96. Vansickel AR, Eisenberg T. Electronic cigarettes: Effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res* 2013;15:267–70.
 97. Dawkins L, Corcoran O. Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:401–7.
 98. Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:169–80.
 99. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* 2014;23:133–9.
 100. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. Are metals emitted from electronic cigarettes a reason for health concern? A risk assessment analysis of currently available literature. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:5215–32.
 101. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, Talbot P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013;8:e57987.
 102. Lerner CA, Sundar IK, Watson RM, et al. Environmental health hazards of e-cigarettes and their components: oxidants and copper in e-cigarette aerosols. *Environ Pollut* 2015;198:100–7.
 103. Visser W, Geraets L, Klerx W, et al. The health risks of using e-cigarettes. [Internet]. Bilthoven The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment; 2015. Available from: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0144.pdf>.
 104. Counts ME, Morton MJ, Laffoon SW, Cox RH, Lipowicz PJ. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005;41:185–227.
 105. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* 2014;16:1319–26.
 106. Integrated Risk Information System (IRIS) [Internet]. Research Triangle Park (NC): U.S. Environmental Protection Agency; [Last Revision Date 20081028; cited 2015 Apr]. Summary on Chromium (VI) (18540-29-9); substance 0144. <http://www.epa.gov/iris/subst/0144.htm>.
 107. Geiser M, Kreyling WG. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Part Fibre Toxicol* 2010;20;7(2). doi: 10.1186/1743-8977-7-2.
 108. International Commission on Radiologic Protection (ICRP). Human respiratory model for radiological protection. *Ann ICRP* 1994;24:1–300.
 109. Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut* 2014;184:523–9.
 110. Ingebrethsen BJ, Cole SK, Alderman SL. Electronic cigarette aerosol particle size distribution measurements. *Inhal Toxicol* 2012;24:976–84.
 111. Zhang Y, Sumner W, Chen DR. In vitro particle size distributions in electronic and conventional cigarette aerosols suggest comparable deposition patterns. *Nicotine Tob Res* 2013;15:501–8.
 112. Mikheev VB, Brinkman MC, Granville CA, Gordon SM, Clark PI. Real-time measurement of electronic cigarette aerosol size distribution and metals content analysis. *Nicotine & Tobacco Research Advance* Access published May 4, 2016.
 113. McNeill A, Brose L, Calder R, Hitchman S, Hajek P, McRobbie H. E-cigarettes: an evidence update A report commissioned by Public Health England. 2015. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf.
 114. Hiemstra PS, Bals R. Basic science of electronic cigarettes: assessment in cell culture and in vivo models. *Respiratory Research* 2016;17:127, pp 1–5.
 115. Neilson L, Mankus C, Thorne D, Jackson G, DeBay J, Meredith C. Development of an in vitro cytotoxicity model for aerosol exposure using 3D reconstructed human airway tissue; application for assessment of e-cigarette aerosol. *Toxicol In Vitro* 2015;29:1952–62.
 116. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Aufderheide M. Cytotoxic Evaluation of e-Liquid Aerosol using Different Lung-Derived

- Cell Models. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:12466–74.
117. Cervellati F, Muresan XM, Sticozzi C, et al. Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. *Toxicol In Vitro* 2014;28:999–1005.
 118. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, Todeschi S, Esposito M, Farsalinos KE. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol* 2013;25:354–61.
 119. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One* 2015; 6,10:e0116732.
 120. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Aufderheide M. Cytotoxic Evaluation of e-Liquid Aerosol using Different Lung-Derived Cell Models. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:12466–74.
 121. Scheffler S, Dieken H, Krischenowski O, Forster C, Branscheid D, Aufderheide M. Evaluation of E-cigarette liquid vapor and mainstream cigarette smoke after direct exposure of primary human bronchial epithelial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:3915–25.
 122. Shivalingappa PC, Hole R, Westphal CV, Vij N. Airway Exposure to E-Cigarette Vapors Impairs Autophagy and Induces Aggresome Formation. *Antioxid Redox Signal* 2015;24:186–204.
 123. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax* 2016; 24. pii: thoraxjnl-2015-208039. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208039.
 124. Rattray NJW, Dewhurst JA, Trivedi DK, et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respiratory Research* 2016;17:56.
 125. Salturk Z, Çakır Ç, Sünnetçi G, et al. Effects of Electronic Nicotine Delivery System on Larynx: Experimental Study. *J Voice* 2015;29:560–3.
 126. McGrath-Morrow SA, Hayashi M, Aherrera A, et al. The effects of electronic cigarette emissions on systemic cotinine levels, weight and postnatal lung growth in neonatal mice. *PLoS One* 2015;10:e0118344.
 127. Lim HB, Kim SH. Inhalation of e-Cigarette Cartridge Solution Aggravates Allergen-induced Airway Inflammation and Hyperresponsiveness in Mice. *Toxicol Res* 2014;30:13–8.
 128. Garcia-Arcos I, Geraghty P, Baumlin N, et al. Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax* 2016; 0:1–11.
 129. Chorti M, Poulianiti K, Jamurtas A, et al. Effects of active and passive electronic and tobacco cigarette smoking on lung function. *Toxicol Lett* 2012; 211S, 43 (Abstracts/RefType:Abstract).
 130. Marini S, Buonanno G, Stabile L, Ficco G. Short-term effects of electronic and tobacco cigarettes on exhaled nitric oxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;278:9–15.
 131. Palamidis A, Gennimata SA, Kaltsakas G, et al. Acute effect of an e-cigarette with and without nicotine on lung function. Tobacco Induced Diseases Conference: 11th Annual Conference of the International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases, ISPTID 2013 Athens Greece Conference Start: 20131209 Conference End: 20131211 Conference Publication: (var pagings), p. 12.
 132. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012;141:1400–6.
 133. Schober W, Szendrei K, Matzen W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 217:628–37.
 134. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013;25:91–101.
 135. Gennimata SA, Palamidis A, Kaltsakas G, et al. Acute effect of e-cigarette on pulmonary function in healthy subjects and smokers. European Respiratory Society 2014. Thematic Poster Session: Tobacco Dependence and Respiratory Disease (Ref Type: Abstract).
 136. Polosa R, Morjaria J, Caponnetto P, et al. Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: evidence for harm reversal. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:4965–77.
 137. Cibella F, Campagna D, Caponnetto P, et al. Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1929–37.
 138. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voutris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (e-cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014;14:78. DOI: 10.1186/1471-2261-14-78.
 139. Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E, et al. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:5146–62.
 140. Palpant NJ, Hofsteen P, Pabon L, Reinecke H, Murry CE. Cardiac development in zebrafish and human embryonic stem cells is inhibited by exposure to tobacco cigarettes and e-cigarettes. *PLOS ONE* 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0126259.
 141. Battista, L, Di IM, Tancredi M, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. Circulation Conference: American Heart Association 2013 Scientific Sessions and Resuscitation Science Symposium Dallas, TX, 2013;128(22 suppl. 1):26.
 142. Czogala J, Goniewicz ML, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers MJ, Sobczak A. Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2014;16:655–62.
 143. Tsikrika S, Vakali S, Gennimata SA, et al. Short term use of an e-cig: influence on clinical symptoms, vital signs and eCO levels. Tobacco Induced Diseases Conference: 11th Annual Conference of the International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases, ISPTID 2013 Athens Greece Conference Start: 20131209 Conference End: 20131211 Conference Publication: (var pagings), 2014 p. 12.
 144. Vakali S, Tsikrika S, Gennimata SA, et al. E-cigarette acute effect on symptoms and airway inflammation: comparison of nicotine

- with a non-nicotine cigarette. Tobacco Induced Diseases Conference: 11th Annual Conference of the International Society for the Prevention of Tobacco Induced Diseases, ISPTID 2013 Athens Greece. Conference Start: 20131209 Conference End: 20131211 Conference Publication: (var pagings), 2014; p. 12.
145. Vansickel AR, Weaver MF, Eissenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. *Addiction* 2012;107:1493–500.
 146. Farsalinos K, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, et al. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (e-cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *Eur Heart J* 2012;33(Abtract Supplement):
 147. Eissenberg T. Electronic nicotine delivery devices: ineffective nicotine delivery and craving suppression after acute administration. *Tob Control* 2010;19:87–8.
 148. Van Staden SR, Groenewald M, Engelbrecht R, Becker PJ, Hazelhurst LT. Carboxyhaemoglobin levels, health and lifestyle perceptions in smokers converting from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *S Afr Med J* 2013;103:865–8.
 149. Vansickel AR, Cobb CO, Weaver MF, Eissenberg TE. A clinical laboratory model for evaluating the acute effects of electronic “cigarettes”: nicotine delivery profile and cardiovascular and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1945–53.
 150. Schweitzer KS, Chen SX, Law S, et al. Endothelial disruptive proinflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309:L175–87.
 151. Sussan TE, Gajghate S, Thimmulappa RK, et al. Exposure to electronic cigarettes impairs pulmonary anti-bacterial and antiviral defenses in a mouse model. *PLoS One* 10: e0116861, 2015.
 152. Hwang JH, Lyes M, Sladewski K, et al. Electronic cigarette inhalation alters innate immunity and airway cytokines while increasing the virulence of colonizing bacteria. *J Mol Med (Berl)* 2016;94:667–79.
 153. Martin EM, Clapp PW, Rebuli ME, et al. E-cigarette use results in suppression of immune and inflammatory-response genes in nasal epithelial cells similar to cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016;311:L135–44.
 154. Hua M, Talbot P. Potential health effects of electronic cigarettes: A systematic review of case reports. *Preventive Medicine Reports* 2016, 4:169-78.
 155. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Chest* 2012;141:1110–3.
 156. Modi S, Sangani R, Alhajhusain A. Acute lipoid pneumonia secondary to e-cigarettes use: an unlikely replacement for cigarettes. *Chest* 2015;148:382A.
 157. Hureaux J, Drouet M, Urban T. A case report of subacute bronchial toxicity induced by an electronic cigarette. *Thorax* 2014;69:596–7.
 158. Thota D, Latham E. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. *J Emerg Med* 2014;47:15–7.
 159. Moore K, Young H, Ryan M. Bilateral pneumonia and pleural effusions subsequent to electronic cigarette use. *Open J Emerg Med* 2015;(3):18–22.
 160. Atkins G, Drescher F. Acute Inhalational Lung Injury Related to the Use of Electronic Nicotine Delivery System (ENDS). *Chest* 2015; 148 (4_MeetingAbstracts), 83A.
 161. Camus M, Gallois G, Marteau P. Ulcerative colitis and electronic cigarette: what’s the matter? *Am J Gastroenterol* 2014;109:608–9.
 162. Lee S, Taleban, Targan S, Melmed G. E-cigarettes as salvage therapy for medically refractory ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases. Conference: Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn’s and Colitis Foundation’s National Clinical and Research Conference Hollywood, FL United States, 2013. Conference Start: 20131212 Conference End: 20131214.*
 163. Gillen S, Saltzman D, 2014. Antenatal exposure to e-cigarette vapor as a possible etiology to total colonic necrotizing enterocolitis: a case report. *J Pediatr Surg Case Rep* 2014;2:536–7.
 164. Monroy AE, Hommel E, Smith ST, Raji M. Paroxysmal atrial fibrillation following electronic cigarette use in an elderly woman. *Clin Geriatr* 2012;20:28–32.
 165. Kivrak T, Sunbul M, Durmus E, Dervisova R, Sari I, Yesildag O. Acute myocardial infarction due to liquid nicotine in a young man. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2014;8:32–4.
 166. Vannier S, Ronziere T, Ferre JC, Lassalle V, Verin M. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome triggered by an electronic cigarette: case report. *Eur J Neurol* 2015;22:64–5.
 167. Jablow LM, Sexton RJ. Spontaneous electronic cigarette explosion: a case report. *Amer J Med Case Rep* 2015;3:93–4.
 168. Rogér JM, Abayon M, Elad S, Kolokythas A. Oral trauma and tooth avulsion following explosion of e-cigarette. *J Oral Maxillofac Surg.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2015.12.017>.
 169. Farsalinos KE, Romagna G. Chronic idiopathic neutrophilia in a smoker, relieved after smoking cessation with the use of electronic cigarette: a case report. *Clin Med Insights Case Rep* 2013;6:15–21.
 170. Polosa R, Morjaria JB, Caponnetto P, et al. *Discov Med* 2016;21:99-108.
 171. Donnelly L, PA. E-cigarettes linked to more than 100 fires. *The Telegraph* 3 November 2014. <http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/11203884/E-cigarettes-linked-to-more-than-100-fires.html> (accessed 13 Nov 2014).
 172. Chesterfield: E-cigarette linked to fatal care home blaze. *Derbyshire Times* 7 July 2013; Updated 7 November 2013. <http://www.derbyshiretimes.co.uk/news/grassroots/chesterfield-e-cigarette-linked-to-fatal-care-home-blaze-1-6225619> (accessed 5 Aug 2014).
 173. Man killed as e-cigarette explodes, Merseyside fire service says. *BBC News* 8 August 2014. <http://www.bbc.com/news/uk-england-merseyside-28701515> (accessed 11 Aug 2014).
 174. Chatham-Stephens K, Law R, Taylor E, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 4, 63:292-3.
 175. Vakkalanka JP, Hardison LS Jr, Holstege CP. Epidemiological trends in electronic cigarette exposures reported to U.S. Poison Centers. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:542-8.
 176. Gill N, Sangha G, Poonai N, Lim RE. Cigarette liquid nicotine ingestion in a child: Case report and discussion. *CJEM*

- 2015;17:699-703.
177. England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT, McAfee TA. Nicotine and the developing human: a neglected element in the electronic cigarette debate. *Am J Prev Med* 2015;49:286-93.
 178. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* 2009;122:125-39.
 179. Kutlu M, Gould T. Nicotine modulation of fear memories and anxiety: Implications for learning and anxiety disorders. *Biochemical Pharmacology* 2015;97:498-511.
 180. Yuan M, Cross S, Loughlin S, Leslie F. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol* 2015;593:3397-412.
 181. The health consequences of smoking — 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
 182. Hall F, Der-Avakian A, Gould T, Markou A, Shoaib M, Young J. Negative affective states and cognitive impairments in nicotine dependence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015;58:168-85.
 183. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* 2009;122:125-39.
 184. Haussmann H-J and Fariss MW. Comprehensive review of epidemiological and animal studies on the potential carcinogenic effects of nicotine per se. *Critical Reviews in Toxicology* 2016; 46:701-34.
 185. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking – 50 years of progress. A report of the Surgeon General 2014.
 186. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008;452:633-7. doi:10.1038/nature06885.
 187. Zhao Y. The oncogenic functions of nicotinic acetylcholine receptors. *J Oncol* 2016;2016:9650481. doi: 10.1155/2016/9650481. Epub 2016 Feb 14.
 188. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide associations can of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25. *Nat Genet* 2008; 40:616-22. doi: 10.1038/ng.109.
 189. Improgo MR, Soll LG, Tapper AR, Gardner PD. Nicotinic acetylcholine receptors mediate lung cancer growth. *Front Physiol* 2013;17:251. doi: 10.3389/fphys.2013.00251. eCollection 2013.
 190. Davis R, Rizwani W, Banerjee S, et al. Nicotine promotes tumor growth and metastasis in mouse models of lung cancer. *PLoS ONE* 2009;4:e7524. doi:10.1371/journal.pone.0007524
 191. Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Ullah MF, Schuller HM. Gammaamino butyric acid inhibits the nicotine-imposed stimulatory challenge in xenograft models of non-small cell lung carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12:97-106.
 192. Ciardiello F, Tortora G. Drug therapy: EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-74.
 193. Heist RS, Christiani D. EGFR-targeted therapies in lung cancer: predictors of response and toxicity. *Pharmacogenomics* 2009;10:59-68.
 194. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1103-9.
 195. Carlisle DL, Liu X, Hopkins TM, et al. Nicotine activates cell signaling pathways through muscle-type and neuronal nicotinic acetylcholine receptors in non-small cell lung cancer cells. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:629-41.
 196. Nakayama H, Numakawa T, Ikeuchi T. Nicotine-induced phosphorylation of Akt through epidermal growth factor receptor and Src in PC12h cells. *Journal of Neurochemistry* 2002;83:1372-9.
 197. Wang S, Takayama K, Tanaka K, et al. Nicotine induces resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor by $\alpha 1$ nicotinic acetylcholine receptor-mediated activation in PC9 cells. *J Thorac Oncol* 2013;8:719-25.
 198. Tun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002;21:7307-25.
 199. Jensen K, Afroze S, Munshi K, Guerrier M, Glaser SS. Mechanisms for nicotine in the development and progression of gastrointestinal cancers. *Transl Gastrointest Cancer* 2012;1:81-7.
 200. Schuller HM. Is cancer triggered by altered signaling of nicotinic acetylcholine receptors? *Nat Rev Cancer* 2009;9:195-205.
 201. Shin VY, Cho CH. Nicotine and gastric cancer. *Alcohol* 2005; 35:259-64.
 202. Chowdhury P, Udupa KB. Nicotine as a mitogenic stimulus for pancreatic acinar cell proliferation *World J Gastroenterol* 2006;12:7428-32.
 203. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:743-50.
 204. Nides MA, Leischow S, Bhattar M, Simmons M. Nicotine blood levels and short-term smoking reduction with an electronic nicotine delivery system. *American Journal of Health Behavior* 2014;38:265-74.
 205. Spindle TR, Breland AB, Karaoghlanian NV, Shihadeh AL, Eisenberg T. Preliminary results of an examination of electronic cigarette user puff topography: The effect of a mouthpiece-based topography measurement device on plasma nicotine and subjective effects. *Nicotine Tob Res* 2015;17:142-9.
 206. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995;333:1196-203.
 207. Le Houezec J. Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:811-9.
 208. Shiffman S, Hughes JR, Di Marino ME, Sweeney CT. Patterns of over-the-counter nicotine gum use: persistent use and concurrent smoking. *Addiction* 2003;98:1747-53.
 209. Vansickel AR, Weaver MF, Eisenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. *Addiction* 2012;107:1493-500.
 210. Farsalinos K, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of "Vapers" who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse* 2013;7:139-46.
 211. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: An Internet survey. *Drug and Alcohol Review* 2013;32:133-40.

212. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström K-O. The fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addic* 1991;86:1119–112
213. Shiffman S, Waters AJ, Hickcox M. The Nicotine Dependence Syndrome Scale: A multidimensional measure of nicotine dependence. *Nicotine and Tobacco Research* 2004;6:3217–348.
214. Etter JF, Le Houezec J, Perneger TV. A self-administered questionnaire to measure dependence on cigarettes: the cigarette dependence scale. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:359–70.
215. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefanopoulos C, Romagna G, Voudris V. Nicotine adsorption from electronic cigarette use Q comarison between first and new-generation devices. *Sci Rep* 2014;4:4133.
216. Foulds J, Veldheer S, Yingst J, et al. Development of a questionnaire to assess dependence on electronic cigarettes in a large sample of ex-smoking e-cig users. *Nicotine Tob Res* 2015;186–92.
217. Publications and Reports of the Surgeon General. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006 [cited 2016 Mar 1]. Available from: www.surgeongeneral.gov/library/reports/secondhandsmoke/fullreport.pdf
218. Hess IMR, Lachiredya K, Capona A. A systematic review of the health risks from passive exposure to electronic cigarette vapour. *Public Health Res Pract* 2016;26:1-9:e2621617.
219. Ballbè M, Martínez-Sánchez JM, Sureda X, et al. Cigarettes vs. e-cigarettes: passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environ Res* 2014;135:76–80.
220. Flouris AD, Chorti MS, Poulianiiti KP, et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol* 2013;25:91–101.
221. McGrath-Morrow SA, Hayashi M, Aherrera A, et al. The effects of electronic cigarette emissions on systemic cotinine levels, weight and postnatal lung growth in neonatal mice. *PLoS ONE* 2015;10:e0118344.
222. Ruprecht AA, De Marco C, Pozzi P, et al. Comparison between particulate matter and ultrafine particle emission by electronic and normal cigarettes in real-life conditions. *Tumori* 2014;100:e24–7.
223. Saffari A, Daher N, Ruprecht A, et al. Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: comparison of emission rates and secondhand exposure. *Environ Sc Process Impacts* 2014;16:2259–67.
224. Schober W, Szendrei K, Matzen W, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217:628–37.
225. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 2013;23:25–3127, 29, and four concluded that their investigation showed no risk to bystanders.
226. Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero-Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:169–80. Cross Ref
227. Pellegrino RM, Tinghino B, Mangiaracina G, et al. Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Ann Ig* 2012;24:279–88.
228. Long GA. Comparison of select analytes in exhaled aerosol from e-cigarettes with exhaled smoke from a conventional cigarette and exhaled breaths. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:11177–91.
229. O'Connell G, Colard S, Cahours X, Pritchard J. An assessment of indoor air quality before, during and after unrestricted use of e-cigarettes in a small room. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:4889.
230. Colard S, Connell G, Verron T, Cahours X, Pritchard J. Electronic cigarettes and indoor air quality: a simple approach to modeling potential bystander exposures to nicotine. *Int J Env Res Public Health* 2014;12:282–99. CrossRef | PubMed
231. McAuley TR, Hopke PK, Zhao J, Babaian S. Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhal Toxicol* 2012;24:850–7. CrossRef | PubMed
232. Office of the Surgeon General. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2014 [cited 2016 Mar 1]. Available from: www.surgeongeneral.gov/library/reports/50years-of-progress/full-report.pdf
233. England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT, McAfee TA. Nicotine and the developing human: a neglected element in the electronic cigarette debate. *Am J Prev Med* 2015;49:286–93.
234. HEI review panel on ultrafine particles. Understanding the health effects of ambient ultrafine particles. HEI Perspectives 3. Boston, MA: Health Effects Institute; 2013 [cited 2016 Mar 1]. Available from: pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=893
235. Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 2006;56:709–42.
236. United States Environmental Protection Agency. Final Report: Integrated science assessment for particulate matter. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency; 2009 [cited 2016 Mar 23]. Available from: cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=216546 (FCTC/COP/7/11, Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS), report by WHO, 2016)
237. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction [Internet]. rcplondon.ac.uk. 2016 [cited 31 July 2016]. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/3563/download?token=uV0R0Twz>
238. Public Health England. Use of e-cigarettes in public places and workplaces. London, England: Public Health England; 2016.
239. Unger J. E-Cigarettes: Introducing New Complexities and Controversies to the Field of Nicotine and Tobacco Research. *Nicotine & Tobacco Research* 2015;17:1185-6.

240. Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction* 2014;109:1531–40.
241. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M, et al. Electronic cigarettes efficacy and safety at 12 months: cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0129443.
242. Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, et al, the ISLESE Working Group. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. *Tob Control* 2016; 0:1–9.
243. Biener L, Hargraves JL. A longitudinal study of electronic cigarette use in a population-based sample of adult smokers: association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine Tob Res* 2015;17:127–33.
244. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* 2015;110:1160–8.
245. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014;129:1972–86.
246. Kalkhoran S, Glantz S. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4:116–28.
247. Malas M, van der Temple J, Schwartz R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1926–36.
248. Wagener TL, Floyd EL, Stepanov I, et al. Have combustible cigarettes met their match? The nicotine delivery profiles and harmful constituent exposures of second-generation and third-generation electronic cigarette users. *Tob Control* 2016 Oct 11. pii: tobaccocontrol-2016-053041. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053041. [Epub ahead of print]
249. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 9;CD010216.
250. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic trial. *Lancet* 2013;382:1629–37.
251. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficiency and safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e66317.
252. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008286.
253. Kotz D, Brown J, West R. 'Real-world' effectiveness of smoking cessation treatments: a population study. *Addiction* 2014;109:491–9.
254. Shiplo S, Czoli CD, Hammond D. E-cigarette use in Canada: prevalence and patterns of use in a regulated market. *BMJ Open* 2015;5:e007971.
255. Notes from the field: electronic cigarette use among middle and high school students – United States, 2011–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:729–30.
256. Bunnell RE, Agaku IE, Arrazola RA, et al. Intentions to smoke cigarettes among never-smoking US middle and high school electronic cigarette users: National Youth Tobacco Survey, 2011–2013. *Nicotine & Tobacco Research*, 2015;228–30.
257. Coleman BN, Apelberg BJ, Ambrose BK, et al. Association Between Electronic Cigarette Use and Openness to Cigarette Smoking Among US Young Adults. *Nicotine & Tobacco Research*, 2015;212–8.
258. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, Fine MJ, Sargent JD. Progression to traditional cigarette smoking after electronic cigarette use among US adolescents and young adults. *JAMA Pediatrics* 2015;169:1018–23.
259. Leventhal A, Strong D, Kirkpatrick M, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA* 2015;314:700–7.
260. Wills T, Knight R, Sargent J, Gibbons F, Pagano I, Williams R. Longitudinal study of e-cigarette use and onset of cigarette smoking among high school students in Hawaii. *Tobacco Control* 2016; :tobaccocontrol-2015-052705.
261. Barrington-Trimis J, Urman R, Berhane K, et al. E-Cigarettes and Future Cigarette Use. *Pediatrics* 2016;138(1):e 20160379 2016.
262. O'Riordan T, Cameron J. *Interpreting the Precautionary Principle*. London: Earthscan Publications Limited 2004; p. 315.
263. Bush AM, Holsinger JW Jr, Prybil LD. Employing the Precautionary Principle to evaluate the use of e-cigarettes. *Frontiers in Public Health* 2016; 4: article 5.

Bronchiectasis and Emphysema

Katerina Dimakou¹,
Serafeim Chrysikos²,
Myrsini Melachroinidou²,
Christina Triantafillidou³

¹Pulmonologist, Director of 5th Pulmonary department, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece

²Pulmonologist, 5th Pulmonary department, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece

³Pulmonologist, 6th Pulmonary department, "Sotiria" Chest Hospital, Athens, Greece

Key words:

- Bronchiectasis
- Emphysema

ABSTRACT

Emphysema is the predominant component in alpha1-Antitrypsin (α 1-AT) Deficiency, but the prevalence and impact of bronchiectasis is greater than previously recognized. Bronchiectasis is more common and severe where emphysema is seen and may add to the severity of the disease and worse health status. The pathogenetic association between bronchiectasis and emphysema is not well defined. Whether bronchiectasis take advantage of the α 1-AT augmentation therapy remains unknown. The coexistence of emphysema and bronchiectasis in COPD patients is nor rare. Bronchiectasis could have an impact on disease course over and above the effects of emphysema. From the other side, the presence of emphysema in bronchiectasis is common and may contribute to the severity of airways obstruction. Emphysema may represent a risk factor of mortality in patients with bronchiectasis.

Pneumon 2016, 29(4):1-28.

INTRODUCTION

According to our previous knowledge emphysema represented a parenchymal destruction while bronchial lesions were a component of chronic bronchitis. This concept has been changed.

In recent years, bronchiectasis is easily diagnosed using the high resolution computer tomography (HRCT) in clinical practice. Furthermore, more comprehensive screening of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) population has revealed that bronchiectasis is a prominent feature of the disease.

The prevalence of bronchiectasis is high in patients with moderate-to-severe (COPD) and it has been associated with exacerbations and bacterial colonization. Additionally bronchiectasis is associated with an independent increased risk of all-cause mortality in COPD patients¹.

Only a limited number of studies have assessed the association between bronchiectasis and in particular emphysema, a component of COPD. Furthermore there is some information on the prevalence and impact of bronchiectasis in alpha1-Antitrypsin Deficiency (α 1-ATD) emphysema.

Correspondence:

Dimakou Aikaterini
152 Mesogion Ave., 11527 Athens, Greece
E-mail: kdimakou@yahoo.com

BRONCHIECTASIS AND α 1-ATD EMPHYSEMA

α 1-ATD is a genetic condition that predisposes to early onset pulmonary emphysema and airways obstruction. It is well known that emphysema is the predominant component of COPD in α 1-ATD, but the prevalence and impact of airway disease are greater than previously recognized. Previous reports have suggested an association between emphysema and bronchiectasis and a causal link has been postulated².

A significant proportion of patients with α 1-ATD have airway reactivity with wheezing and approximately 40% of patients deficiency have chronic cough and sputum expectoration. Dowson and coworkers have shown that patients with chronic sputum production had worse airflow obstruction, more extensive emphysema, worse health status and more exacerbations than those who did not⁽³⁾.

There is evidence suggesting that airways disease is an early and integral component of disease pathogenesis.

A possible hypothesis among the many airway- disease phenotypes described in α 1-ATD is that unopposed human neutrophil elastase (HNE) is present in both airways and the lung parenchyma. In the airways bronchial connective tissue is injured when protease inhibitor deficiency is present, since normal microbial and native airway cellular interactions may be amplified⁴. However, it is still uncertain whether bronchiectasis is a primary feature of the disease or a result of airway damage due to recurrent infection. Whether respiratory viral or bacterial infections are necessary for airways disease in AATD remains unknown.

Clinical airways disease in α 1-ATD disease is heterogeneous including asthma, chronic bronchitis and bronchiectasis.

In the NHLBI Registry study in the United States including 1129 patients, a history of asthma was reported in 35%, while clinical diagnosis was confirmed in 21% of the cohort. Reversible airflow obstruction was seen in 61% of the patients⁵.

The frequency of bronchiectasis in α 1-ATD is difficult to ascertain because the disease is relatively uncommon and varies in different studies (27-60%). There is some controversy whether bronchiectasis is a frequent clinical phenotype in take advantage of the treatment. Population based bronchiectasis registries have not shown large differences in AAT allele frequencies compared with control populations. However, more studies within α 1-ATD cohorts have shown frequent bronchiectasis⁴.

In the 14 patients studied by King and coworkers, the prevalence of bronchiectasis was 43%. Patients with

bronchiectasis had a significant higher infection score than those without. Interestingly the presence of bronchiectasis was greater in lobes in which the emphysema score was higher. An alternative explanation is that the association between emphysema and bronchiectasis may reflect a regional interaction between the underlying pathogenic processes⁶

Parr and coworkers estimated the prevalence and impact of bronchiectasis on 74 subjects with α 1-ATD (PI*ZZ). CT bronchiectasis was seen in 70 individuals (95%), whilst clinically significant disease as manifest by 4 or more segments of airway abnormality and chronic sputum production in 20 individuals (27%). Subjects with greater bronchiectasis severity had more severe emphysema. Airway disease scores correlated with health status, and bronchial wall thickening correlated with FEV1. Thus the severity of airways disease had an independent effect on health status after adjustment for severity of emphysema²

The commonest morphologic type is cylindrical bronchiectasis, although cases of varicose and cystic bronchiectasis have been described (Figure 1).

COPD exacerbations are a frequent event in α 1-ATD. This frequency is estimated by only a few studies. A large 1-year cohort in the United Kingdom, shown exacerbations in 54%⁴. Exacerbations are associated with PMN influx into the lung. These PMNs release products when activated, including HNE in proportion to the airway bacterial load⁷. There is a controversy if the augmentation therapy with α 1 AT alter the exacerbation frequency^{8,4}.

Microbiologic organisms are frequently associated with COPD exacerbations in α 1-ATD (in approximately

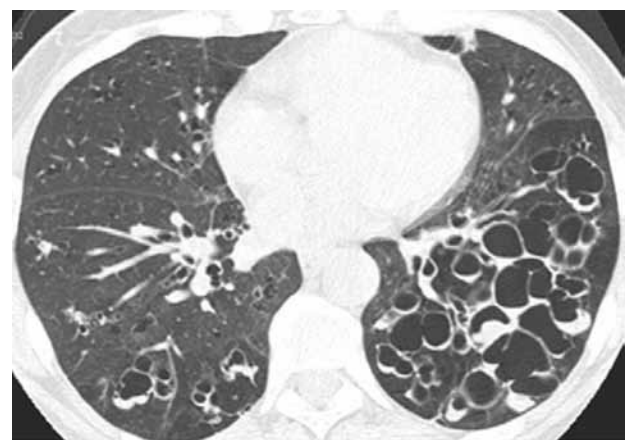


FIGURE 1. Lower zone image from a subject with α 1-ATD showing severe cystic bronchiectasis and mild emphysema. (From ref. 2 with permission).

50% of cases) with the most frequently isolated species being *H. influenzae*, *P. aeruginosa*. Much interest has been generated in whether the microbiome additionally might be causal in the genesis of COPD or some COPD phenotypes, particularly bronchiectasis⁴.

BRONCHIECTASIS AND EMPHYSEMA BEYOND α 1-ATD

In a different view, there are a few studies reporting the association between bronchiectasis and emphysema, as a component of COPD, beyond the α 1-ATD.

The coexistence of emphysema and bronchiectasis in COPD patients is not rare (Figure 2).

Fujimoto and coworkers classified 172 patients with COPD in different phenotypes according to HRCT findings. They found that 25,6% of the patients had a combination of emphysema and bronchial wall thickness. The patients of this phenotype had more cough, sputum production and wheezing, higher rate of exacerbation or hospitalization and greater reversibility of airflow limitation as compared with the emphysema phenotype⁹.

Gathal and colleagues aimed to determine the impact of bronchiectasis on clinical outcomes in 406 COPD patients independent of coexisting emphysema. They found that bronchiectasis in COPD patients is very common (69%) and is associated with increased hospitalization and respiratory infection due to *Pseudomonas Aeruginosa* and atypical mycobacteria, independent of the severity of coexisting emphysema and bronchial wall thickness.

Bronchiectasis could have an impact on disease course

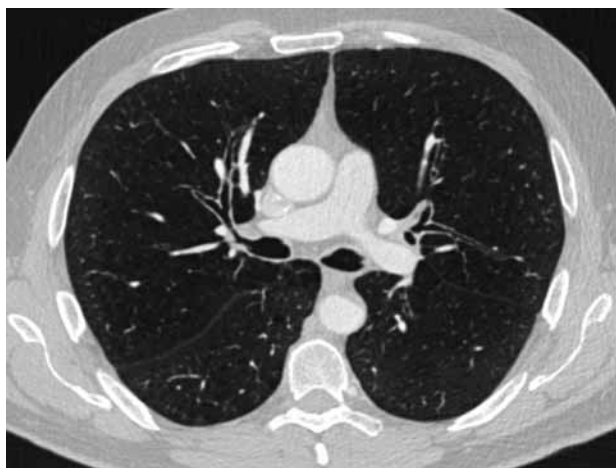


FIGURE 2. HRCT image of a 65 years-old COPD patient with emphysema and bronchiectasis.

over and above the effects of emphysema and bronchial wall thickening by impairing mucociliary clearance, causing mucus stasis and increased bacterial colonisation. This has potential important implications for therapy¹⁰.

On the other hand the presence of emphysema in patients with bronchiectasis has been sparsely reported in a few studies.

Loubeyere and coworkers in a retrospective study assessed the presence and extent of emphysema in 90 patients, non smokers, with proved bronchiectasis using the HRCT. He found a high prevalence of emphysema in patients with bronchiectasis (45%) and emphysema was mainly localized in the same bronchopulmonary segments as bronchiectasis¹¹. The presence of emphysema was in relation to the extent and to the severity of bronchiectasis.

