

CHOROBY CYWILIZACYJNE

Medyczne implikacje braku w systemach podgrzewania

Zaprzestanie palenia jest najskuteczniejszą strategią zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób u palacza. Każdego roku milionom osób palących udaje się zerwać z nałogiem. Wielu decyduje się jednak palić dalej bądź nie jest w stanie wyjść z nałogu, nawet po zastosowaniu środków farmakologicznych. Dlatego świat medycyny od lat poszukuje rozwiązań, które pozwoliłyby albo całkowicie wyeliminować potrzebę sięgnięcia po papierosa, albo chociaż zmniejszyć szkody zdrowotne wyrządzone paleniem.

Od ponad dekady prowadzone są prace technologiczne i badania naukowe w obszarze tzw. produktów o potencjalnie zredukowanym ryzyku dla palaczy. Ich skutkiem jest m.in. pojawienie się tzw. systemów podgrzewania tytoniu (*tobacco heating systems* – THS), wykorzystujących wyroby tytoniowe do podgrzewania (*heated tobacco products* – HTP), a także e-papierosów na płyny (*liquids*) z nikotyną. Prowadzone są też badania porównujące te produkty z papierosami i oceniające ich potencjalny wpływ na zdrowie palaczy. W szczególności w przypadku THS takie badania były już przedmiotem analiz wielu agend rządowych, a głos w ich sprawie zajmowały międzynarodowe agencje ochrony zdrowia publicznego.

Spalanie a podgrzewanie tytoniu: różne profile toksykologiczne

Spalanie tytoniu w papierosie skutkuje powstaniem mieszaniny ponad 6 tys. związków chemicznych, z których ok. 100 jest sklasyfikowanych jako szkodliwe i potencjalnie szkodliwe (*harmful and potentially harmful constituents* – HPHC). Zdecydowana większość z nich powstaje w trakcie spalania tytoniu w temperaturze sięgającej nawet 800°C. Dym papierosowy zawiera wysokie stężenia substancji toksycznych (np. tlenku węgla, formaldehydu i benzeny), co stanowi główną przyczynę powstawania chorób odtytoniowych.

Z kolei THS podgrzewają wkład tytoniowy, jednocześnie kontrolując i mierząc jego temperaturę, która utrzymywana jest poniżej 350°C. Dzięki temu zawarty we wkładzie tytoń nie zbliża się do temperatury inicjującej procesy spalania i tym samym nie powstaje dym znany z papierosów. Zamiast niego THS wydzielają aerozol zawierający – wg badań toksykologicznych dla urządzenia IQOS – ok. 530 substancji, w tym również szkodliwych dla zdrowia toksyn, ale w stężeniach znacznie mniejszych niż w dymie z papierosa. Podgrzewanie nadal

jest procesem koniecznym, żeby uwolnić nikotynę zawartą w tytoniu.

Brak procesów spalania w THS wykazano w naukowych badaniach eksperymentalnych. Potwierdzono w nich, że skład chemiczny aerozolu generowanego przez takie urządzenie w obecności tlenu jest zbliżony do składu chemicznego w atmosferze zawierającej wyłącznie azot, w której spalanie jest niemożliwe. Stwierdzono również, że aerozol powstały w wyniku podgrzewania tytoniu nie zawiera cząstek stałych wytwarzanych w procesach spalania tytoniu. W efekcie THS wytwarza aerozol zawierający krople płynu i gazu, ale nie generuje opartych na węglu stałych nanocząstek.

Niewystępowanie procesów spalania w THS oraz odmienny profil toksykologiczny aerozolu z tych systemów w porównaniu z dymem papierosowym zostały potwierdzone przez toksykologów z wielu krajów, m.in. Włoch, Wielkiej Brytanii, Japonii, Polski, USA, Australii, Niemiec, Szwajcarii, a także przez niezależną jednostkę badawczą w Nowej Zelandii [1].

Badanie kliniczne przeprowadzone przez włoską uczelnię Università di Catania również potwierdziło brak spalania w takich systemach. Stwierdzono w nim, że u palaczy korzystających z systemów podgrzewania tytoniu w odróżnieniu od palaczy papiero-

sów stężenie tlenu węgla w wydychanym powietrzu nie było zwiększone [2].

