



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **De gezondheidsrisico's van e-sigaret gebruik**

RIVM rapport 2014-0143

W.F. Visser et al.





Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **De gezondheidsrisico's van het gebruik van e-sigaretten**

RIVM Rapport 2014-0143

## Colofon

© RIVM 2015

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Wouter Visser  
Liesbeth Geraets  
Walther Klerx  
Lya Hernandez  
Esther Croes (externe expert Trimbos Instituut)  
Paul Schwillens  
Hans Cremers  
Peter Bos  
Reinskje Talhout (projectleider)

Contact:  
Reinskje Talhout  
Centrum voor Gezondheidsbescherming (GZB)  
[reinskje.talhout@rivm.nl](mailto:reinskje.talhout@rivm.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van V/050301/01 e-sigaretten

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Publiekssamenvatting

E-sigaretten, oftewel elektronische sigaretten, verdampen een vloeistof die meestal nicotine en een smaakstof bevat. De e-sigaret is weliswaar minder ongezond dan tabakssigaretten, maar de damp van e-sigaretten bevat een aantal ingrediënten en chemische onzuiverheden in hoeveelheden die schadelijk zijn voor de gezondheid. Het gaat onder andere om nicotine, propyleenglycol en glycerol en aldehydes, nitrosamines en metalen. Inhalatie hiervan kan leiden tot irritatie en schade aan de luchtwegen, hartkloppingen en een verhoogde kans op kanker. Deze gezondheidseffecten zijn wel veel minder ernstig dan die van tabak roken.

Dat blijkt uit onderzoek van het RIVM, waarvoor metingen zijn verricht, risicobeoordelingen zijn gedaan en gebruikers zijn geraadpleegd. Het onderzoek is in opdracht van VWS uitgevoerd vanwege de forse groei van het aantal e-sigaretgebruikers en de onduidelijke gezondheidseffecten van het gebruik. Voor dit onderzoek is het risico voor gebruikers beoordeeld op basis van de stoffen in de damp. In 2015 gaat het RIVM de effecten van stoffen in uitgedemde damp op omstanders onderzoeken.

### **Bevindingen gebruikers**

Uit het onderzoek blijkt dat mensen vooral e-sigaretten roken in de veronderstelling dat het minder schadelijk is voor de gezondheid dan een gewone sigaret en helpt om te stoppen met roken. Van de vele merken en modellen zijn navulbare e-sigaretten het meest populair. Vrijwel alle gebruikers rookten tabak voordat ze met de e-sigaret begonnen en de meesten gebruiken tabak naast hun e-sigaret. De 'dampers' verschillen sterk in hun dampgedrag, bijvoorbeeld in het aantal trekjes dat zij per dag gebruiken.

### **Samenstelling vloeistoffen en damp**

De samenstelling van de vele soorten e-vloeistof op de Nederlandse markt en die van de resulterende damp blijken onderling sterk te verschillen. Soms komen de gevonden hoeveelheden nicotine in de vloeistof niet overeen met de gehalten die op de verpakking staan. Van sommige stoffen blijken de concentraties in de damp hoger te zijn dan in de vloeistof. Aldehydes ontstaan bij de opwarming van de vloeistoffen en metalen komen vrij uit de verdamper. Propyleenglycol en glycerol zijn 'dragervloeistoffen' voor nicotine en de smaakstoffen.

Kernwoorden: e-sigaretten, e-vloeistof, samenstelling, blootstelling, risicobeoordeling, gezondheidseffecten



## Abstract

Electronic cigarettes, or e-cigarettes, vaporize a liquid that often contains nicotine and flavorants. Although e-cigarettes are less harmful than tobacco cigarettes, the e-cigarette vapor contains several ingredients and chemical impurities such as nicotine, propylene glycol, glycerol, aldehydes, nitrosamines and metals at concentrations that can be detrimental to health. Inhalation of these substances can lead to irritation of and/or damage to the respiratory tract, palpitations and an increased risk of developing cancer. These health effects are, however, less severe than those associated with smoking tobacco.

The Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) performed a survey on e-cigarette users, performed measurements and assessed the risks. The study was performed on behalf of the ministry of Health, Welfare and Sport (VWS) because of the substantial increase in e-cigarette users, and the uncertainties surrounding the health effects of e-cigarette use. In this study, the RIVM assessed the possible health risks associated with exposure to the substances in e-cigarette vapor. In 2015, the RIVM will assess the possible health effects resulting from exposure to the compounds present in exhaled vapor.

### **Findings regarding users**

The survey on Dutch e-cigarette users showed that the main reasons for e-cigarette use were that people presumed it to be less harmful than regular cigarettes, and to help them to quit smoking. Of the many brands and models available, refillable e-cigarettes were the most popular. Virtually all users had smoked tobacco prior to using e-cigarettes and most were dual users continuing to smoke tobacco in addition to e-cigarettes. There were large behavioral differences between 'vapers', for instance there were large variances in the number of puffs reported per day.

### **E-liquid and vapor composition**

Considerable differences were observed in the composition of different kinds of e-liquid available on the Dutch market and that of the resulting vapor. In some cases, the amount of nicotine in the e-liquid did not match the declared amount on the packaging. The concentration of some compounds was found to be higher in the vapor than in the liquid. Aldehydes are formed when the e-liquids are heated, and metals are released from the atomizer. Propylene glycol and glycerol function as a 'carrier liquid' for nicotine and flavorants.

Keywords: e-cigarettes, e-liquid, composition, exposure, risk assesment, health effects

## Afkortingen en begrippen

DAD	diode array detector
GC	gaschromatografie
HPLC	vloeistofchromatografie onder hoge druk – high-pressure liquid chromatography
ICP	inductief gekoppeld plasma
LOD	detectielimiet - limit of detection
LOQ	kwantificeringslimiet - limit of quantification
MOD	een door de gebruiker zelf op maat uit onderdelen samengestelde e-sigaret
MoE	Blootstellingsmarge - margin of exposure
MS	massaspectrometrie
NIST	National Institute of Standards and Technology
PG	propyleenglycol
PoD	uitgangspunt - point of departure
RVS	roestvrij staal
MTBE	methyl- <i>tert</i> -butylether
TSNA	tabakspecifieke nitrosamines
Verdamper	het deel van een tweede generatie e-sigaret dat het vloeistofreservoir, verwarmingselement en mondstuk omvat
VOC	vluchtige organische componenten



## Inhoudsopgave

### **Afkortingen en begrippen – 5**

### **Inhoudsopgave – 7**

### **Samenvatting – 9**

#### **1 Inleiding – 13**

- 1.1 Blootstelling en risico's – 14
- 1.2 Dit rapport – 16

#### **2 Marktonderzoek – 17**

- 2.1 Vraagstelling – 17
- 2.2 Resultaten – 17
- 2.3 Conclusies – 19

#### **3 Samenstelling e-vloeistoffen – 21**

- 3.1 Inleiding – 21
- 3.2 Resultaten en discussie – 21
- 3.2.1 Vergelijking met op de verpakking vermelde nicotineconcentratie – 22
- 3.3 Conclusies – 22

#### **4 Samenstelling damp – 25**

- 4.1 Inleiding – 25
- 4.2 Samenvatting resultaten en discussie – 25
- 4.2.1 Effect van het merk/model e-sigaret op de concentratie korte-keten alifatische aldehydes en ketonen in de damp – 26
- 4.3 Conclusies – 27

#### **5 Risicobeoordeling e-sigaret – 29**

- 5.1 Inleiding – 29
- 5.2 Gebruikte methode – 29
- 5.2.2 Vergelijking met de tabakssigaret – 32
- 5.3 Discussie en conclusie – 34

#### **6 Conclusies – 35**

#### **7 Technische bijlage marktonderzoek – 39**

- 7.1 Vraagstelling – 39
- 7.2 Opzet – 39
- 7.3 Resultaten – 40
- 7.4 Conclusies – 48