Additionally, the group of patients with CT evidence of emphysema had significantly higher airflow obstruction and air trapping compared to the group without emphysema.

The authors suggest that there may be a causal association between small airway disease and emphysema and that emphysematous changes are a consequence of bronchiolar inflammation.

There is evidence that emphysema may represent a risk factor of mortality in patients with bronchiectasis.

Loebinger et al had retrospectively reviewed CT images of 91 patients with bronchiectasis, revealing that increased wall thickness and emphysema were the strongest predictors for mortality in patients with bronchiectasis¹².

In a recent study Goeminne et al analyzed the risk factors for mortality in 245 patients with bronchiectasis¹³. They found that in a period of 5,18 years follow-up the overall mortality in Bronchiectasis was 20.4%. Patients with Bronchiectasis and associated COPD had a mortality of 55% in that period. The authors concluded that COPD was a risk factor related to mortality.

Another retrospective study aimed to determine the independent risk factors of 5-year mortality in 89 patients, newly diagnosed with bronchiectasis. Eight of them (9%) had emphysema as well. At the end of the study, 13.5% of the patients died. Mortality was significantly associated with emphysema and radiographic extent of bronchiectasis. Moreover, the radiographic extent of bronchiectasis and the airflow limitation in patients coexistent with emphysema was more severe than those without emphysema. Thus, the authors conclude that emphysema might be a risk factor for mortality in bronchiectasis and suggest as a possible pathogenic explanation that the presence of emphysema might be a result of the inflam-

matory response in distal airways in the development of bronchiectasis, which lead to the worsening of the lung function and prognosis¹⁴.

In conclusion

Emphysema is the predominant component in α 1-ATD, but the prevalence and impact of bronchiectasis is greater than previously recognized. Bronchiectasis is more common and severe where emphysema is seen and may add to the severity of the disease and worse health status. The pathogenetic association between bronchiectasis and emphysema is not well defined.

Whether bronchiectasis take advantage of the α 1-AT augmentation therapy remains unknown.

The coexistence of emphysema and bronchiectasis in COPD patients is nor rare. Bronchiectasis could have an impact on disease course over and above the effects of emphysema.

From the other side, the presence of emphysema in bronchiectasis is common and may contribute to the severity of airways obstruction. Emphysema may represent a risk factor of mortality in patients with bronchiectasis.

Questions to be answered, future challenges:

- Which is the pathogenetic association between bronchiectasis and α 1-ATD?
- Does Inhaled and intravenous augmentation therapy help both emphysema and airways disease in α 1-ATD?
- Which is the prevalence and the impact of emphysema in bronchiectasis?
- Does the future therapeutic approach target to both components?

REFERENCES

1. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease.

Am J Respir Crit Care Med 2013;187:823-31.

2. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, et al. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1215–21.

3. Dowson LJ, Guest PJ, MA and Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in α ₁-Antitrypsin Deficiency (PiZ)*. Chest 2002;122:1247-55.

4. Strange Charlie Airway Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. COPD 2013;10(Suppl 1):68–73.

5. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1 antitrypsin deficiency. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Chest 1997; 111:394–403.

6. King MA, Stone JA, Diaz PT, Mueller CF, Becker WJ, Gadek JE. α 1-Alpha-1 antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. Radiology 1996;199:137–41.

7. Stockley RA, Hill AT, Hill SL, et al. Bronchial inflammation: its relationship to colonizing microbial load and alpha-1 antitrypsin deficiency. Chest 2000;117:2915–35.

8. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest 2000; 118:1480–5.

9. Fugimoto K, Kitaguchi Y, Kubo K, Honda T. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. Respirology 2006;11:731–40.

10. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes COPD 2014;11:605-14.

11. Loubeyre P, Paret M, Revel D, Wiesendanger T, Brune J. Thin-section CT detection of emphysema associated with bronchiectasis and correlation with pulmonary function tests*. CHEST 1996; 109:360-5

12. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: A long-term study assessing the factors influencing survival. Eur Respir J 2009;34:843–9.

13. Goeminne PC, Nawrot TS, Rutters D, Seys S, Dupont LJ. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. Respir Med 2014;108:287–96.

14. Tang X, Bi J, Yang D, et al. Emphysema is an independent risk factor for 5-year mortality in patients with bronchiectasis. The Clinical Respiratory Journal (2016) • ISSN 1752-6981.

Ενδείξεις και μέθοδοι χειρουργικής αντιμετώπισης του μονήρη πνευμονικού όζου

Ιωάννης Καραθανάσης¹,
Κωνσταντίνος Πόταρης¹,
Αφροδίτη Καραθανάση²,
Μάριος Κωνσταντίνου¹,
Κωνσταντίνος Συρίγος³

¹Θωρακοχειρουργική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών “Η Σωτηρία”

²Oncology Department, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, U.K.

³Ογκολογική Μονάδα Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών “Η Σωτηρία”

Λέξεις κλειδιά:

- Μονήρης πνευμονικός όζος
- Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα
- Λοβεκτομή
- Περιορισμένη εκτομή πνεύμονα
- Σφηνοειδής εκτομή
- Ανατομική τμηματεκτομή
- Video-υποβοηθούμενη θωρακοχειρουργική
- Θωρακοτομή

Αλληλογραφία

Δρ. Κωνσταντίνος Πόταρης,
Διευθυντής Θωρακοχειρουργός,
Τμήμα Χειρουργικής Θώρακος, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»
Μεσογείων 152, Αθήνα 115 27,
Τηλ.: 697-208-0007, Fax: 210-601-2587
E-mail: konstantinospotaris@yahoo.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η διάγνωση και η αντιμετώπιση του μονήρη πνευμονικού όζου (ΜΠΟ) αποτελεί ένα συνηθισμένο αλλά περίπλοκο κλινικό πρόβλημα, για το οποίο η διερεύνηση του ρόλου της θωρακοχειρουργικής απετέλεσε το σκοπό της παρούσας μελέτης. **ΜΕΘΟΔΟΙ:** Με ηλεκτρονική αναζήτηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προσπαθήσαμε να απαντήσουμε σε τρία ερωτήματα: α) πότε έχει ένδειξη η χειρουργική εκτομή (διαγνωστική ή θεραπευτική) του ΜΠΟ, β) τι είδους χειρουργική εκτομή απαιτείται για τον θετικό για κακοήθεια ΜΠΟ (λοβεκτομή ή περιορισμένη εκτομή όπως σφηνοειδής εκτομή ή ανατομική τμηματεκτομή) και γ) με ποια μέθοδο (βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοχειρουργική ή ανοικτή θωρακοτομή) πρέπει να γίνεται η βιοψία-εκτομή του ΜΠΟ. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Βρήκαμε ότι η αυξημένη πιθανότητα για κακοήθεια του ΜΠΟ όπως αποτυπώνεται με τις υπάρχουσες απεικονιστικές μεθόδους και η αδυναμία να τεθεί ιστολογική διάγνωση με τις σύγχρονες μη χειρουργικές επεμβατικές μεθόδους, αποτελούν τις κυριότερες ενδείξεις για θωρακοχειρουργική επέμβαση, διαγνωστική ή και θεραπευτική. Σχετικά με το αν η λοβεκτομή ή η περιορισμένη εκτομή, είναι η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση, βρήκαμε ότι έχουν συγκρίσιμα ποσοστά επιβίωσης αλλά παρόλο που η σφηνοειδής εκτομή εμφανίζει λιγότερες επιπλοκές και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας σχετίζεται με περισσότερες τοπικές υποτροπές. Αντίθετα η ανατομική τμηματεκτομή παρουσιάζει συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά της λοβεκτομής. Όσον αφορά στο αν η βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοχειρουργική ή η ανοικτή θωρακοτομή είναι η καλύτερη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του ΜΠΟ, αμφότερες παρουσιάζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα, τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Περισσότερες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες απαιτούνται τόσο για την σύγκριση της βίντεο-υποβοηθούμενης θωρακοχειρουργικής με την ανοικτή θωρακοτομή όσο και για την σύγκριση των διαφόρων τύπων εκτομής του ΜΠΟ. *Πνεύμων 2016, 29(4):338-347.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως μονήρης πνευμονικός όζος (ΜΠΟ) ορίζεται μία σφαιρική ακτινογραφική αλλοίωση με σαφή όρια, διαμέτρου ≤ 30 mm, η οποία περιβάλλεται πλήρως από πνευμονικό παρέγχυμα, χωρίς συνοδό ατελεκτασία, λεμφαδενοπάθεια μεσοθωρακίου ή υπεζωκοτική συλλογή. Πρόκειται για ένα αρκετά συχνό κλινικό πρόβλημα η διαχείριση του οποίου παραμένει περίπλοκη διότι πρέπει να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα όσοι ΜΠΟ είναι κακοήθεις με την όσο το δυνατόν ασφαλέστερη και λιγότερο επεμβατική μέθοδο προτού απαιτηθεί χειρουργική προσέγγιση. Υπολογίζεται ότι 150.000 ΜΠΟ ανιχνεύονται ετησίως στις ΗΠΑ και πιο συχνά τυχαία σε μια ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία θώρακος. Περίπου 30-40% αυτών οφείλονται σε κακοήγη νεοπλασμάτα ενώ τα υπόλοιπα σε καλοήθεις παθήσεις όπως ειδικές και μη ειδικές φλεγμονές, αγγειακές δυσπλασίες, καλοήθεις όγκους, κ.λπ.¹.

Κυρίαρχο επομένως ζητούμενο είναι η χειρουργική εκτομή των κακοήθων ΜΠΟ εγκαίρως καθώς επί πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα, σταδίου I, η 5ετής επιβίωση ξεπερνά το 80% αλλά επίσης και των καλοθών ΜΠΟ που χρήζουν εκτομής λόγω ενδεχόμενων επιπλοκών όπως αιμορραγία, ατελεκτασία, πνευμονία ή κακοήθους εξαλλαγής.

Σημαντικό παράγοντα κατά την προσέγγιση του ζητήματος, αποτελεί η 'πιθανότητα κακοήθειας' του ΜΠΟ, για την εκτίμηση της οποίας έχουν χρησιμοποιηθεί μέθοδοι, όπως η κατά Bayes ανάλυση και η λογιστική παλινδρόμηση. Γενικά, όταν η πιθανότητα κακοήθειας είναι 'χαμηλή', συνιστάται η 'κατά τακτά διαστήματα παρακολούθηση της βλάβης' συνήθως με χαμηλής δόσης αξονική τομογραφία θώρακος. Όσο η πιθανότητα αυξάνεται, τόσο και κρίνεται απαραίτητο να τεθεί ιστολογική διάγνωση ή και να αφαιρεθεί χειρουργικά ο ΜΠΟ προχωρώντας πάντα από τις λιγότερο στις περισσότερο επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους και όταν αυτές αποτύχουν, τότε έχουν θέση οι χειρουργικές μέθοδοι διάγνωσης και θεραπείας, οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες των οποίων είναι: α) η βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοχειρουργική ή θωρακοσκοπική χειρουργική (video-assisted thoracic surgery-VATS) και β) η κλασσική ανοικτή θωρακοτομή.

Στην παρούσα ανασκόπηση προσπαθήσαμε να απαντήσουμε σε τρία ερωτήματα: α) πότε έχει ένδειξη η χειρουργική εκτομή (διαγνωστική ή θεραπευτική) του ΜΠΟ; β) τι είδους εκτομή απαιτείται (λοβεκτομή ή περιορισμένη εκτομή όπως σφηνοειδής εκτομή ή ανατομική τμηματεκτομή) στο θετικό για κακοήθεια ΜΠΟ και γ) με ποια μέθοδο [βίντεο υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική

χειρουργική (VATS) ή κλασσική ανοικτή θωρακοτομή) πρέπει να γίνεται η βιοψία-εκτομή του ΜΠΟ;

ΜΕΘΟΔΟΙ

Διενεργήσαμε ηλεκτρονική αναζήτηση στην διεθνή βιβλιογραφία και τις σημαντικότερες ιατρικές βάσεις δεδομένων (PubMed, EMBASE, OVID), προκειμένου να βρούμε συστηματικές ανασκοπήσεις, μελέτες τυχαιοποιημένου ελέγχου, αναδρομικές μελέτες και άλλα σχετικά άρθρα στην αγγλική γλώσσα που δημοσιεύθηκαν από το 1990 έως το 2015. Οι σχετικοί με το θέμα μας όροι εύρεσης ή λέξεις κλειδιά που προέκυψαν μετά την προκαταρκτική έρευνα ήταν: μονήρης πνευμονικός όζος, νομισματοειδής σκίαση, μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, σφηνοειδής εκτομή, τμηματεκτομή, περιορισμένη εκτομή, λοβεκτομή, βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική χειρουργική και ανοικτή θωρακοτομή. Οι όροι εύρεσης επιλέχθηκαν με βάση τυπικές λέξεις κλειδιά κατά τη διάρκεια προκαταρκτικής έρευνας της διεθνούς βιβλιογραφίας. Ελέγχθηκαν επίσης οι λίστες παραπομπών των επιλεγμένων άρθρων για σχετικές δημοσιεύσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

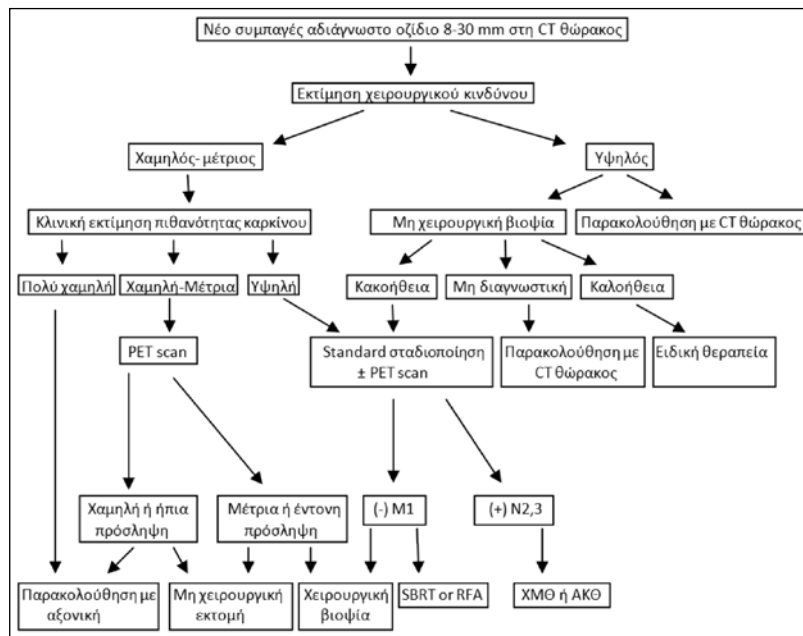
A) Πότε έχει ένδειξη η χειρουργική εκτομή (διαγνωστική ή θεραπευτική) του ΜΠΟ;

Όσον αφορά στις ενδείξεις για χειρουργική βιοψία-εκτομή του ΜΠΟ επιλέξαμε τρία άρθρα, ως τα πιο σχετικά για την ανασκόπησή μας, οι βασικές συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες των οποίων είναι ευρέως αποδεκτές και θεωρούνται διεθνώς ως οι πιο ουσιαστικές στη διαχείριση του ΜΠΟ. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 1, όπου παραθέσαμε χαρακτηριστικά αποσπάσματα των παραπάνω άρθρων, οι Macmahon και συνεργάτες, το 2005, συνέστησαν με την έγκριση της επιστημονικής κοινότητας Fleischner, τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την διαχείριση ΜΠΟ έως 8 mm που διαγνώστηκε με αξονική τομογραφία². Το 2007 οι Gould και συνεργάτες, παρουσίασαν τις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής, εργαζόμενοι για το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ιατρών Θώρακος (American College of Chest Physicians), με 29 προτάσεις διαχείρισης του ΜΠΟ³. Από την ίδια ομάδα συγγραφέων (Gould και συνεργάτες), το 2013, ανακοινώθηκαν οι τελευταίες και πιο ενημερωμένες προτάσεις διαχείρισης του ΜΠΟ και παρουσιάστηκε ένας πολύ χρήσιμος αλγόριθμος που συνοψίζει την πιο σύγχρονη στρατηγική παρακολούθησης, διάγνωσης και αντιμε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Περίληψη συστάσεων και κατευθυντήριων οδηγιών διαχείρισης του μονήρη πνευμονικού όζου