Dzięki uniknięciu spalania system podgrzewania tytoniu generuje aerozol zawierający mniejszą liczbę szkodliwych substancji chemicznych niż tradycyjny papieros, a ich stężenia są zredukowane średnio powyżej 90 proc. [3, 4].

Podobny zakres redukcji stężeń HPHC (ponad 95 proc.) odnotowano w aerozolu z THS dla czynników rakotwórczych, sklasyfikowanych w grupie 1 Międzynarodowej Agencji ds. Badań nad Rakiem (IARC). Zauważono także, że THS emituje wolne rodniki w stężeniu mniejszym o ponad

94 proc. [5], a reaktywne formy tlenu w stężeniu mniejszym o 85 proc. niż papierosy [6].

Redukcja narażenia na substancje toksyczne

Istotna redukcja narażenia na HPHC zawarte w aerozolu z niektórych systemów podgrzewania tytoniu została potwierdzona przez szereg instytucji ochrony zdrowia publicznego i niezależne laboratoria. Przykładowo, Ośrodek Wyrobów Tytoniowych (*Center of Tobacco Products* – CTP) amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wydał w kwietniu 2019 r. decyzję o dopuszczeniu



Dzięki uniknięciu spalania system podgrzewania tytoniu generuje aerozol zawierający mniejszą liczbę szkodliwych substancji chemicznych niż tradycyjny papieros, a ich stężenia są zredukowane średnio powyżej 90 proc.



procesów spalania tytoniu

do obrotu na amerykańskim rynku jednego z systemów podgrzewania tytoniu. Po przeglądzie badań naukowych FDA stwierdziła, że aerozol wytwarzany przez to urządzenie zawiera mniejszą liczbę substancji toksycznych niż dym papierosowy, a wiele ze zidentyfikowanych toksyn obecnych jest w mniejszym stężeniu niż w dymie papierosowym: narażenie na tlenek węgla (wynikające ze stosowania tego wyrobu przez palacza) jest porównywalne z narażeniem w normalnym otoczeniu, a stężenia akroleiny i formaldehydu są mniejsze niż w przypadku papierosów odpowiednio o 89–95 proc. i 66–91 proc. W lipcu 2020 r. FDA autoryzowała system podgrzewania tytoniu IQOS jako pierwsze i jak dotąd jedyne urządzenie o profilu zmodyfikowanego ryzyka (MRTP) z trzema następującymi informacjami:

- system IQOS podgrzewa tytoń, ale go nie spala;
- zmniejsza w ten sposób wytwarzanie HPHC;

”

Wystandaryzowane e-papierosy i systemy podgrzewania tytoniu zmniejszają narażenie palaczy na substancje toksyczne (w tym wolne rodniki i nanocząstki węglowe). Dlatego w niektórych krajach zaleca się ich używanie palaczom, którzy nie mogą wyjść z nałogu innymi metodami, jako formę redukcji szkód

– badania naukowe wykazały, że całkowite przejście z tradycyjnych papierosów na ten system redukuje narażenie organizmu na HPHC [9].

Niemiecki Federalny Instytut Oceny Ryzyka (BfR) również przeprowadził niezależną analizę tego systemu podgrzewania tytoniu. Stwierdza w niej, że: „stężenie głównych czynników rakotwórczych w substancjach emitowanych przez analizowany wyrób (podgrzewany) jest znacznie zmniejszone w stosunku do tradycyjnych papierosów tytoniowych i monitorowanie tych emisji za pomocą znormalizowanych procedur na automatach symulujących palenie generuje wiarygodne i powtarzalne dane, które stanowią użyteczną podstawę oceny narażenia oraz ryzyka dla zdrowia człowieka” [10].

W 2018 r. Koreańskie Ministerstwo Bezpieczeństwa Żywności i Leków (MFDS) potwierdziło, że średni spadek stężenia dziewięciu HPHC w aerozolah generowanych przez wybrane systemy podgrzewania tytoniu wyniósł ponad 90 proc. w stosunku do ich stężenia w dymie wytwarzanym przez pięć najczęściej sprzedawanych marek papierosów w Korei [11].