#### **8 Technische bijlage: onderzoek naar samenstelling van e-vloeistoffen – 51**

- 8.1 Inleiding – 51
- 8.2 Selectie van e-vloeistoffen – 51
- 8.3 Chemisch analytische methoden – 52
- 8.3.1 Dragervloeistof en nicotine – 52
- 8.3.2 Aldehydes en ketonen – 52
- 8.3.3 Vluchtige organische componenten – 52

8.3.4	Tabakspecifieke nitrosamines – 52
8.3.5	Metalen – 53
8.4	Resultaten en discussie – 53
8.4.1	Dragervloeistof en nicotine – 53
8.4.2	Aldehydes en ketonen – 53
8.4.3	Vluchtige organische componenten (VOC's) – 54
8.4.4	Tabakspecifieke nitrosamines (TSNA's) – 54
8.4.5	Metalen – 55
8.4.6	Vergelijking met op de verpakking vermelde nicotineconcentratie – 55
8.4.7	Onbekende componenten – 56
8.5	Conclusies – 56

## **9 Technische bijlage: onderzoek samenstelling van damp – 59**

9.1	Inleiding – 59
9.1.1	Keuze van de e-vloeistof – 59
9.1.2	keuze van de e-sigaret en constructie van de verschillende modellen – 59
9.1.3	Topografie – 62
9.2	Het genereren, opvangen en analyseren van damp – 64
9.2.1	De damprobot – 64
9.2.2	Dragervloeistof en nicotine – 64
9.2.3	Aldehydes en ketonen – 65
9.2.4	Vluchtige organische componenten – 65
9.2.5	Tabakspecifieke nitrosamines – 65
9.2.6	Metalen – 65
9.3	Resultaten en discussie – 66
9.3.1	Verbruik e-vloeistof – 66
9.3.2	Resultaten analyse van de damp samenstelling – 66
9.3.3	Vergelijking samenstelling van damp met e-vloeistoffen – 68
9.3.4	Effect van het merk/model e-sigaret op de concentraties korte-keten alifatische aldehydes, ketonen en metalen in de damp – 69
9.4	Conclusies – 70

## **10 Technische bijlage: risicobeoordeling e-sigaret – 71**

10.1	Inleiding – 71
10.2	Blootstellingsscenario's – 72
10.2.1	Damppatroon – 72
10.2.2	Blootstellingsschatting voor lokale effecten: concentratie in de luchtwegen – 74
10.2.3	Blootstellingsschatting voor systemische effecten: geabsorbeerde dosis – 75
10.3	Risicobeoordeling e-sigaret – 75
10.3.1	MOE-berekening individuele dampcomponenten – 75
10.3.2	Vergelijking met de tabakssigaret – 100
10.4	Discussie en conclusie – 103

## **11 Bijlage bij hoofdstuk 10 – 105**

11.1	Blootstellingsschatting voor het gebruik van een e-sigaret – 105
11.2	Risicobeoordeling volgens de Margin of Exposure (MOE)-benadering – 107
11.3	Overzicht van beschikbare dierstudies voor nicotine – 110
11.4	Dose response analysis of nasal tumour incidence data after inhalation exposure to NDMA – 115

## **Dankbetuiging – 121**

## **Literatuur – 123**

## Samenvatting

Dit rapport beschrijft de resultaten van een grootschalig onderzoek naar de samenstelling van elektronische sigaretten (e-sigaretten), en de gezondheidseffecten die mogelijk gepaard gaan met het gebruik van e-sigaretten. Een e-sigaret bevat een dragervloeistof met smaakstoffen zoals tabaksmaak of menthol en meestal ook nicotine, die wordt verdampt met behulp van een batterij en een verwarmingselement. In Nederland neemt het gebruik van deze e-sigaretten toe, vaak door rokers die de e-sigaret naast of in plaats van reguliere sigaretten gebruiken. Het is echter niet goed bekend wat de gezondheidseffecten van gebruik zijn en hoe deze zich verhouden tot die van het roken van tabak. Weliswaar zijn er onderzoeken uitgevoerd naar de aanwezigheid van schadelijke stoffen in de vloeistof en de damp, maar meestal betreft dit relatief kleine onderzoeken en is geen risicobeoordeling uitgevoerd.