Βιβλιογραφική αναφορά	Περίληψη συστάσεων και κατευθυντήριων οδηγιών διαχείρισης του μονήρη πνευμονικού όζου (ΜΠΟ)															
MacMahon et al. (2005), Radiology	- Συστάσεις για παρακολούθηση και διαχείριση όζων έως 8 mm που ανιχνεύονται τυχαία στη αξονική τομογραφία θώρακος: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Μέγεθος ΜΠΟ</th> <th>Ασθενείς χαμηλού κινδύνου</th> <th>Ασθενείς υψηλού κινδύνου</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><4 mm</td> <td>Δεν χρήζει follow up</td> <td>Follow up CT σε 12 μήνες. Αν δεν αλλάξει δεν χρήζει follow up</td> </tr> <tr> <td>4-6 mm</td> <td>Follow up CT σε 12 μήνες. Αν δεν αλλάξει δεν χρειάζεται follow up</td> <td>Αρχική follow up CT σε 12-24 μήνες και μετά σε 18-24 μήνες αν δεν αλλάξει</td> </tr> <tr> <td>6-8 mm</td> <td>Αρχική follow up CT σε 12-24 μήνες και μετά σε 18-24 μήνες αν δεν αλλάξει</td> <td>Αρχική follow up CT σε 3-6 μήνες και μετά σε 9-12 και 24 μήνες αν δεν αλλάξει</td> </tr> <tr> <td>>8 mm</td> <td>Follow up CT σε 3, 9 και 24 μήνες και μετά CT με iv σκιαγραφικό, PET scan και ± βιοψία</td> <td>Follow up CT σε 3, 9 και 24 μήνες και μετά CT με iv σκιαγραφικό, PET scan και ± βιοψία</td> </tr> </tbody> </table>	Μέγεθος ΜΠΟ	Ασθενείς χαμηλού κινδύνου	Ασθενείς υψηλού κινδύνου	<4 mm	Δεν χρήζει follow up	Follow up CT σε 12 μήνες. Αν δεν αλλάξει δεν χρήζει follow up	4-6 mm	Follow up CT σε 12 μήνες. Αν δεν αλλάξει δεν χρειάζεται follow up	Αρχική follow up CT σε 12-24 μήνες και μετά σε 18-24 μήνες αν δεν αλλάξει	6-8 mm	Αρχική follow up CT σε 12-24 μήνες και μετά σε 18-24 μήνες αν δεν αλλάξει	Αρχική follow up CT σε 3-6 μήνες και μετά σε 9-12 και 24 μήνες αν δεν αλλάξει	>8 mm	Follow up CT σε 3, 9 και 24 μήνες και μετά CT με iv σκιαγραφικό, PET scan και ± βιοψία	Follow up CT σε 3, 9 και 24 μήνες και μετά CT με iv σκιαγραφικό, PET scan και ± βιοψία
Μέγεθος ΜΠΟ	Ασθενείς χαμηλού κινδύνου	Ασθενείς υψηλού κινδύνου														
<4 mm	Δεν χρήζει follow up	Follow up CT σε 12 μήνες. Αν δεν αλλάξει δεν χρήζει follow up														
4-6 mm	Follow up CT σε 12 μήνες. Αν δεν αλλάξει δεν χρειάζεται follow up	Αρχική follow up CT σε 12-24 μήνες και μετά σε 18-24 μήνες αν δεν αλλάξει														
6-8 mm	Αρχική follow up CT σε 12-24 μήνες και μετά σε 18-24 μήνες αν δεν αλλάξει	Αρχική follow up CT σε 3-6 μήνες και μετά σε 9-12 και 24 μήνες αν δεν αλλάξει														
>8 mm	Follow up CT σε 3, 9 και 24 μήνες και μετά CT με iv σκιαγραφικό, PET scan και ± βιοψία	Follow up CT σε 3, 9 και 24 μήνες και μετά CT με iv σκιαγραφικό, PET scan και ± βιοψία														
Gould et al. (2007), CHEST	- Οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούσαν σε ΜΠΟ 8-30 mm και πολλαπλούς όζους όταν αυτοί εντοπίζονται τυχαία κατά την διερεύνηση του ΜΠΟ, με έμφαση στην: (1) αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για την εκτίμηση πιθανότητας κακοήθειας, (2) χρησιμότητα των μεθόδων απεικόνισης (π.χ. παλιές ακτινογραφίες), (3) αξιολόγηση πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των μεθόδων διαχείρισης ΜΠΟ (π.χ. παρακολούθηση, βιοψία), και (4) βαρύτητα για τις προτιμήσεις του κάθε ασθενή ... - Χειρουργική βιοψία-εκτομή σε ασθενείς με ΜΠΟ (8-10 mm) συνιστάται όταν: (1) πιθανότητα κακοήθειας μέτρια προς υψηλή (>60%), (2) υπερμεταβολικός όζος στο PET-scan (3) επιθυμεί ο ασθενής, κατόπιν πλήρους ενημέρωσης															

Gould et al. (2013), CHEST



*CT: computerized tomography (αξονική τομογραφία); PET scan: positron emitted tomography-scan (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων); SBRT: stereotactic body radiation therapy (στερεοτακτική ακτινοθεραπεία); RFA: radio-frequency ablation (θεραπεία ραδιοσυχνότητων); ΧΜΘ: χημειοθεραπεία; ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία.

τώπισης αυτού⁴. Από τις παραπάνω μελέτες καθίσταται εμφανές ότι οι ασθενείς με ΜΠΟ πρέπει να εκτιμώνται με βάση τις υπάρχουσες απεικονιστικές και επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους και ανάλογα με την πιθανότητα κακοήθειας του ΜΠΟ είτε να μένουν σε παρακολούθηση είτε αν δεν μπορεί με τις παραπάνω μεθόδους να τεθεί διάγνωση, να λαμβάνονται υπόψη οι κίνδυνοι από τις προτεινόμενες και εξατομικευμένες, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών χειρουργικές μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας του ΜΠΟ, ανάλογα πάντα με τις προτιμήσεις και προσωπικές αποφάσεις του ασθενούς.

Β) Τι είδους χειρουργική εκτομή απαιτείται για το θετικό για κακοήθεια ΜΠΟ (λοβεκτομή ή περιορισμένη εκτομή πνεύμονα όπως σφηνοειδής εκτομή ή ανατομική τμηματεκτομή);

Προσεγγίζοντας το ερώτημα αν η λοβεκτομή ή η περιορισμένη εκτομή πνευμονικού παρεγχύματος είναι η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση ΜΠΟ που βρέθηκε θετικός για κακοήθεια (μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα – ΜΜΚΠ) διεγχειρητικά, βρήκαμε στη διεθνή βιβλιογραφία 286 άρθρα από τα οποία καταλήξαμε σε 8 πιο σχετικά για το ερώτημά μας. ΜΠΟ οφειλόμενοι σε μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα ή μεταστάσεις ήταν εκτός αντικειμένου της μελέτης. Οι συγγραφείς, το έτος, ιατρικό περιοδικό και το είδος της δημοσίευσης, οι ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν, και τα πιο σχετικά με την ανασκόπησή μας αποτελέσματα, περιέχονται συνοπτικά στον Πίνακα 2α.

Ξεκινήσαμε από τη γνωστή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Ginsberg και Rubinstein του 1995, όπου σε αντίθεση τόσο με άλλες μελέτες της εποχής της, όσο και με μεταγενέστερες, αναφέρθηκε ότι η περιορισμένη εκτομή πνεύμονα σχετιζόταν με υψηλότερα ποσοστά τοπικών υποτροπών και θνητότητας σχετιζόμενης με τον καρκίνο, χωρίς να προσφέρει καλύτερα ποσοστά μετεγχειρητικής θνητότητας, νοσηρότητας ή απώτερης διατήρησης της πνευμονικής λειτουργίας από τη λοβεκτομή. Έτσι σχολιάστηκε επικριτικά όσον αφορά στη σωστή εξαγωγή συμπερασμάτων δεδομένου ότι είχε ελλιπή δεδομένα σχετικά με τη δειγματοληψία λεμφαδένων μεσοθωρακίου, ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν μόλις 4,5 έτη και τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης υπολογίστηκαν από χρονοδιαγράμματα επιβίωσης⁵. Στη συνέχεια συμπεριλάβαμε τη μετα-ανάλυση των Nakamura και συνεργατών, του 2005, οι οποίοι μελετώντας 2790 ασθενείς, αν και με σημαντική ετερογένεια δεδομένων που έκανε δύσκολη την αξιολόγησή τους, δεν διαπίστωσαν στατιστικά

σημαντικές διαφορές στην επιβίωση ασθενών με ΜΠΟ που αποδείχθηκε ΜΜΚΠ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε λοβεκτομή ή περιορισμένη εκτομή⁶. Το 2006, οι Okada και συνεργάτες, σε μια επίσης σημαντική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη δύο ομάδων ασθενών με ΜΠΟ, που αποδείχθηκε ΜΜΚΠ, χωρίς ετερογένεια δεδομένων και μεταβλητών, όπου 262 υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή και 305 σε περιορισμένη εκτομή, κατάφεραν να ανατρέψουν τα αποτελέσματα των Ginsberg και Rubinstein, καθώς παρατήρησαν ότι η συνολική και η ελεύθερη νόσου επιβίωση ασθενών που υποβάλλονταν σε λοβεκτομή ή περιορισμένη εκτομή ήταν παρόμοια, όπως επίσης και τα ποσοστά τοπικών υποτροπών και η πρόγνωση⁷. Το 2006, οι El-Sherif και συνεργάτες, μελετώντας αναδρομικά 784 ασθενείς με ΜΠΟ που αποδείχθηκε ΜΜΚΠ, εκ των οποίων 577 υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή και 207 με μειωμένες καρδιοπνευμονικές εφεδρείες υποβλήθηκαν σε περιορισμένη εκτομή, παρατήρησαν ότι στους τελευταίους δεν επηρεάστηκε σημαντικά η ελεύθερη νόσου επιβίωση ($p=0,24$) και τα ποσοστά τοπικών υποτροπών ήταν παραπλήσια, σε αντίθεση με τη συνολική τους επιβίωση που ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p=0,004$) πιθανώς λόγω των συνυπαρχουσών παθήσεων⁸. Το 2008, σε μια αναδρομική μελέτη, οι Sienei και συνεργάτες, συνέκριναν την επιβίωση 87 ασθενών με ΜΠΟ που αποδείχθηκε ΜΜΚΠ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε περιορισμένη εκτομή λόγω μειωμένων καρδιοπνευμονικών εφεδρειών, εκ των οποίων 31 υποβλήθηκαν σε σφηνοειδείς εκτομές με επιλεκτικό λεμφαδενικό καθαρισμό και 56 υποβλήθηκαν σε ανατομικές τμηματεκτομές πνεύμονα με συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό, σε διάστημα 17 ετών. Οι δύο ομάδες όχι μόνο δεν είχαν σημαντικές διαφορές ως προς το φύλο, ηλικία, ιστολογία, μέγεθος όγκου, μετεγχειρητικές επιπλοκές και άλλες παραμέτρους, αλλά ανεξάρτητα με αυτές, τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονταν σε ανατομική τμηματεκτομή σε σχέση με εκείνα των ασθενών που υποβάλλονταν σε σφηνοειδείς εκτομές, (80% vs 48%, $p=0,005$), των θανάτων σχετιζόμενων με καρκίνο (29% vs 52%, $p=0,016$) και των τοπικών υποτροπών (16% vs 55%, $p=0,001$), είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Έκτοτε δε καθιερώθηκε ότι οι μελέτες επιβίωσης ασθενών με ΜΠΟ, οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ, που υποβάλλονται σε περιορισμένη εκτομή θα πρέπει να διαχωρίζουν τις ανατομικές τμηματεκτομές από τις σφηνοειδείς εκτομές⁹. Το 2009, σε μια άλλη αναδρομική μελέτη, οι De Giacomo και συνεργάτες συγκρίνοντας την έκβαση 152 ασθενών με ΜΠΟ που αποδείχθηκε ΜΜΚΠ, εκ των οποίων 116 υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή και 36 σε περιορισμένη εκτομή λόγω μεγάλης ηλικίας

ΠΙΝΑΚΑΣ 2Α. Μελέτες σχετικές με το είδος της χειρουργικής εκτομής που απαιτείται για το θετικό για κακοήθεια μονήρη πνευμονικό όζο (λοβεκτομή ή περιορισμένη εκτομή πνεύμονα)

Βιβλιογραφική αναφορά	Ομάδες ασθενών	Επιβίωση	Τοπική υποτροπή	Σχόλια
Ginsberg and Rubinstein (1995) ATS Μελέτη τυχαιοποιημένου ελέγχου	Λοβεκτομή: 125 Περιορισμένη εκτομή (σφηνοειδής ή ανατομική τμηματεκτομή): 122	Λοβεκτομή: 69,6% Περιορισμένη εκτομή: 60,65%	Λοβεκτομή: 6,4% Περιορισμένη εκτομή: 17,2% (p=0,008)	30% αύξηση ποσοστών θανάτου με περιορισμένη εκτομή (p=0,08) και 75% αύξηση ποσοστών τοπικής υποτροπής (p= 0,02)
Nakamura et al (2005) CANCER Συστηματική ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	Λοβεκτομή: 1887 Περιορισμένη εκτομή: 903	Διαφορά 5ετούς επιβίωσης: 3.6%	Δεν αναφέρεται	Όχι στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης
Okada et al (2006) TCVS Προοπτική μη Τυχαιοποιημένη μελέτη	Λοβεκτομή: 262 Περιορισμένη εκτομή: 305	Λοβεκτομή: 89.1% Περιορισμένη εκτομή: 89.6%	Λοβεκτομή: 6,9% Περιορισμένη εκτομή: 4,9%	Ελεύθερη νόσου 5-ετής επιβίωση: Λοβεκτομή: 83,4% Περιορισμένη εκτομή: 85,9%
El-Sherif et al (2006) ATS Αναδρομική μελέτη	Λοβεκτομή: 577 Τμηματεκτομή: 85 Σφηνοειδής εκτομή: 122	Λοβεκτομή: 54% Περιορισμένη εκτομή: 40%	Λοβεκτομή: 8% Περιορισμένη εκτομή: 14%	Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (p=0,24)
SieneI et al (2008) EJCTS Αναδρομική μελέτη	Τμηματεκτομή: 56 Σφηνοειδής εκτομή: 31	Τμηματεκτομή: 71% Σφηνοειδής εκτομή: 48% (p=0,016)	Τμηματεκτομή: 16% Σφηνοειδής εκτομή: 55% (p=0,001)	Απομακρυσμένες μεταστάσεις: 18% μετά τμηματεκτομή και 10% μετά σφηνοειδή εκτομή (p = 0,53)
De Giacomo et al (2009) SJS Αναδρομική μελέτη	Λοβεκτομή: 116 Περιορισμένη εκτομή: 36	Λοβεκτομή: 64% Περιορισμένη εκτομή: 66,7%	Λοβεκτομή: 1,7% Περιορισμένη εκτομή: 5,5%	Ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων: 24% μετά λοβεκτομή και 11% μετά περιορισμένη εκτομή (p = 0,14)
Wolf et al (2012) ICVTS Αναδρομική μελέτη	Λοβεκτομή: 84 Περιορισμένη εκτομή: 154	Λοβεκτομή: 80% Περιορισμένη εκτομή: 59% (p=0,0027)	Λοβεκτομή: 8% Περιορισμένη εκτομή: 16% (p=0,011)	Ελεύθερη υποτροπής 5ετής επιβίωση: Λοβεκτομή: 87% Περιορισμένη εκτομή: 74% (p=0,049)
De Zoysa et al (2012) ICVTS Συστηματική ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	Λοβεκτομή: 14389 Περιορισμένη εκτομή (σφηνοειδής ή ανατομική τμηματεκτομή): 3115	Λοβεκτομή: 54-90% Περιορισμένη εκτομή: 40-89%	Λοβεκτομή: 1,3-19% Σφηνοειδής εκτομή: 15,5-30% Τμηματεκτομή: 2,7-22,7%	Όχι στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης αλλά στα ποσοστά τοπικής υποτροπής (ιδίως μετά σφηνοειδή εκτομή)

και συνυπαρχουσών παθήσεων, παρατήρησαν επίσης ότι τα ποσοστά επιβίωσης (64,4% vs 66,7%, $p=0,3$) δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε αντίθεση με τα ποσοστά τοπικών υποτροπών (6,9% vs 25%, $p=0,006$)¹⁰. Το 2009 επίσης παρουσιάστηκε από τους Rami-Porta και Tsuboi, μια πολύ σημαντική συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση όσον αφορά στη διαχείριση του ΜΠΟ που διεγχειρητικά αποδεικνύεται ΜΜΚΠ. Οι συγγραφείς βασίζόμενοι στα στοιχεία ένδεκα αναδρομικών και τριών προοπτικών μη τυχαιοποιημένων μελετών, διατύπωσαν συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες αναφερόμενοι ειδικά σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν λοβεκτομή, λόγω μειωμένων καρδιο-αναπνευστικών εφεδρειών και πρέπει να υποβληθούν σε περιορισμένη εκτομή, οι οποίες ελάχιστες τροποποιήσεις υπέστησαν από μεταγενέστερες ανασκοπήσεις. Μια περίληψη αυτών παρουσιάζεται για αυτό το λόγο ξεχωριστά στον Πίνακα 2β¹¹. Το 2012, οι Wolf και συνεργάτες, σε μία αναδρομική μελέτη 238 ασθενών με ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ, εκ των οποίων 84 υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή και 154 σε περιορισμένη εκτομή, διαπίστωσαν ότι η λοβεκτομή σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά συνολικής

($p=0,0027$) και ελεύθερης νόσου ($p=0,0496$) επιβίωσης. Επίσης οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περιορισμένη εκτομή ήταν ηλικιωμένοι ($p < 0,0001$), είχαν χειρότερη πνευμονική λειτουργία ($p < 0,00014$) και αν και υπήρχε μια τάση για υψηλότερα ποσοστά τοπικών υποτροπών για τη περιορισμένη εκτομή (16% vs 8%, $p=0,1117$), δεν υπήρξε διαφορά στα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων. Επίσης όταν υπήρχε και δειγματοληψία λεμφαδένων με την περιορισμένη εκτομή τα ποσοστά τοπικών υποτροπών και συνολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης ήταν παρόμοια εκείνων μετά από λοβεκτομή¹². Το 2102, οι De Zoysa και συνεργάτες, σε μια ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπου συμπεριέλαβαν 16 μελέτες εκ των οποίων μια μετα-ανάλυση και μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, συμπέραναν ότι οι σφηνοειδείς εκτομές σε σχέση με τις ανατομικές τμηματεκτομές συνοδεύονται από χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης και υψηλότερα ποσοστά υποτροπών και ότι η λοβεκτομή πρέπει να προτιμάται σε νεότερους ασθενείς με επαρκή καρδιοπνευμονική λειτουργία γιατί παρόλο που η περιορισμένη εκτομή συνοδεύεται από χαμηλότερα ποσοστά επιπλοκών και βραχύτερη παραμονή στο νοσοκομείο παρουσιάζει