Opublikowane wyniki badań dotyczących systemów podgrzewania tytoniu dostępnych na różnych rynkach potwierdzają redukcję liczby i stężenia HPHC [10, 12–14]. Jest to zbieżne ze stwierdzeniem *Public Health England* (PHE), że w porównaniu z papierosami stosowanie wyrobów tytoniowych do podgrzewania, jak również wystandaryzowanych papierosów elektronicznych może się wiązać z mniejszym narażeniem użytkowników i osób postronnych na cząstki stałe oraz HPHC [15].

Dane naukowe wskazują, że w odróżnieniu od papierosów takie urządzenia jedynie podgrzewają płyn z nikotyną (e-papierosy) albo tytoń (THS), bez spalania go. To prowadzi do znacznej redukcji liczby i stężeń HPHC w wytwarzanym aerozolu w porównaniu z dymem z papierosa. A to z kolei sprawia, że wystandaryzowane e-papierosy i systemy podgrzewania tytoniu zmniejszają narażenie palaczy na substancje toksyczne (w tym wolne rodniki i nanocząstki węglowe). Dlatego w niektórych krajach zaleca się ich używanie palaczom, którzy nie mogą wyjść z nałogu innymi metodami, jako formę redukcji szkód.

Podgrzewanie tytoniu – alternatywa dla osób niemożących zerwać z nałogiem palenia papierosów

dr hab. n. med. Roman Sosnowski

specjalista urolog, członek Polskiego Towarzystwa Urologicznego i Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, FEBU (*Fellow of European Board of Urology*) – o alternatywnych formach palenia papierosów



Fot. Archiwum Sosnowskiego

Po pierwsze powinniśmy za wszelką cenę dążyć do zaprzestania palenia papierosów, a może nawet szerzej – do niezaczyniania palenia. Tylko w ten sposób możemy się uchronić przed jego negatywnymi skutkami. Czas potrzebny do tego, aby organizm się „zregenerował” po zaprzestaniu palenia, to długie, długie lata. W związku z tym, jeżeli ktoś pali, powinien rzucić palenie jak najszybciej, w jak najmłodszym wieku, najlepiej jeszcze przed 40. rokiem życia. Wiemy, że papierosy wytwarzają wiele substancji toksycznych, które negatywnie wpływają na nasz organizm, wywołując różne poważne schorzenia, m.in. choroby nowotworowe. W problemach urologicznych palenie papierosów jest istotnym tzw. modyfikowalnym czynnikiem ryzyka, dotyczy to m.in. raka pęcherza moczowego czy raka nerki. My jako urolodzy powinniśmy zachęcać pacjentów palących do zaprzestania tego nałogu. Wiemy, że to jest trudne, że taka osoba często sama nie może sobie poradzić z rzuceniem palenia, dlatego powinniśmy ją wspierać w tym procesie. To wsparcie polega m.in. na skierowaniu chorego do właściwej placówki, która wspomaga rzucenie palenia, gdzie wdraża się odpowiednie leczenie farmakologiczne, zapewnia pomoc psychologa czy ewentualnie zaleca substancje czy urządzenia, które dostarczają nikotynę. W sytuacji, kiedy te wszystkie czynności zawodzą i pacjent nie może skutecznie rzucić palenia, można pomyśleć o wdrożeniu innego sposobu dostarczania nikotyny, który redukuje działania niepożądane wynikające z palenia tradycyjnych papierosów – mam na myśli systemy podgrzewania tytoniu. Pragnę podkreślić, że w ten sposób nie wybieramy metody dostarczania nikotyny, która jest bezpieczna dla zdrowia, tylko wybieramy metodę, która jest mniej obciążająca dla zdrowia, co wynika z podgrzania, a nie spalania tytoniu (zdecydowanie niższy zakres temperatur). Nie można mówić, że przyjmowanie nikotyny w formie podgrzewaczy jest całkowicie bezpieczne. Nie jest, ale jest mniej toksyczne niż palenie tradycyjnych papierosów.