ΠΙΝΑΚΑΣ 2B. Περίληψη κατευθυντήριων οδηγιών που αφορούν στο είδος της χειρουργικής εκτομής που συνιστάται σε θετικό για κακοήθεια μονήρη πνευμονικό όζο

Βιβλιογραφική αναφορά	Σύνοψη κατευθυντήριων οδηγιών
Rami-Porta και Tsuboi (2009) ERJ	(1) Περιορισμένες εκτομές πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με NSCLC, T1N0M0, που μπορούν να ανεχθούν λοβεκτομή διότι αν και δεν διαφέρουν σημαντικά στην συνολική επιβίωση, παρουσιάζουν > ποσοστά τοπικών υποτροπών (Degree of recommendation: A)
Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	(2) Περιορισμένες εκτομές είναι μια εναλλακτική που μπορεί να έχει παρόμοια πρόγνωση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν λοβεκτομή (Degree of recommendation: B)
	(3) όταν η περιορισμένη εκτομή είναι η μόνη που μπορεί να ανεχθεί ένας ασθενής τότε η ανατομική τμηματεκτομή είναι καλύτερη επιλογή από την σφηνοειδή εκτομή (μεγαλύτερη επιβίωση αλλά και λιγότερα ποσοστά τοπικών υποτροπών). (Degree of recommendation: B)
	(4) η ανατομική τμηματεκτομή εάν είναι εφικτή πρέπει να γίνεται σε όγκους διαμέτρου <2 cm (διότι τότε έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τη λοβεκτομή), ενώ η λοβεκτομή πρέπει να προτιμάται σε > 2 cm όγκους (Degree of recommendation: B)
	(5) η σφηνοειδής εκτομή πρέπει να προτιμάται σε ασθενείς >71 ετών διότι τότε έχει παρόμοια αποτελέσματα με τη λοβεκτομή (Degree of recommendation: B)
	(6) Τόσο για τις ανατομικές τμηματεκτομές όσο και για τις σφηνοειδείς εκτομές τα χειρουργικά όρια εκτομής πρέπει να έχουν τουλάχιστον 1 cm εύρος (Degree of recommendation: B)
	(7) εάν η σφηνοειδής εκτομή είναι η μόνη εκτομή που ένας ασθενής μπορεί να ανεχθεί τότε συνιστάται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (Degree of recommendation: B)
	(8) εάν η διεγχειρητική διάγνωση βρογχολοκυψελιδικού καρκινώματος είναι σίγουρη, σε ΜΠΟ <2cm, λόγω της μη διηθητικής φύσης του συγκεκριμένου νεοπλασματος και της ασυνήθους διήθησης λεμφαδένων, περιορισμένη εκτομή και χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό μπορεί να είναι επαρκής (Degree of recommendation: B)

υψηλότερα ποσοστά τοπικών υποτροπών. Αντιθέτως η περιορισμένη εκτομή έχει συγκρίσιμα με τη λοβεκτομή αποτελέσματα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 71 ετών και σε ασθενείς με μικρούς περιφερικούς ΜΠΟ¹³.

Γ) Με ποια μέθοδο (βίντεο υποβοηθούμενη θωρακοχειρουργική - VATS ή ανοικτή θωρακοτομή) πρέπει να γίνεται η χειρουργική βιοψία-εκτομή του ΜΠΟ;

Προσεγγίζοντας το ερώτημα αν η VATS ή η ανοικτή θωρακοτομή είναι η καλύτερη διαγνωστική και θεραπευτική χειρουργική μέθοδος για ασθενείς με ΜΠΟ βρήκαμε στη διεθνή βιβλιογραφία 252 άρθρα. Από αυτά καταλήξαμε σε 5 άρθρα που απαντούσαν καλύτερα το ερώτημα μας, 3 άρθρα ανασκόπησης και 2 αναδρομικές μελέτες. Οι συγγραφείς, το έτος, ιατρικό περιοδικό και το είδος της δημοσίευσης, οι ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν, και τα πιο σχετικά με την ανασκόπησης μας αποτελέσματα, περιέχονται συνοπτικά στον Πίνακα 3.

Το 2008, οι Whitson και συνεργάτες, σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση 39 δημοσιεύσεων, συγκρίνοντας 3256 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή με ανοικτή θωρακοτομή, με 3114 που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή με VATS, λόγω ΜΠΟ οφειλόμενου σε ΜΜΚΠ, χωρίς σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά τους, παρατήρησαν ότι τα ποσοστά επιπλοκών μετά από λοβεκτομή με VATS ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα της λοβεκτομής με ανοικτή θωρακοτομή ($p=0,018$). Επίσης αν και δεν υπήρχαν αρκετά δεδομένα σχετικά με το διενεργηθέντα λεμφαδενικό καθαρισμό και τις τοπικές υποτροπές, η λοβεκτομή με VATS σχετιζόταν με στατιστικά σημαντική μικρότερη μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ($p=0,016$) και μεγαλύτερη επιβίωση σε σχέση με τη λοβεκτομή μετά θωρακοτομή ($p=0,064$)¹⁴. Το 2012, οι Zhang και συνεργάτες, σε μια ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 21 δημοσιεύσεων με 2380 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή με VATS, και 3009 που υποβλήθηκαν σε λοβεκτομή με ανοικτή θωρακοτομή, λόγω ΜΠΟ οφειλόμενου σε ΜΜΚΠ, συνέκριναν αποτελέσματα που αφορούσαν στο συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή στην απλή δειγματοληψία λεμφαδένων μεσοθωρακίου, καθώς και σε ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων, τοπικών υποτροπών και επιβίωσης ασθενών και παρατήρησαν τα εξής: α) δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το αριθμό των αφαιρεθέντων ή εξεσθέντων λεμφαδένων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό ή δειγματοληψία λεμφαδένων μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ($p=0,14$), β) τα ποσοστά

απομακρυσμένων μεταστάσεων και τοπικών υποτροπών ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα της VATS ($p < 0,01$ και $p=0,03$, αντίστοιχα), όπου και το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ($p < 0,01$) ήταν σημαντικά υψηλότερο¹⁵. Όσον αφορά δε στην ανατομική τμηματεκτομή σε ασθενείς με ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ, οι Schuchert και συνεργάτες, το 2009, μελετώντας αναδρομικά 104 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ανατομικές τμηματεκτομές με VATS και 121 που υποβλήθηκαν σε ανατομικές τμηματεκτομές με θωρακοτομή (χωρίς σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά τους), παρατήρησαν τα εξής: α) περιεγχειρητικά δύο θανάτους (0,9%), μόνο στην ομάδα της θωρακοτομής, β) σημαντικά μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ($p < 0,001$) και λιγότερες επιπλοκές ($p=0,016$) για την τμηματεκτομή με VATS σε σχέση με την τμηματεκτομή με θωρακοτομή και γ) τα ποσοστά υποτροπών ($p=0,10$) και συνολικής επιβίωσης ($p=0,605$) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων¹⁶. Σε μια επίσης βιβλιογραφική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, οι Linden και συνεργάτες, το 2014 συμπέραναν ότι η ανατομική τμηματεκτομή με VATS αποτελεί κατάλληλη εναλλακτική της ανατομικής τμηματεκτομής με θωρακοτομή όσον αφορά στη νοσηρότητα, στην επιβίωση και στην ογκολογική ισοδυναμία της σε ασθενείς με ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ, αφού μελέτησαν 312 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τμηματεκτομή με VATS και 201 που υποβλήθηκαν σε τμηματεκτομή με θωρακοτομή και δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση ($p=0,605$) και την ελεύθερη νόσου επιβίωση ($p=0,996$) μεταξύ των δύο ομάδων¹⁷. Το 2016, οι Ghaly και συνεργάτες, μελετώντας αναδρομικά 91 ασθενείς με ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ, που υποβλήθηκαν σε ανατομική τμηματεκτομή με VATS και 102 που υποβλήθηκαν σε ανατομική τμηματεκτομή με ανοικτή θωρακοτομή, χωρίς σημαντικές διαφορές εκτός από τη μέση ηλικία ($p=0,016$), στα υπόλοιπα κλινικά χαρακτηριστικά τους, ούτε στα μετεγχειρητικά παθολογο-ανατομικά στάδια ($p=0,439$) ή στο μέσο αριθμό δειγματοληψίας λεμφαδένων μεσοθωρακίου ($p=0,234$), παρατήρησαν ότι η τμηματεκτομή με VATS σχετιζόταν με σημαντικά μικρότερη μέση διάρκεια νοσηλείας ($p=0,001$), λιγότερες πνευμονικές επιπλοκές ($p=0,02$), μεγαλύτερη 5ετή ελεύθερη νόσου επιβίωση ($p=0,013$) και συνολική επιβίωση ($p=0,017$)¹⁸.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μία πληθώρα διαγνωστικών επεμβατικών και μη μεθόδων και τεχνικών χρησιμοποιούνται για την διαφορική

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μελέτες σχετικές με τη προτιμώμενη μέθοδο (VATS ή ανοικτή θωρακοτομή) για τη χειρουργική βιοψία-εκτομή του μονήρη πνευμονικού όζου

Βιβλιογραφική αναφορά	Ομάδες ασθενών	Ποσοστά επιβίωσης	Επιπλοκές	Σχόλια
Whitson et al (2008) ATS Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	Θωρακοτομή: 3256 VATS: 3114	5ετής επιβίωση: - Θωρακοτομή: 65,6% - VATS: 80,1% (p=0,064)	- Θωρακοτομή: 31,2% - VATS: 16,4% (p=0,018)	Μέση διάρκεια νοσηλείας (ημέρες): - Θωρακοτομή: 13,3 - VATS: 8,3 (p=0,016)
Zhang Z et al (2012) EJCTS Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	Θωρακοτομή: 3009 VATS: 2380	Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης (RR: 1,10; CI: 1,04-1,17, p<0,01), διαπιστώθηκαν στην ομάδα της VATS	Ο σχετικός κίνδυνος απομακρυσμένης μετάστασης (RR: 0.61; 95% CI: 0,48-0,78; p<0,01) και τοπικής υποτροπής (RR: 0,66; 95% CI: 0,46-0,95; p<0,03) ήταν σημαντικά χαμηλότερος για την ομάδα της VATS	Χωρίς σημαντικές διαφορές στον αριθμό των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν ή εξετάστηκαν μεταξύ των δύο ομάδων (p=0,14)
Schuchert et al, (2009) JTCVS Αναδρομική μελέτη	Ανατομική τμηματεκτομή με Θωρακοτομή: 121 Ανατομική τμηματεκτομή με VATS: 104	Χωρίς διαφορές στην ελεύθερη νόσου (p=0.996) ή συνολική επιβίωση (p=0.605) Συνολικές υποτροπές: - Θωρακοτομή: 24% - VATS: 16%	- Θωρακοτομή: 61,15% - VATS: 44,23% (p=0,016)	Μέση διάρκεια νοσηλείας (ημέρες): - Θωρακοτομή: 7 - VATS: 5 (p=0,01) Μέσος αριθμός εξαιρεθέντων λεμφαδένων - Θωρακοτομή: 9,1 - VATS: 6,4 (p=0,003)
Linden et al (2014) ICVTS Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	Ανατομική τμηματεκτομή με Θωρακοτομή: 201 Ανατομική τμηματεκτομή με VATS: 312	Χωρίς σημαντικές διαφορές η 5ετής ελεύθερη νόσου και η συνολική επιβίωση	Επιπλοκές: - Θωρακοτομή: 30% - VATS: 15-25% Ποσοστά μετατροπής σε ανοικτή επέμβαση: 0-2%	Μεγαλύτερη διαφορά μέσης διάρκειας νοσηλείας (ημέρες): - Θωρακοτομή: 8,3 - VATS: 3,5
Ghaly et al (2016) ATS Αναδρομική μελέτη	Ανατομική τμηματεκτομή με Θωρακοτομή: 102 Ανατομική τμηματεκτομή με VATS: 91	5-ετής συνολική επιβίωση: - Θωρακοτομή: 62% - VATS: 75% (p=0,017) 5-ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση: - Θωρακοτομή: 47% - VATS: 58% (p=0,013)	Πνευμονικές επιπλοκές: - Θωρακοτομή: 26,5% - VATS: 13,2% (p=0,022)	Μέση διάρκεια νοσηλείας (ημέρες): - Θωρακοτομή: 5 - VATS: 4 (p=0,001) Μέσος αριθμός δειγματοληψίας λεμφαδένων: - Θωρακοτομή: 8 - VATS: 7 (p=0,104)

*VATS: video-assisted thoracic surgery (βίντεο-υποβοηθούμενη θωρακοχειρουργική)

διάγνωση του ΜΠΟ και κυρίως για την διάκρισή του σε καλοήγη ή κακοήγη. Οι κλινικές και απεικονιστικές παράμετροι που καθορίζουν την πιθανότητα κακοήθειας για το ΜΠΟ, είναι: α) σχετιζόμενες με τον ασθενή, όπως ηλικία, κάπνισμα, αιμόπτυση, προηγούμενο ιστορικό κακοήθειας και β) σχετιζόμενες με τον όζο όπως μέγιστη διάμετρος, εντόπιση, όρια, περίγραμμα, ρυθμός αύξησης μεγέθους (προηγούμενες ακτινογραφίες θώρακος), πάχος τοιχωμάτων κοιλότητας, πρότυπα αποτιτάνωσης, ενίσχυση της αντίθεσης μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού στην αξονική τομογραφία θώρακος και πρόσληψη ράδιο-σεσημασμένης γλυκόζης στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-scan). Το 1997, οι Swensen και συνεργάτες πρότειναν ένα κλινικό μοντέλο εκτίμησης της πιθανότητας του ΜΠΟ για κακοήθεια μέσω τριών κλινικών και τριών ακτινολογικών μεταβλητών: $e^x / (1+e^x)$ όπου e η βάση των φυσικών λογάριθμων και $x = -6,8272 + 0,0391$ (ηλικία) $+ 0,7917$ (κάπνισμα) $+ 1,3388$ (καρκίνος) $+ 0,1274$ (διάμετρος) $+ 1,0407$ (ακίδωση) $+ 0,7838$ (ΜΠΟ στον άνω λοβό)¹⁹. Εκτός από τις απεικονιστικές μεθόδους σημαντική είναι και η συμβολή της βρογχοσκόπησης, κυρίως για τους κεντρικότερους εντόπισης όζους, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με διάφορες μεθόδους λήψης βιοψίας ή κυτταρολογικής, όπως η διαβρογχική βιοψία με παρακέντηση (Transbronchial Needle Aspiration -TBNA) σε ορατές βλάβες ή με τη μέθοδο βρογχικού 'βουρτσίσματος' (brushing) ή βρογχο-κυψελιδικής 'έκπλυσης' (washing) σε μη ορατές βλάβες. Εκτός από τις κλασσικές επεμβατικές μεθόδους όπως η βιοψία με λεπτή βελόνη (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB) υπό την καθοδήγηση αξονικής τομογραφίας, έχουν αναπτυχθεί νέες διαγνωστικές και επεμβατικές μέθοδοι, όπως η εικονική βρογχοσκόπηση (3-D ανασύσταση εικόνων από αξονικό τομογράφο), η καθοδηγούμενη βρογχοσκόπηση ηλεκτρομαγνητικής πλοήγησης (Electromagnetic Navigation Bronchoscopy - ENB), η βρογχοσκόπηση με ενδοβρογχικό υπερηχογράφημα (Endobronchial Ultrasound, - EBUS), που μπορούν επίσης να συνδυάζονται και με λήψη βιοψίας ή κυττάρων. Όσον αφορά δε στις χειρουργικές μεθόδους διάγνωσης και θεραπείας είτε με VATS είτε με ανοικτή θωρακοτομή, η βιοψία-εκτομή του αδιάγνωστου ΜΠΟ που αρχικά γίνεται είναι η σφηνοειδής εκτομή του που αποστέλλεται για ταχεία βιοψία. Εάν αυτή είναι αρνητική για κακοήθεια δεν χρειάζεται να γίνει τίποτε περαιτέρω και ακολουθεί σύγκλιση της ή των χειρουργικών τομών κατά ανατομικά στρώματα για ολοκλήρωση της επέμβασης. Εάν όμως είναι θετική για κακοήθεια τότε μπορούν να γίνουν τα εξής: α) τίποτε περισσότερο από την προηγηθείσα σφηνοειδή εκτομή εφόσον δεν ενδείκνυται χειρουργικά (μονήρης μετάσταση,

παρουσία θετικών μεσοθωρακικών λεμφαδένων) ή δεν το αντέχει ο ασθενής λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων (πνευμονοπάθεια, καρδιοπάθεια, κ.λπ.), β) ανατομική τμηματεκτομή πνεύμονα που αν και αυτή θεωρείται περιορισμένη εκτομή, όπως και η σφηνοειδής εκτομή πνεύμονα, έχει σε πολλές μελέτες παρόμοια ποσοστά 5ετούς επιβίωσης, υποτροπών, επιπλοκών και διάρκειας νοσηλείας με την λοβεκτομή και γ) λοβεκτομή πνεύμονα που θεωρείται ως η πιο ογκολογικά επαρκής εγχείρηση για ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ.