Wciąż prowadzone są badania dotyczące tego, jakie są stężenia biomarkerów, które powstają przy spalaniu standardowych papierosów oraz przy podgrzewaniu tytoniu i jaki *de facto* jest ich wpływ na zdrowie. Należy rozróżnić dwa pojęcia. Jedno to stężenie biomarkerów, a drugie to ich wpływ na losy danej osoby, czyli inaczej mówiąc – czy dane stężenie jest kancerogenne i w jakim zakresie. Na pewno wiemy, że w przypadku niektórych biomarkerów badania naukowe potwierdzają mniejsze stężenie tych substancji w podgrzewaczach tytoniu, ale niektóre występują w porównywalnym stężeniu. Wciąż jednak brakuje odległych wyników, które mówiłyby precyzyjnie o ich wpływie na zdrowie. W związku z tym nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy stężenie biomarkerów u osób, które całkowicie przestały się na systemy podgrzewania tytoniu, jest zbliżone do wartości stwierdzonych u osób, które całkowicie zaprzestały palenia. Potrzebne są dalsze badania. Mając możliwość zastosowania urządzeń do podgrzewania tytoniu o najprawdopodobniej mniejszej toksyczności niż tradycyjne papierosy, warto taką opcję terapii zastosować u palącego pacjenta. Zawsze jednak należy dążyć do nadrzędnego celu, jakim jest całkowite zaprzestanie palenia.

Badania kliniczne: aerozol z THS a dym z papierosa

W kilku badaniach klinicznych oceniano, czy redukcja powstawania HPHC w aerozolu z systemów podgrzewających tytoń wpływa na zmniejszenie narażenia na czynniki toksyczne w warunkach życia codziennego, jeśli dorosły palacz całkowicie zamienił papierosy na takie produkty. Sprawdzano także, czy ta zmiana wpłynęłaby na zdrowie palacza.

W jednym z takich badań przez 5 dni w warunkach stacjonarnych i przez 90 dni w warunkach ambulatoryjnych mierzono

badanym stężenia biomarkerów z krwi i moczu odzwierciedlających narażenie na wybrane HPHC. Stężenie tych biomarkerów u uczestników badania, którzy całkowicie przestawili się na systemy podgrzewania tytoniu, zbliżyło się do wartości stwierdzonych u osób, które całkowicie zaprzestały palenia w czasie badania. W obydwu grupach stężenia HPHC były znacznie niższe niż w grupie osób dalej palących papierosy [16, 17].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w Japonii stwierdzono, że u palaczy, którzy zamienili papierosy na systemy pod-

CHOROBY CYWILIZACYJNE



Jednorazowe użycie e-papierosa lub systemu podgrzewania tytoniu jest mniej szkodliwe niż jednorazowe zapalenie papierosa pod względem markerów klinicznych związanych z rozwojem chorób towarzyszących paleniu, w tym: markerów stresu oksydacyjnego, aktywacji płytek krwi, ciśnienia krwi oraz FMD

► grzewania tytoniu, stężenia biomarkerów narażenia na HPHC zostały zredukowane w kierunku porównywalnym z całkowitym rzuceniem palenia [18]. Zbliżone wyniki uzyskano również w badaniu klinicznym przeprowadzonym ostatnio w kontrolowanych warunkach ambulatoryjnych w Wielkiej Brytanii [19].

Jak wskazuje 6-miesięczne badanie kliniczne przeprowadzone na populacji amerykańskiej, obniżona ekspozycja na HPHC zmniejsza negatywny wpływ tych związków na zdrowie palaczy. Do badania wybrano osiem parametrów ryzyka klinicznego, na które wpływa palenie i co do których można oczekiwać, że poprawią się po abstynencji od papierosów. Są to miary odpowiedzi biologicznej, które odzwierciedlają różne ścieżki mechanistyczne (metabolizm lipidów, czynność śródbłonna, stan zapalny, zaopatrzenie w tlen, stres oksydacyjny, czynność płuc, parametry płytek krwi i czynniki rakotwórcze) związane z chorobami towarzyszącymi paleniu, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, choroby dróg oddechowych czy rak płuc. U tych palaczy, którzy zastąpili papierosy systemami podgrzewania tytoniu na 6 miesięcy, wszystkie biomarkery wskazały na zmiany w tym samym kierunku co w przypadku osób, które całkowicie rzuciły



Fot. iStockphoto

palenie. Stężenie nikotyny w obydwu grupach było jednak podobne [20]. Efekt zmniejszenia narażenia na HPHC mierzony parametrami sercowo-naczyniowymi analizowała włoska grupa badaczy z Uniwersytetu Sapienza [21]. Ich badanie wskazuje, że jeden z systemów podgrzewania tytoniu ma mniejszy wpływ niż e-papierosy i znacznie mniejszy niż zwykłe papierosy na stężenie prostaglandyny 8-izo-F2 α -III, rozpuszczalnego peptydu uzyskanego z Nox 2, a także stężenie witaminy E. Ponadto korzystanie z systemów podgrzewania tytoniu oraz e-papierosów miało wyraźnie mniejszy wpływ niż palenie papierosów na rozszerzenie naczyń krwionośnych (*flow-mediated dilation* – FMD), aktywność rozkładową H $_2$ O $_2$, rozpuszczalny ligand CD40 i rozpuszczalną P-selektynę, jak również ciśnienie krwi. Badanie wykazało też, że jednorazowe użycie e-papierosa lub systemu podgrzewania tytoniu jest mniej szkodliwe niż jednorazowe zapalenie

papierosa pod względem markerów klinicznych związanych z rozwojem chorób towarzyszących paleniu, w tym: markerów stresu oksydacyjnego, aktywacji płytek krwi, ciśnienia krwi oraz FMD.

Z najnowszego badania pod kierunkiem naukowców afiliowanych przy holenderskim Krajowym Instytucie Zdrowia Publicznego i Środowiska (RIVM) wynika, że zmniejszona ekspozycja użytkowników systemów podgrzewania tytoniu na czynniki toksyczne może mieć przełożenie na oczekiwaną długość życia w porównaniu z palaczami papierosów. W studium przypadku obejmującym systemy podgrzewania tytoniu IQOS autorzy oceniali osiem głównych czynników rakotwórczych obecnych zarówno w dymie papierosowym, jak i w aerozolu generowanym przez te systemy. Stwierdzili zmniejszenie narażenia na te czynniki, od 10-krotnego do 25-krotnego, u osób podgrzewających tytoń w stosunku do palaczy papierosów. W ocenie autorów

Dostępne dane medyczne wskazują, że u osób przechodzących z palenia papierosów na przebadane klinicznie systemy podgrzewania tytoniu następuje znaczna redukcja narażenia na HPHC. Głównym jej powodem jest brak procesów spalania tytoniu, w trakcie którego dochodzi do formowania największej liczby takich związków w wysokich stężeniach. Znajduje to odzwierciedlenie w istotnych zmianach wartości markerów ryzyka klinicznego, zmierzających w tym samym kierunku co u palaczy, którzy całkowicie rzucili palenie, choć pozostają one u nich oczywiście wyraźnie gorsze. Dlatego warto mieć na uwadze, że systemy podgrzewania tytoniu nie są produktami nieszkodliwymi ani bezpiecznymi i w żadnej mierze nie powinny z nich korzystać osoby niepalące. Aktualne dane wskazują natomiast, że palacze, którzy całkowicie zrezygnują z papierosów na rzecz tych urządzeń, mogą zmniejszyć ryzyko szkód wyrządzonych dalszym paleniem.

Z raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny wynika, że dla ponad połowy polskiej młodzieży (52,4 proc.) produktem inicjującym nałóg były papierosy. Na drugim miejscu znalazły się e-papierosy na płyny (liquidy), które były pierwszym produktem nikotynowym dla co trzeciego młodego człowieka (łącznie 32,3 proc.). Z kolei korzystanie z podgrzewaczy tytoniu jako pierwszego produktu zawierającego nikotynę zadeklarowało zaledwie 0,2 proc. młodych. Niższy odsetek w tym badaniu odnotowano tylko dla snusu (0,1 proc.), czyli tytoniu zażywanego doustnie.

może to wskazywać na mniejsze ryzyko przedwczesnego zgonu spowodowanego rozwojem choroby nowotworowej u osób stosujących THS w porównaniu z palaczami papierosów [22].