Μελετώντας τη διεθνή βιβλιογραφία βρήκαμε ότι οι ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση στα πλαίσια της διερεύνησης του ΜΠΟ είναι αρκετά καλά καθορισμένες και οι κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε αποδείξεις αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία, που έχει ο κλινικός ιατρός στην διάθεση του, όσον αφορά την στρατηγική διαχείρισης του ΜΠΟ. Γενικά η αυξημένη πιθανότητα για κακοήθεια και η αδυναμία να τεθεί ιστολογική διάγνωση με λιγότερο επεμβατικές μεθόδους είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες που θα οδηγήσουν σε χειρουργική παρέμβαση, διαγνωστική ή και θεραπευτική αφού ληφθεί πάντα υπόψη και η προσωπική προτίμηση του ασθενούς. Όσον αφορά δε στους καλοήθεις ΜΠΟ, αν διαγνωστούν διεγχειρητικά πρέπει να εξαιρούνται λόγω ενδεχόμενων επιπλοκών ή κακοήθους εξαλλαγής και όπως και για τους μεταστατικούς όζους του πνεύμονα, η σφηνοειδής εκτομή ή ακόμη και η εκπυρήνισή τους είναι αρκετή²⁻⁴.

Σχετικά με το ερώτημα αν η λοβεκτομή ή η περιορισμένη εκτομή πνεύμονα (ανατομική τμηματεκτομή ή σφηνοειδής εκτομή) είναι η καλύτερη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ, από την ανασκόπησή μας προκύπτουν τα εξής: α) η λοβεκτομή φαίνεται ότι παραμένει η πιο αποδεκτή χειρουργική εκτομή κυρίως για νέους ασθενείς με επαρκή καρδιοπνευμονική λειτουργία, β) για ασθενείς >70 ετών ή εκείνους με περιορισμένη καρδιοπνευμονική λειτουργία, φαίνεται ότι οι περιορισμένες εκτομές μπορεί να είναι συγκρίσιμες με τη λοβεκτομή, όσον αφορά τα ποσοστά επιβίωσης, αλλά οι σφηνοειδείς εκτομές παρόλο που παρουσιάζουν λιγότερες επιπλοκές και μικρότερο χρόνο νοσηλείας σε σχέση με τις λοβεκτομές, σχετίζονται με περισσότερες τοπικές υποτροπές και γ) πρέπει να γίνεται διάκριση ανάμεσα στις σφηνοειδείς εκτομές και τις ανατομικές τμηματεκτομές οι οποίες παρουσιάζουν σε αρκετές μελέτες συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά των λοβεκτομών ως προς την ογκολογική τους επάρκεια, τα ποσοστά τοπικών υποτροπών και επιβίωσης των ασθενών με ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ εκτός από ορισμένες

μορφές ΜΜΚΠ με λιγότερο διηθητικό χαρακτήρα, όπως το βρογχολοκυψελιδικό καρκίνωμα, που φαίνεται ότι μπορούν να αντιμετωπιστούν επαρκώς με σφηνοειδείς εκτομές⁵⁻¹³.

Προσεγγίζοντας το ερώτημα αν η περιορισμένη εκτομή ή η λοβεκτομή πνεύμονα με VATS ή με θωρακοτομή είναι η καλύτερη διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδος για ασθενείς με ΜΠΟ οφειλόμενο σε ΜΜΚΠ, βρήκαμε ότι οι περιορισμένες εκτομές πνεύμονα ή οι λοβεκτομές με VATS σε σχέση με εκείνες που γίνονται με ανοικτή θωρακοτομή παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας, νοσηρότητας (ιδίως πνευμονικών επιπλοκών), υποτροπών και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας. Σε κέντρα δε με εμπειρία, παρά τις τεχνικές δυσκολίες που παρουσιάζουν είναι εξίσου ασφαλείς και ογκολογικά επαρκείς και πρέπει να προτιμώνται σε ασθενείς με μειωμένη καρδιοπνευμονική λειτουργία¹⁴⁻¹⁹.

Συμπερασματικά λοιπόν αν και δόθηκαν απαντήσεις στα ερωτήματα που θέσαμε στην ανασκόπησή μας υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί όπως η ετερογένεια δεδομένων και αποτελεσμάτων από τις διαφορετικές δημοσιεύσεις (αναδρομικές, προοπτικές, ανασκοπήσεις) που συμπεριλάβαμε σε αυτή ή οι διαφορετικοί στόχοι που

τίθενται από τους συγγραφείς τους, αλλά και το γεγονός ότι αυτές είναι σε κάποιο βαθμό επηρεασμένες από την εμπειρία και τη συνήθη πρακτική των χειρουργών στα κέντρα όπου εκπονήθηκαν. Συνεπώς είναι αναγκαία η διεξαγωγή νέων μελετών τυφλού τυχαιοποιημένου ελέγχου τόσο για τη σύγκριση της VATS με τη θωρακοτομή, για τη διενέργεια λοβεκτομών ή περιορισμένων εκτομών πνεύμονα, όσο και για τη σύγκριση αυτών των τύπων εκτομής ξεχωριστά για την αντιμετώπιση του ΜΠΟ που αποδεικνύεται διεγχειρητικά ΜΜΚΠ.

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Καμία

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Καμία

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

Indications and methods of surgical treatment of solitary pulmonary nodule

John Karathanassis¹,
Konstantinos Potaris¹,
Aphrodite Karathanassis²,
Marios Konstantinou¹,
Konstantinos Syrigos³

¹Department of Thoracic Surgery, Sotiria General Hospital, Athens, GR

²Oncology Department, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK ³Department of Oncology, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

³Oncology Unit of the 3rd Internal Medicine Department of Athens University, Sotiria General Hospital, Athens, GR

Key words:

- Solitary pulmonary nodule,
- Non-small cell lung cancer,
- Lobectomy,
- Thoracotomy,
- Video-assisted thoracic surgery,
- Wedge resection,
- Anatomic segmentectomy

Correspondence:

Konstantinos Potaris, MD
Consultant Thoracic Surgeon, Department of Thoracic Surgery, General Hospital Sotiria General Hospital Sotiria, 152 Messoghion Ave, Athens 115 27, GR
Phone: + 30-697-208-0007, Fax: + 30-210-601-2587
E-mail: konstantinopotaris@yahoo.com

SUMMARY

PURPOSE: The diagnosis and treatment of solitary pulmonary nodule (SPN) is a common but complex clinical problem, for which the investigation of the role of thoracic surgery comprised the purpose of the present study. **METHODS:** By computerized literature search we tried to answer three questions: a) when is surgical resection (diagnostic or therapeutic) of SPN is indicated? b) what type of surgical resection is required {lobectomy or limited (sublobar) lung resection such as wedge resection or anatomic segmentectomy} for malignant SPN? and c) by what method (VATS or open thoracotomy) should be performed biopsy-resection of SPN? **RESULTS:** We noted that the increased probability for malignancy of a SPN as reflected by the existing imaging methods and the failure to set histological diagnosis with modern invasive but non-surgical methods are the main indications for thoracic surgical intervention (diagnostic or therapeutic). About whether lobectomy or sublobar resection is the best surgical treatment approach, we found that although they have comparable survival rates, wedge resection is associated with fewer complications, shorter hospitalization but higher percentages of local recurrences in contrast to anatomic segmentectomy which has similar results to those of lobectomy. As to whether video-assisted thoracic surgery or open thoracotomy is the best diagnostic or therapeutic surgical approach for a SPN, they exhibit comparable results, both diagnostically and therapeutically. **CONCLUSIONS:** More randomized controlled trials are needed for comparing video-assisted thoracic surgery with open thoracotomy and the various types of surgical resection of SPN.

Pneumon 2016, 29(4):348-356.

INTRODUCTION

Solitary pulmonary nodule (SPN) is defined as a comprehensive radiographic lesion with clear boundaries, diameter ≤ 30 mm, which is completely

surrounded by pulmonary parenchyma, without concomitant atelectasis, mediastinal lymphadenopathy or pleural effusion. This is a fairly common clinical problem, the management of which remains complicated because malignant SPNs must be diagnosed and treated promptly using the possible safer and less invasive method before turning to a surgical approach. An estimated 150,000 SPNs are detected annually in the US, and more frequently in a random chest roentgenogram or a chest computerized tomography (CT). Approximately 30-40% of these are due to malignant neoplasms and the remaining to benign diseases such as specific and non-specific inflammations, vascular malformations, benign tumors, and so forth¹.

Therefore, surgical resection is considered mandatory firstly for malignant SPNs as in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) the 5-year survival rate exceeds 80%, and secondly for benign SPNs because of potential complications such as bleeding, atelectasis, pneumonia or malignant degeneration.

An important factor in SPN management is the 'possibility of malignancy' on the assessment of which have been used methods, such as Bayes analysis and logistic regression. Generally, when the possibility for malignancy is considered 'low' periodical monitoring of the lesion is recommended usually with low dose chest CT. As the probability increases, the necessity to set histological diagnosis or to remove the SPN surgically ensues, moving always from the less to the more invasive diagnostic methods, and when they fail, we turn to surgical diagnosis and treatment methods, the most commonly used of which are: a) video-assisted thoracic surgery (VATS), and b) conventional open thoracotomy.

In this review we tried to answer three questions: a) when is surgical resection (diagnostic or therapeutic) of SPN indicated? b) what type of surgical resection is required {lobectomy or limited (sublobar), lung resection such as wedge resection or anatomic segmentectomy} for malignant SPN? and c) by what method (VATS or open thoracotomy) should be performed biopsy-resection of SPN?

METHODS

We conducted a computerized literature search in the major medical databases (PubMed, EMBASE, OVID), to find systematic reviews, randomized control trials, retrospective studies and other relevant articles in English published from 1990 to 2015. The relevant to our review subject terms or key words occurred during our initial

literature investigation were: solitary pulmonary nodule, coin lesion, non-small cell lung cancer, wedge resection, segmentectomy, limited or sublobar resection, lobectomy, video-assisted thoracic surgery, and thoracotomy. The above selected search terms were based on typical key words and on survey on the reference lists of relevant articles and publications.

RESULTS

A) When is surgical resection (diagnostic or therapeutic) of SPN indicated?

Regarding the indications for surgical biopsy-resection of SPN we selected three articles, as the most relevant to our review, the basic recommendations and guidelines of which are widely accepted and recognized internationally as the most effective for SPN management. As shown in Table 1, where we quoted features of the above articles, Macmahon and colleagues, in 2005, recommended with the approval of the scientific community Fleischner, the first guidelines on the management of SPN up to 8 mm, diagnosed by computed tomography². In 2007, Gould and colleagues, presented clinical practice guidelines, working for the American College of Chest Physicians, with 29 proposals on SPN management³. The same group of authors (Gould and colleagues), in 2013, published the latest and most up to date proposals on SPN management and presented also a useful algorithm summarizing the latest monitoring strategy for diagnosis and treatment of SPN⁴. From these three studies it was established that patients with SPN must be evaluated by using existing imaging and invasive diagnostic methods and depending on the possibility of malignancy of the SPN either staying in monitoring or if the above methods fail to set histological diagnosis, taking into account the risks of proposed and personalized surgical diagnosis and treatment methods of SPN, always based on guidelines and depending on their personal preferences too.

B) What type of surgical resection is required for malignant SPN [lobectomy or limited (sublobar) lung resection such as wedge resection or anatomic segmentectomy]?

Approaching the question whether lobectomy or sublobar resection of lung parenchyma is the best treatment approach for SPN, diagnosed to be NSCLC, intraoperatively, we found in the literature 286 articles of which we selected 8 as more relevant to our review. SPNs due

TABLE 1. Summary of recommendations and guidelines for management of solitary pulmonary nodule

Reference	- Summary of guidelines and recommendations for solitary pulmonary nodule (SPN) management		
MacMahon et al. (2005), Radiology	- Recommendations for monitoring and management of SPN ≤ 8 mm detected accidentally on chest CT:		
	SPN size	Low-risk patients	High-risk patients
	<4 mm	No need to follow up	Follow up CT at 12 months. If no change need no follow up
	4-6 mm	Follow up CT at 12 months. If no change need not follow up	Initial follow up CT at 12-24 months and at 18-24 months if no change
	6-8 mm	Initial follow up CT at 12-24 months and at 18-24 months if no change	Initial follow up CT at 3-6 months and then at 9-12 and 24 months if no change
	> 8 mm	Follow up CT at 3, 9 and 24 months then CT with iv contrast, PET scan, and \pm biopsy	Follow up CT at 3, 9 and 24 months after CT with iv contrast, PET scan, and \pm biopsy

Gould et al. (2007), CHEST

- The guidelines related to SPN 8-30 mm, and multiple nodules when they are accidentally discovered during SPN investigation with emphasis on:

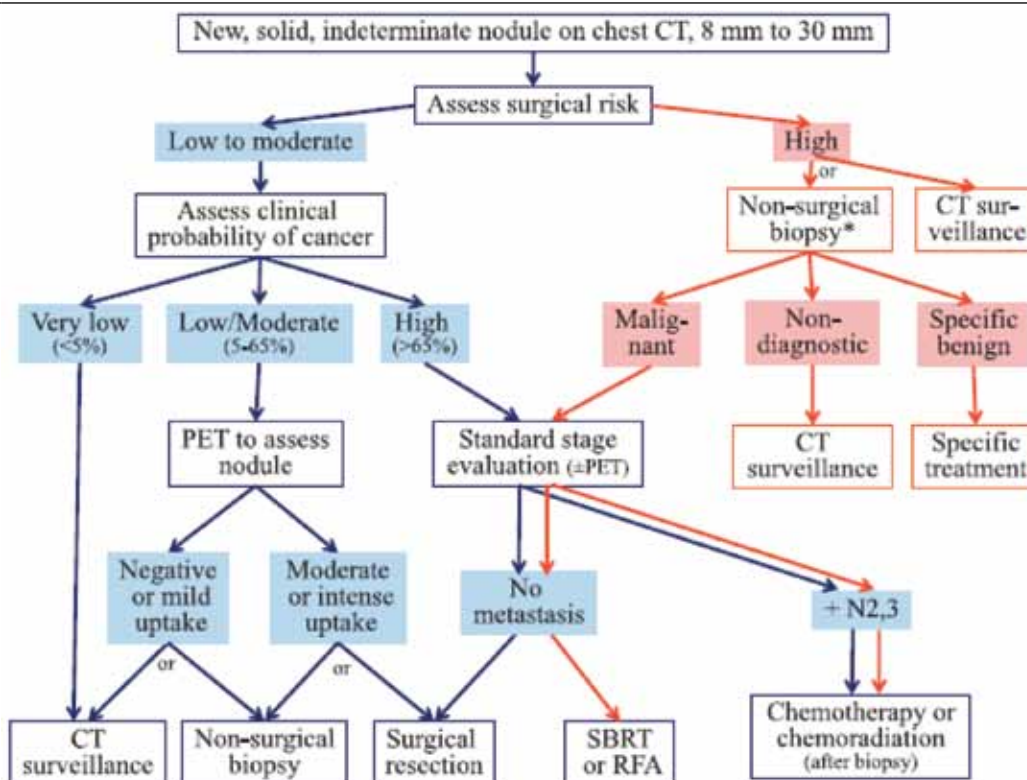
- (1) assessment of risk factors for the probability of malignancy
- (2) value of imaging techniques (e.g. old chest X-rays),
- (3) evaluation of advantages and disadvantages of SPN management methods (e.g. observation, biopsy), and
- (4) weight to the preferences of each patient

....

- Surgical biopsy-resection in patients with SPN (8-10 mm) is recommended when:

- (1) probability of malignancy moderate to high (> 60%),
- (2) hypermetabolic nodule in PET-scan
- (3) the fully informed patient wishes

Gould et al. (2013), CHEST



*CT: computerized tomography; PET-scan: positron emitted tomography scan; SBRT: stereotactic body radiation therapy; RFA: radio-frequency ablation;

to small cell lung cancer or metastases were beyond the object of our survey. The authors, year, journal, and type of publication, patient groups studied, and most relevant results, of the selected articles are summarized in Table 2a.