Opracowanie: Iwona Kazimierska

Piśmiennictwo

- Nordlund M, Smith M, Maeder S, McGrath T, Schaller J-P, Pratte P i wsp. Scientific substantiation of the absence of combustion in the Electrically Heated Tobacco Product (EHTP) and that the aerosol emitted is not smoke 2020 [Dostępne pod adresem: https://www.pmscience.com/resources/docs/default-source/news-documents/scientific_substantiation_of_the_absence_of_combustion_in_the_ehtp_and_that_the_aerosol_emitted_is_not_smoke.pdf?sfvrsn=f6e5c706_2].
- Caponnetto P, Maglia M, Prosperini G, Busà B, Polosa R. Carbon monoxide levels after inhalation from new generation heated tobacco products. *Respir Res* 2018; 19: 164.
- Schaller J-P, Pijnenburg JPM, Ajithkumar A, Tricker AR. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 3: Influence of the tobacco blend on the formation of harmful and potentially harmful constituents of the Tobacco Heating System 2.2 aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81: S48-S58.
- Schaller JB, Keller D, Poget L, Pratte P, Kaelin E, McHugh D i wsp. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 81 Suppl 2: S27-S47.
- Shein M, Jeschke G. Comparison of free radical levels in the aerosol from conventional cigarettes, electronic cigarettes, and heat-not-burn tobacco products. *Chem Res Toxicol* 2019; 32: 1289-1298.
- Salman R, Talih S, El-Hage R, Haddad C, Karaoglanian N, El-Hellani A i wsp. Free-base and total nicotine, reactive oxygen species, and carbonyl emissions from IQOS, a heated tobacco product. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1285-1288.
- Administration USFD. FDA: IQOS marketing order [Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/media/124248/download>].
- Administration USFD. Executive Summary: Technical Project Lead Review (TPL) for PMTAs for IQOS [Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/media/124247/download>].
- Administration USFD. Scientific Review of Modified Risk Tobacco Product Application (MRTPA) Under Section 911(d) of the FD&C Act – Technical Project Lead [Dostępne pod adresem: <https://www.fda.gov/media/139796/download>].
- Mallock N, Böss L, Burk R, Danziger M, Welsch T, Hahn H i wsp. Levels of selected analytes in the emissions of “heat not burn” tobacco products that are relevant to assess human health risks. *Arch Toxicol* 2018; 92: 2145-2149.
- Zmiana „Ostrzeżenia o zawartości na papierze opakowaniowym pudełka papierosów” (6.22.) wchodząca w życie 23 grudnia [w języku koreańskim, komunikat prasowy].
- Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH* 2017; 39: 201-207.
- Uchiyama S, Noguchi M, Takagi N, Hayashida H, Inaba Y, Ogura H i wsp. Simple determination of gaseous and particulate compounds generated from heated tobacco products. *Chem Res Toxicol* 2018; 31: 585-593.
- Jaccard G, Tabin Djoko D, Moennikes O, Jeannet C, Kondylis A, Belushkin M. Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 90: 1-8.
- Public Health England Committees on Toxicity, Mutagenicity, Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Statement on the toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products 2017 [Dostępne pod adresem: https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_statement.pdf].
- Lüdicke F, Picavet P, Baker G, Haziza C, Poux V, Lama N i wsp. Effects of switching to the Tobacco Heating System 2.2 menthol, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on biomarkers of exposure: a randomized, controlled, open-label, multi-center study in sequential confinement and ambulatory settings (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2018; 20: 161-172.
- Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A, Poux V, Skiada D, Weitkunat R i wsp. Reduction in exposure to selected harmful and potentially harmful constituents approaching those observed upon smoking abstinence in smokers switching to the menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 months (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2020; 22: 539-548.
- Gale N, McEwan M, Eldridge AC, Fearon IM, Sherwood N, Bowen E i wsp. Changes in biomarkers of exposure on switching from a conventional cigarette to tobacco heating products: a randomized, controlled study in healthy Japanese subjects. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1220-1227.
- Gale N, McEwan M, Camacho OM, Hardie G, Murphy J, Proctor CJ. Changes in biomarkers of exposure on switching from a conventional cigarette to the glo Tobacco Heating Product: a randomized, controlled ambulatory study. *Nicotine Tob Res* 2020; doi: 10.1093/ntr/ntaa135.
- Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, Blanc N, Bosilkovska M, Donelli A i wsp. Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 1934-1943.
- Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L i wsp. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010455.
- Slob W, Soeteman-Hernández LG, Bil W, Staal YCM, Stephens WE, Talhout R. A method for comparing the impact on carcinogenicity of tobacco products: a case study on heated tobacco versus cigarettes. *Risk Anal* 2020; 40: 1355-1366.