We started with the known randomized controlled study of Ginsberg and Rubinstein of 1995, where in contrast both with other studies of its time, and subsequent, it was reported that limited lung resection was associated with higher rates of local recurrence, and cancer associated mortality, without offering better rates of postoperative mortality, morbidity or ultimate preservation of lung function as regards to lobectomy. This study was commented critically in terms of correct conclusions as it had insufficient data on mediastinal lymph node sampling, the average follow-up was only 4.5 years, and 5-year survival was calculated from survival curves⁵. Then we included the meta-analysis of Nakamura and colleagues, who, in 2005, studying 2790 patients (although with significant data heterogeneity, which made difficult their evaluation), found no statistically significant differences in the survival of patients with SPN, proved NSCLC, who underwent lobectomy or limited resection⁶. In 2006, Okada and coworkers, in an important prospective randomized study with two groups of patients with SPN, demonstrated to be NSCLC, and without data of variable heterogeneity, wherein 262 underwent lobectomy, and 305 sublobar resection, managed to reverse the results of Ginsberg and Rubinstein as they reported that overall and disease-free survival, local recurrences rates, and prognosis in patients undergoing lobectomy or sublobar resection were similar⁷. In 2006, El-Sherif and colleagues, studied retrospectively 784 patients with SPN, proved NSCLC, of whom 577 underwent lobectomy and 207, with cardiopulmonary impairment, underwent sublobar resection. They observed that in patients with sublobar resection local recurrences rates were similar, and disease-free survival did not differ significantly ($p=0.24$), as opposed to overall survival rate ($p=0.004$), which was significantly lower, probably due to the comorbidities⁸. In another retrospective study Siemel and coworkers, in 2008, compared the survival of 87 patients with SPN, proved NSCLC, who underwent sublobar resections, due to cardiopulmonary impairment, of which 31 were wedge resections with lymph node sampling, and 56 were anatomical segmentectomies with systematic lymph node dissection, during a 17-year period. The two groups not only had no significant differences in sex, age, histology, tumor size, postoperative complications and other parameters, but regardless 5-year survival rates of patients undergoing segmentectomies,

as compared with those undergoing wedge resections (80% vs 48%, $p=0.005$), cancer associated mortality rates (29% vs 52%, $p=0.016$), and local recurrences rates (16% vs 55%, $p=0.001$), had statistically significant differences. Therefore, it was established that patients' survival studies with SPN due to NSCLC, undergoing sublobar resection, should separate the segmentectomies from wedge resections⁹. Similarly to the aforementioned studies, De Giacomo and colleagues, in 2009, comparing retrospectively the outcome of 152 patients with SPN, proved NSCLC, of whom 116 underwent lobectomy and 36 sublobar resection, due to advanced age and comorbidities, reported that survival rates (64.4% vs 66.7%, $p=0.3$), had no statistically significant difference in contrast to local recurrences rates (6.9% vs 25%, $p=0.006$)¹⁰. In 2009, Rami-Porta and Tsuboi, published an important systematic review and meta-analysis with regard to the management of SPN that was intraoperatively proven NSCLC. The authors based on the results of eleven retrospective and three prospective non-randomized studies, and reported recommendations and guidelines concerning specifically patients who cannot tolerate lobectomy due to cardio-respiratory impairment, and have to undergo sublobar resection, which underwent insignificant modifications by subsequent reviews; therefore, we presented a summary of these separately in Table 2b¹¹. In 2012, Wolf and colleagues, in a retrospective study of 238 patients with SPN due to NSCLC, of whom 84 underwent lobectomy and 154 sublobar resection, noted that lobectomy was associated with significantly higher rates of overall ($p=0.0027$) and disease free ($p=0.0496$) survival; they also reported that patients who underwent sublobar resection were older ($p < 0.0001$), had worse lung function ($p < 0.00014$), and although there was a trend towards higher local recurrences rates (16% vs 8%, $p=0.1117$), there was no difference in distant metastases rates, and additionally, when lymph node sampling was performed with sublobar resections, local recurrence rates and overall and disease-free survival rates were similar to those after lobectomy¹². Finally, De Zoysa and coworkers, in 2012, by performing an international literature review, which included 16 studies of which a meta-analysis and a randomized controlled trial, concluded that wedge resections compared to anatomic segmentectomies were associated with lower survival rates, and higher recurrence rates, and that lobectomy should be preferred in younger patients with adequate cardiopulmonary reserves despite the fact that sublobar resection is associated with lower morbidity rates and shorter hospital stay; on the contrary, sublobar resection is associated with comparable to lo-

TABLE 2A. Studies on the type of surgical resection required positive for malignancy solitary pulmonary nodule (lobectomy or sublobar lung resection)

Reference	Patients' Groups	Survival	Local recurrences	Comments
Ginsberg and Rubinstein (1995) ATS randomized control study	Lobectomy: 125 Sublobar resection (Wedge or anatomical segmentectomy): 122	Lobectomy: 69.6% Sublobar resection: 60.65%	Lobectomy: 6.4% Sublobar resection: 17.2% (p=0.008)	30% increase in death rates with limited resection (p=0.08) and 300% increase in local recurrence rates (p=0.008)
Nakamura et al (2005) CANCER Systematic review and meta-analysis	Lobectomy: 1887 Sublobar resection: 903	5-year survival difference: 3.6%	Not mentioned	No statistically significant difference in survival rates
Okada et al. (2006) TCVS Prospective non randomized study	Lobectomy: 262 Sublobar resection: 305	Lobectomy: 89.1% Sublobar resection: 89.6%	Lobectomy: 6.9% Sublobar resection: 4.9%	Disease-free 5-year survival: Lobectomy: 83.4% Sublobar resection: 85.9%
El-Sherif et al (2006) ATS Retrospective study	Lobectomy: 577 Segmentectomy: 85 Wedge resection: 122	Lobectomy: 54% Sublobar resection: 40%	Lobectomy: 8% Sublobar resection: 14%	No statistically significant difference in disease-free survival (p=0.24)
SieneI et al (2008) EJCTS Retrospective study	Segmentectomy: 56 Wedge resection: 31	Segmentectomy: 71% Wedge resection: 48% (p=0.016)	Segmentectomy: 16% Wedge resection: 55% (p=0.001)	Distant metastases: 18% after segmentectomy and 10% after wedge resection (p=0.53)
De Giacomo et al (2009) SJS Retrospective study	Lobectomy: 116 Sublobar resection: 36	Lobectomy: 64% Sublobar resection: 66.7%	Lobectomy: 1.7% Sublobar resection: 5.5%	Rates of distant metastases: 24% after lobectomy and 11% after sublobar resection (p=0.14)
Wolf et al (2012) ICVTS Retrospective study	Lobectomy: 84 Sublobar resection: 154	Lobectomy: 80% Sublobar resection: 59% (p=0.0027)	Lobectomy: 8% Sublobar resection: 16% (p=0.11)	5-year recurrence-free survival: Lobectomy: 87% Sublobar resection: 74% (p=0.049)
De Zoysa et al (2012) ICVTS Systematic review and meta-analysis	Lobectomy: 14389 Sublobar resection (wedge or anatomical segmentectomy): 3115	lobectomy: 54-90% Sublobar resection: 40-89%	Lobectomy: 1.3 to 19% Wedge resection: 15.5-30% Segmentectomy: 2.7 to 22.7%	No statistically significant difference in survival rates, but in local recurrence rates (especially after wedge resection)

bectomy results in patients >71 years and in those with small, peripheral SPN¹³.

C) By what method (VATS or open thoracotomy) should be performed biopsy-resection of SPN?

Attempting to answer the question whether VATS or

TABLE 2B. Summary of guidelines relating to the type of surgical resection recommended for malignant solitary pulmonary nodule

Reference	Summary of Guidelines
Rami-Porta and Tsuboi (2009) ERJ	(1) Sublobar resections should be avoided in patients with NSCLC, T1N0M0, who can tolerate lobectomy because although they are associated with no significantly different survival they present >local relapse rates (Degree of recommendation: A)
Systematic Review and Meta-analysis	(2) Sublobar resection is an alternative that can have similar prognosis in patients who cannot tolerate lobectomy (Degree of recommendation: B)
	(3) When sublobar resection is the only a patient can tolerate then anatomic segmentectomy is a better option than wedge resection because of higher survival and lower local recurrences rates (Degree of recommendation: B)
	(4) Anatomical segmentectomy if feasible should be performed in tumors <2 cm in diameter (as it has comparable to lobectomy results), while in tumors >2cm lobectomy should be preferred (Degree of recommendation: B)
	(5) Wedge resection should be preferred in patients >71 years as it has similar to lobectomy results (Degree of recommendation: B)
	(6) Regarding both anatomic segmentectomy and wedge resection surgical resection margins should be at least 1 cm width (Degree of recommendation: B)
	(7) If wedge resection is the only resection a patient can tolerate then postoperative radiotherapy is recommended (Degree of recommendation: B)
	(8) If an intraoperative diagnosis of bronchiole-alveolar carcinoma is guaranteed in SPN <2cm, due to the non-invasive nature of this tumor and the abnormal lymph infiltration sublobar resection without lymph node dissection can be sufficient (Degree of recommendation: B)

open thoracotomy is the best diagnostic or therapeutic surgical procedure for patients with SPN we came across 252 articles, in the literature, of which we selected five, three reviews and two retrospective studies, that best served our aim. The authors, year, journal, and type of publications, patients groups studied, and the most relevant to our study results, are summarized in Table 3.

In 2008, Whitson and coworkers, reviewed 39 publications, comparing 3256 patients with SPN due to NSCLC, who underwent open thoracotomy lobectomy with 3114 who underwent VATS lobectomy (without significant differences in their characteristics). They observed that complication rates after VATS lobectomy were significantly lower than those of open thoracotomy lobectomy; and although there was not enough data on the conducted lymph node dissection and local recurrences, VATS lobectomy was associated with a statistically significant lower mean duration of hospitalization ($p=0.016$), and longer survival than the open thoracotomy lobectomy ($p=0.064$)¹⁴. In 2012, Zhang and colleagues, in a review and meta-analysis of 21 publications with 2380 patients with SPN proved NSCLC, who underwent VATS lobectomy, and 3009 who underwent open thoracotomy lobectomy, compared the results relating to systematic

mediastinal lymph node dissection (LND), versus lymph node sampling (LNS), rates of distant metastases, local recurrences and patients' survival and concluded that: a) there was no statistically significant difference in the number of removed or examined lymph nodes in patients undergoing LND or LNS between the two patient groups ($p=0.14$), b) distant metastases rates and local relapse was significantly lower in the VATS group ($p < 0.01$ and $p=0.03$, respectively), as opposed to 5-year survival rate ($p < 0.01$), which was significantly higher in the VATS group too¹⁵. Regarding anatomic segmentectomies performed in patients with SPN, proved NSCLC, Schuchert and colleagues, in 2009, studied retrospectively 104 patients underwent VATS anatomic segmentectomies 121 underwent open thoracotomy anatomic segmentectomies (without significant differences in their characteristics), and noted that: a) there were two perioperative deaths (0.9%), only in the thoracotomy group, b) hospitalization and morbidity were significantly shorter ($p < 0.001$, and $p=0.016$, respectively) for the VATS group, and c) relapse rates ($p=0.10$) and overall survival ($p=0.605$) did not differ significantly between the two groups¹⁶. In another literature review and meta-analysis, Linden and colleagues, in 2014, concluded that VATS anatomic segmentectomy was

TABLE 3. Studies related to the preferred method (VATS or open thoracotomy) for surgical biopsy-resection of the solitary pulmonary nodule

Reference	Patients' Groups	Survival	Complications	Results
Whitson et al (2008), ATS Systematic Review and Meta-analysis	Thoracotomy: 3256 VATS: 3114	5-year survival: - Thoracotomy: 65.6% - VATS: 80.1% (p=0.064)	- Thoracotomy: 31.2% - VATS: 16.4% (p=0.018)	Average length of stay (days): - Thoracotomy: 13.3 - VATS: 8.3 (p=0.016)
Zhang Z. et al (2012), EJCTS Systematic Review and Meta-analysis	Thoracotomy: 3009 VATS: 2380	Significantly higher survival rates (RR: 1.10; CI: 1.04-1.17, p<0.01), found in the VATS group	The relative risk of distant metastases (RR: 0.61; 95% CI: 0.48-0.78; p<0.01) and local recurrences (RR: 0.66; 95% CI: 0.46- 0.95; p<0.03) were significantly lower for the VATS group	No significant differences in the number of lymph nodes examined between the two groups (p=0.14)
Schuchert et al, (2009), JTCVS Retrospective study	Anatomic segmentectomy with Thoracotomy: 121 Anatomical segmentectomy with VATS: 104	No differences in disease-free (p=0.996) or overall survival (p=0.605) Relapses: - Thoracotomy: 24% - VATS: 16%	- Thoracotomy: 61.15% - VATS: 44.23% (p=0.016)	Average length of stay (days): - Thoracotomy: 7 - VATS: 5 (p=0.01) Average number of resected lymph nodes - Thoracotomy: 9.1 - VATS: 6.4 (p=0.003)
Linden et al (2014), ICVTS Systematic Review and Meta-analysis	- Anatomic segmentectomy with Thoracotomy: 201 - Anatomic segmentectomy with VATS: 312	No significant differences in 5-year disease-free and overall survival	Complications: - Thoracotomy: 30% - VATS: 15-25% Conversion rates in open surgery: 0-2%	Greatest difference in average length of stay (days): - Thoracotomy: 8.3 - VATS: 3.5
Ghaly et al (2016), ATS Retrospective study	Anatomic segmentectomy with Thoracotomy: 102 Anatomical segmentectomy with VATS: 91	5-year overall survival: - Thoracotomy: 62% - VATS: 75% (p=0.017) 5-year disease-free survival: - Thoracotomy: 47% - VATS: 58% (p=0.013)	Pulmonary complications: - Thoracotomy: 26.5% - VATS: 13.2% (p=0.022)	Average length of stay (days): - Thoracotomy: 5, - VATS: 4 (p=0.001) Average number of lymph node sampling: - Thoracotomy: 8 - VATS: 7 (p=0.104)

an appropriate alternative to open thoracotomy anatomic segmentectomy with respect to morbidity, survival and 'oncology' equivalence in patients with SPN due to NSCLC, as they studied 312 patients underwent VATS anatomic segmentectomy and 201 submitted to open thoracotomy anatomic segmentectomy. They also reported no statistically significant differences in overall survival (p=0.605) and disease-free survival (p=0.996) between the two groups¹⁷.

In 2016 Ghaly and coworkers, studying retrospectively 91 patients with SPN due to NSCLC, who underwent VATS anatomic segmentectomy and 102 underwent open thoracotomy anatomic segmentectomy {without significant differences, except for mean age (p=0.016), in their characteristics, nor in the postoperative pathological stage (p=0.439), or in mediastinal lymph node sampling number (p=0.234)}, observed significantly lower mean

duration of hospitalization ($p=0.001$), fewer pulmonary complications ($p=0.02$), and higher 5-year disease-free survival ($p=0.013$) and overall survival ($p=0.017$), in the VATS group¹⁸.

DISCUSSION

A plethora of diagnostic non-invasive methods have been used in the differential diagnosis of SPN, and in particular to distinguish between benign or malignant. Clinical and imaging parameters that determine the likelihood of malignancy of the SPN are a) related to the patient, such as age, smoking, hemoptysis, prior history of malignancy, and b) associated with the SPN such as maximum diameter, location, boundaries, contour, rate of size increase (previous chest x-rays), wall thickness, calcification patterns, contrast enhancement after administration of contrast in chest CT and intake of radio-labeled glucose in PET-scan. In 1997, Swensen and colleagues, proposed a clinical assessment model of SPN potential for malignancy through three clinical and radiological variables: $e^x / (1 + e^x)$, where e is the base of natural logarithms and $x = -6.8272 + 0.0391(\text{age}) + 0.7917(\text{smoking}) + 1.3388(\text{cancer}) + 0.1274(\text{diameter}) + 1.0407(\text{spikes}) + 0.7838(\text{SPN in the upper lung lobe})$ ¹⁹. In addition to imaging methods important is the contribution of bronchoscopy, especially for centrally located SPN, when combined with various biopsy or cytological methods, such as transbronchial needle aspiration biopsy (TBNA), in visible lesions or bronchial 'brushing' or broncho-alveolar washing in non-visible lesions. In addition to conventional invasive procedures such as fine needle aspiration biopsy (FNAB), under CT guidance, new diagnostic and interventional procedures have been developed such as virtual bronchoscopy with 3-D reconstruction of images from a CT scanner, guided electromagnetic navigation bronchoscopy (ENB), bronchoscopy with endobronchial ultrasound (EBUS), which can also be combined with biopsy or aspiration of cells. As regards to surgical diagnosis and treatment of an undiagnosed SPN, either with VATS or with open thoracotomy, a biopsy-resection is initially performed by wedge resection of SPN sent for frozen section. If this is negative for malignancy nothing needs to be done further, and closure of incisions, in anatomical layers, follows in order to complete the operation. However, if frozen section is positive for malignancy there are the following options: a) no more than the wedge resection needs to be done if surgically contraindicated (solitary metastasis

or presence of positive mediastinal lymph nodes) or the patient cannot tolerate it due to comorbidities, b) proceed to anatomic segmentectomy which although is considered limited lung resection, in the literature it seems to be associated with similar to lobectomy rates of 5-year survival, local recurrences, complications, and duration of hospitalization, and c) lung lobectomy which is considered the most oncologically adequate procedure for patients with SPN proved NSCLC.

Studying the literature, we found that indications for surgical intervention in the context of SPN investigation are quite well defined, and with the existing evidence-based guidelines constitute the most important tools for the clinician, in terms of SPN management strategy. Generally, the increased probability of malignancy of the SPN, and the inability to set histological diagnosis with the less invasive diagnostic methods, are the two most important factors that lead to surgical intervention, diagnostic or therapeutic, taking always into account the personal preference of the patients too. As regards benign SPN, diagnosed intraoperatively, and metastatic lung nodules, wedge resection or even nodule enucleation is sufficient²⁻⁴. If the SPN is due to NSCLC the question whether lobectomy or sublobar resection (anatomic segmentectomy or wedge resection) is the best therapeutic approach our review revealed the following: a) lobectomy appears to remain the most acceptable resection primarily for young patients with adequate cardiopulmonary function, b) for patients >70 years of age or those with limited cardiopulmonary function, it appears that sublobar resections may be comparable with lobectomy regarding survival rates, but wedge resections although have the advantages of lower related morbidity and shorter hospital stay, as compared to lobectomy, are associated with more local recurrences, c) anatomic segmentectomies should be distinguished from wedge resections because in the literature they have been associated with comparable to lobectomies results, regarding their oncological adequacy, as well as rates of local recurrences and survival of patients with SPN, proved intraoperatively NSCLC, except from specific types of NSCLC with less invasive nature, such as bronchiole-alveolar carcinoma, that are sufficiently addressed with wedge resections⁵⁻¹³.

Attempting to answer the question whether sublobar resection or lobectomy performed via VATS or open thoracotomy is the best diagnostic and therapeutic method for patients with SPN due to NSCLC, our review showed that lobectomy or sublobar resections performed by VATS in comparison to those performed by open thoracotomy

are associated with lower rates of mortality, morbidity (particularly pulmonary complications), recurrences, and shorter hospitalization; in centers with experience VATS resections despite technical difficulties are oncologically equivalent, and safe and should be preferred in patients with compromised cardiopulmonary function¹⁴⁻¹⁹.

In conclusion, although answers were given to the questions we raised in our review there are limitations such as data and results heterogeneity of different publications (retrospective, prospective, reviews), that we have included in our review as well as the different objectives set by their authors, and the fact that they are to some extent influenced by the experience and the common practice of surgeons in the centers they were performed. Therefore, it is necessary to conduct further blinded and randomized controlled studies so as to compare on the one hand lobectomies and sublobar resections performed by the VATS approach with those performed by open thoracotomy, and on the other hand sublobar resections with lobectomies separately, whether they are appropriate for patients' management with SPN proved NSCLC.

FINANCIAL SUPPORT

None.

CONFLICT OF INTEREST

None.

REFERENCES

1. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc* 1993;68:378-85.
2. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner society. *Radiology* 2005;237:395-400.
3. Gould MK, Fletcher J, Lannetoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Ed). *Chest* 2007;132:108S-30S.
4. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer (3rd Ed): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:93S-120S.
5. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615-23.
6. Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:1033-7.
7. Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:769-75.
8. El Sherif A, Gooding WE, Santos R, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13year analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:408-16.
9. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *EJCTS* 2008;33:728-34.
10. De Giacomo T, Di Stasio M, Diso D, Anile M, Venuta F, Furio Coloni G. Sub-lobar lung resection of peripheral T₁N₀M₀ NSCLC does not affect local recurrence rate. *Scand J Surg* 2009;98:225-8.
11. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009;33:426-35.
12. Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, et al. Lobectomy versus sublobar resection for small (2 cm or less) non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1819-25.
13. De Zoysa MK, Hamed D, Routledge T, Scarci M. Is limited pulmonary resection equivalent to lobectomy for surgical management of stage I non small cell lung cancer? *ICVTS* 2012;14:816-20.
14. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1965-70.
15. Zhang Z, Zhang Y, Feng H, et al. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better than thoracotomy for early stage non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis. *EJCTS* 2013;44:407-14.
16. Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1318-25.
17. Linden D, Linden K, Oparka J. In patients with resectable non-small-cell lung cancer, is video-assisted thoracoscopic segmentectomy a suitable alternative to thoracotomy and segmentectomy in terms of morbidity and equivalence of resection? *ICVTS* 2014;19:107-10.
18. Ghaly G, Kamel M, Nasar A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is a safe and effective alternative to thoracotomy for anatomical segmentectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2016;101:465-72.
19. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157:849-55.

Δύσπνοια οφειλόμενη σε γιγαντιαία κύστη ωοθήκης

Δήμητρα Χαϊνή¹,
Ελευθέριος Μαρκάτης³,
Χριστίνα Πουλή²,
Ανδρέας Αυθίνος³,
Μάνος Αντονάκης³,
Ηλίας Παπανικολάου³,
Κώστας Παγκράτης³,
Θεανώ Δημητρίου²,
Ελευθερία Χαϊνή³

¹Ιατρικό Κέντρο "Μαγνητική Τομογραφία Κέρκυρας"

²Ακτινολογικό Εργαστήριο Γ.Ν. Κέρκυρας

³Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν. Κέρκυρας

Λέξεις κλειδιά

- Δύσπνοια
- Γιγαντιαία κύστη ωοθήκης.

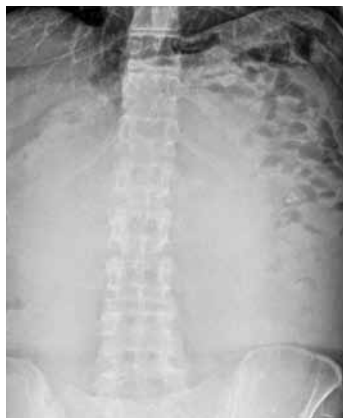


ΕΙΚΟΝΑ 1. Εικόνα της ασθενούς απεικονίζουσα μεγάλη κοιλιακή διάταση.

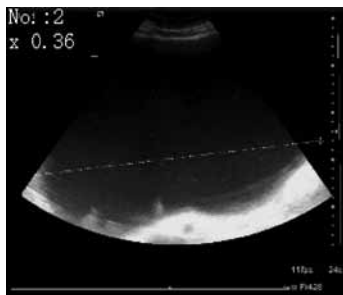
Αλληλογραφία

Ελευθερία Χαϊνή, MMSc, Πνευμονολόγος
E-mail: elhaini@otenet.gr

Γυναίκα, 57 ετών προσήλθε για δύσπνοια στην κόπωση. Το ιστορικό περιλάμβανε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και κύστη ωοθήκης διαμέτρου 10 εκ. διαγνωσθείσα προ 10ετίας. Η ασθενής είχε αρνηθεί χειρουργική εξαίρεση. Κατά την αντικειμενική εξέταση παρουσίαζε κορεσμό οξυγόνου 92%, στην εισπνοή αέρα, μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος κάτω πνευμονικών πεδίων άμφω και μεγάλη ανώδυνη διόγκωση της κοιλίας (εικόνα 1) με μείωση των εντερικών ήχων. Η σπироμέτρηση (FVC, FEV1, FEV1/FVC%) έδειξε περιοριστικό σύνδρομο. Η ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία θώρακα έδειξαν αμφοτερόπλευρη άνωση των διαφραγμάτων. Η ακτινογραφία κοιλίας έδειξε ομότιμη σκίαση καταλαμβάνουσα σχεδόν ολόκληρη την περιοχή της κοιλίας με παρεκτόπιση των εντερικών ελίκων προς την περιφέρεια (εικόνα 2). Ο υπέρηχος κοιλίας (εικόνα 3) και η υπολογιστική τομογραφία κοιλίας (εικόνα 3) έδειξαν κυστικόμορφη εξεργασία καταλαμβάνουσα όλη την κοιλία, διαμέτρου 33.0 εκατοστών. Η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση. Η βιοψία έδειξε κύστη ωοθήκης βάρους 20 Kgr.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Απλή ακτινογραφία κοιλίας απεικονίζει ομότιμη σκίαση καταλαμβάνουσα σχεδόν ολόκληρη την περιοχή της κοιλίας με παρεκτόπιση των εντερικών ελίκων προς την περιφέρεια.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Υπέρηχος κοιλίας.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Υπολογιστική τομογραφία κοιλίας.

ΕΙΚΟΝΕΣ 3, 4. Ο υπέρηχος κοιλίας (εικόνα 3) και η υπολογιστική τομογραφία κοιλίας (εικόνα 4) έδειξαν κυστικόμορφη εξεργασία καταλαμβάνουσα όλη την κοιλία, διαμέτρου 33.0 εκατοστών.

Dyspnea due to a giant ovarian cyst

Dimitra Haini¹,
Eleftherios Markatis³,
Christina Pouli²,
Andreas Afthinos³,
Manos Antonakis³,
Elias Papanikolaou³,
Kostas Pagratis³,
Theano Dimitriou²,
Eleftheria Haini³

¹Medical Center "Magnetic Tomography of Corfu"

²Radiology Lab Corfu General Hospital

³Pulmonary Department Corfu General Hospital

Key words

- Dyspnea,
- Giant ovarian cyst



FIGURE 1. Image of the patient showing a large abdominal enlargement.

Correspondence to:

Eleftheria Haini, MMSc, Chest physician
E-mail: elhaini@otenet.gr

A 57-years-old woman was presenting complaining for dyspnea on excursion. Her medical history included deep venous thrombosis and an ovarian cyst 10 cm in diameter diagnosed 10 years ago. The patient had refused surgical excision. On examination the patient had an oxygen saturation of 92%, on room air, bilateral decreased breath sounds of lower lung fields, and a large painless abdomen enlargement (Figure 1). Spirometry (FVC, FEV1, FEV1/FVC%) showed a restrictive pattern. Chest radiograph and computerized tomography showed bilateral elevation of diaphragms. An

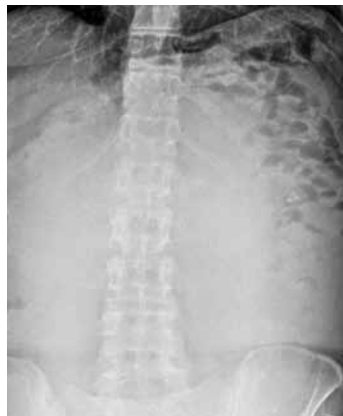


FIGURE 2. Abdominal radiograph shows an homogenous opacity occupying almost all the abdomen.

abdomen radiography (Figure 2) showed an homogenous opacity occupying almost all the abdomen. **Abdominal ultra sound** (Figure 3) and **computerized tomography** (Figure 4) showed a cystic formation occupying all the abdomen, 33.0 cm in diameter. The patient underwent surgical excision of the cyst. Biopsy showed an ovarian cyst weighting 20 Kgr.

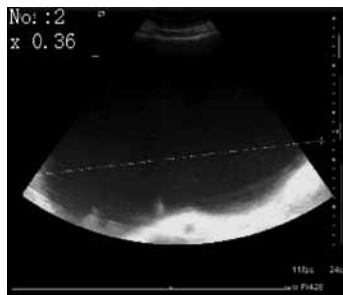


FIGURE 3. Abdominal ultra sound.



FIGURE 4. Abdominal computerized tomography.

FIGURES 3, 4. An abdominal ultra sound (Figure 3) and computerized tomography (Figure 4) showed a cystic formation occupying all the abdomen, 33.0 cm in diameter.

Αμφοτερόπλευρο ινοελάστωμα θώρακα

Δήμητρα Χαΐνη¹,
Ιωάννης Γιαννόπουλος²,
Σπυρίδων Καρδάμης¹,
Αντώνης Λειβαδιώτης²,
Αντώνιος Πάσχος¹,
Σπυρίδων Καρδακάρης²,
Χρήστος Σκούρτης²,
Δημήτριος Τρούσας²

¹Ιατρικό Κέντρο "Μαγνητική Τομογραφία Κέρκυρας"

²Ορθοπαιδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Κέρκυρας

Λέξεις κλειδιά

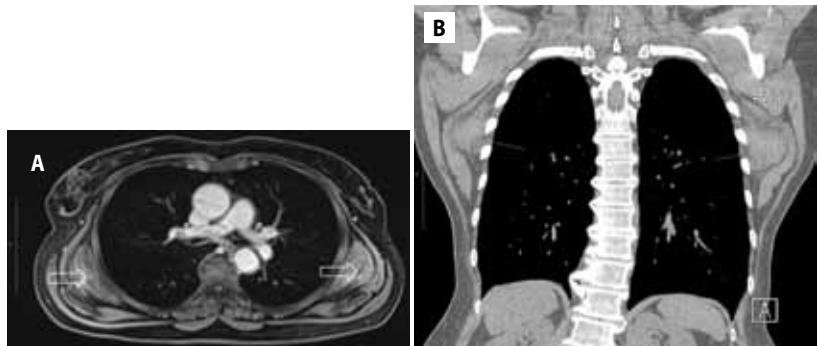
- Ινοελάστωμα θώρακα



ΕΙΚΟΝΑ 1. Υπολογιστική τομογραφία θώρακα. Απεικονίζονται αμφοτερόπλευρα συμπαγή μορφώματα (βέλη) με πυκνότητα σκελετικών μυών στα πλάγια θωρακικά τοιχώματα στο ύψος των ωμοπλάτων.

Γυναίκα 62 ετών με ελεύθερο ιστορικό προσήλθε για αμφοτερόπλευρα συμπαγή μορφώματα στις περιοχές των ωμοπλάτων. Η ακτινογραφία θώρακα ήταν αρνητική παθολογικών ευρημάτων. Η υπολογιστική τομογραφία θώρακα (Εικόνα 1) έδειξε αμφοτερόπλευρα συμπαγή μορφώματα πυκνότητας σκελετικών μυών εντοπισμένων μεταξύ των ωμοπλάτων και του θωρακικού τοιχώματος. Η μαγνητική τομογραφία θώρακα (Εικόνα 2 Α, Β) έδειξε συμμετρικά ατρακτοειδούς σχήματος συμπαγή ανομοιογενή μορφώματα με εναλλασσόμενες γραμμοειδείς περιοχές έντασης σκελετικών μυών και λίπους στα πλάγια θωρακικά τοιχώματα, επί τα εντός των πρόσθιων οδοντωτών μυών και επί τα εκτός των πλευρικών τόξων, στο ύψος των ωμοπλάτων. Οι διαστάσεις αμφοτέρων των μορφωμάτων ήταν $10 \times 7 \times 3.5$ εκ. Τα υπόλοιπα ανατομικά μέρη του θώρακα (πνεύμονες, μεσοθωράκιο, αγγεία, θωρακικός κλωβός) δεν παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα στην υπολογιστική και μαγνητική τομογραφία θώρακα. Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι τυπικά ινοελαστώματος.

Το ινοελάστωμα αποτελεί σπάνιο, καλοήγη όγκο των μαλακών μοριών, περιγραφέν από τους Järni και Saxen το 1961¹. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει χειρουργική εξαίρεση μόνο επί συμπτωματικών ασθενών.



ΕΙΚΟΝΑ 2 (Α, Β). Μαγνητική τομογραφία θώρακα με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Απεικονίζονται συμμετρικά ατρακτοειδούς σχήματος συμπαγή ανομοιογενή μορφώματα (βέλη) με εναλλασσόμενες γραμμοειδείς περιοχές έντασης σκελετικών μυών και λίπους στα πλάγια θωρακικά τοιχώματα, επί τα εντός των πρόσθιων οδοντωτών μυών και επί τα εκτός των πλευρικών τόξων, στο ύψος των ωμοπλάτων, συμβατά με ινοελαστώματα. Οι διαστάσεις αμφοτέρων των μορφωμάτων ήταν $10 \times 7 \times 3.5$ εκ.

Αλληλογραφία

Δημήτριος Τρούσας, Ορθοπαιδικός
E-mail: dtrousas@yahoo.gr

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο

Bilateral chest elastofibroma

Dimitra Haini¹,
Ioannis Giannopoulos²,
Spyros Kardamis¹,
Antonis Livadiotis²,
Antonis Paschos¹,
Spyros Kardakaris²,
Christos Skourtis²,
Dimitrios Trousas²

¹Medical Centre "Magnitiki Tomography of Corfu"

²Orthopedic Department Corfu General Hospital

Key words:

- Chest elastofibroma



FIGURE 1. Chest computerized tomography reveals bilateral solid formations (arrows) with skeletal muscle density located in lateral thoracic walls at the level of the scapulae.

A 62 years-old woman with negative medical history was presenting complaining for bilateral solid enlargements in the area of scapulae. Chest radiograph was negative for abnormal findings. Chest computerized tomography (Figure 1) showed bilateral solid formations with skeletal muscle density located in front of the scapulae and lateral to thoracic wall. Chest magnetic resonance imaging (Figure 2 a, b) showed bilateral unencapsulated symmetrical spindle shaped solid formations located at the level of the scapulae, in front of the serratus anterior muscle and lateral to the ribs. The formations were heterogeneous with alternating linear regions of skeletal muscle and fat tissue intensity. Both formations were of similar dimensions, $10 \times 7 \times 3.5$ cm. The computerized tomography and magnetic resonance imaging evaluation of the chest were negative for abnormal findings of the lungs, mediastinum, vessels and thoracic cage. These imaging findings are typical for elastofibroma.

Elastofibroma is a rare, benign tumor of soft tissues firstly described by Järvi and Saxen in 1961 (1). It is more frequent in women older than 50 years-old age. Surgical excision is indicated only in severe symptomatic cases.

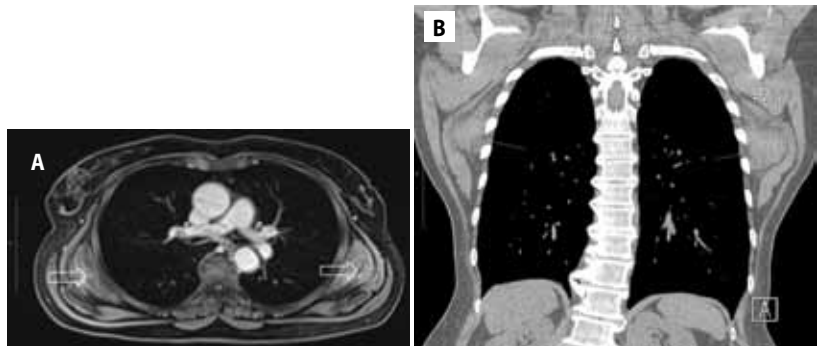


FIGURE 2 (A, B). Chest magnetic resonance imaging with intravenous contrast material shows (arrows) bilateral unencapsulated symmetrical spindle shaped solid formations located at lateral chest walls at the level of the scapulae, in front of the serratus anterior muscle and lateral to the ribs. The formations are heterogeneous with alternating linear regions of skeletal muscle and fat tissue intensity. Both formations were of similar dimensions, $10 \times 7 \times 3.5$ cm.

REFERENCE

1. Jarvi OH, Saxen AE. Elastofibroma dorsii. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. 1961;144, supplement 52:83–84.

Correspondence to:

Dimitrios Trousas, Orthopaedic Surgeon
E-mail: dtrousas@yahoo.gr