In het huidige onderzoek is eerst, in samenwerking met TNS NIPO en het Trimbos-instituut, aan e-sigarettengebruikers gevraagd welke merken het meest gebruikt worden en hoe men het product gebruikt. Daarna is de samenstelling van de vloeistof en de damp chemisch-analytisch onderzocht. Op basis van het gebruik en de samenstelling van de e-sigaret is geschat wat het risico voor een gebruiker is. Dit risico is vergeleken met de risico's die het roken van tabak met zich meebrengt. Effecten op populatieniveau, zoals meer of minder gebruik van tabaksproducten, werden niet meegenomen in de beoordeling.

Het marktonderzoek is uitgevoerd via vragenlijstonderzoek onder een representatieve steekproef van 456 dagelijkse of wekelijkse gebruikers van de e-sigaret in Nederland. Het leverde gegevens op over de meest gebruikte hardware en vloeistoffen en de gebruikspatronen van ervaren e-sigaretgebruikers. Vrijwel alle gebruikers roken of rookten tabak en gebruiken nu e-sigaretten vanwege de (veronderstelde) lagere schadelijkheid voor de gezondheid, de prijs (goedkoper dan tabak) en als ondersteuning bij het stoppen met roken. Verreweg de meeste huidige dampers zijn van plan nog enige tijd het gebruik van een e-sigaret te continueren.

Er zijn grote verschillen in de manier van dampen, bijvoorbeeld hoe vaak per dag men een trekje neemt. Dagelijkse gebruikers dampen meerdere keren op een dag, hebben dampsessies die langer duren (maar waarin ze *minder* trekjes nemen) en inhaleren iets dieper dan wekelijkse dampers. In de wetenschappelijke literatuur wordt over het algemeen geen onderscheid gemaakt tussen deze verschillende 'dampprofielen', die wel een effect op de mate van blootstelling kunnen hebben.

Het bleek dat er vele merken en modellen e-sigaret worden gebruikt, waarvan navulbare e-sigaretten het meest populair zijn. Driekwart van de gebruikers vult de e-sigaret zelf bij met kant-en-klare vloeistof, die meestal nicotine bevat en tabaksmaak of menthol. Slechts 8 procent gebruikt een vloeistof zonder nicotine; 42 procent gebruikt een lage dosering (tot 10 mg) en 45 procent een hoge dosering (11-23 mg). Extra hoge doseringen (> 24 mg) worden slechts sporadisch gebruikt. Tabaksmaak wordt verreweg het meest verkozen; gevolgd door menthol en fruit of (andere) zoete smaken. De meeste gebruikers kunnen de spanning van de batterij niet zelf regelen; de 10 procent die een model gebruikt waarbij dat wel kan, kiest voornamelijk voor een gemiddelde spanning.

Op basis van populariteit onder gebruikers, smaak en nicotinegehalte zijn 183 e-vloeistoffen op de Nederlandse markt geselecteerd en hiervan is de

samenstelling bepaald. De dragervloeistoffen propyleenglycol (range 0-1,14 g/ml) en/of glycerol (range 0-1,16 g/ml) zijn aanwezig in alle vloeistoffen. In twee vloeistoffen werd een kleine hoeveelheid di-ethyleenglycol aangetroffen, mogelijk als verontreiniging van de dragervloeistoffen. De nicotinegehalten lopen uiteen van 0 tot 37,4 mg/ml; bij 15 van de 183 e-vloeistoffen week de gemeten nicotineconcentratie meer dan 25 procent af van de door de leverancier opgegeven waarde. Dit zou aanleiding kunnen zijn om te gaan handhaven op de nicotinegehalten in vloeistoffen, aangezien deze volgens de warenwet overeen moeten komen met de etikettering.

Formaldehyde was in meetbare gehalten aanwezig in 63 van de 183 vloeistoffen, met een maximaal gehalte van 24 µg/ml. Voor acetaldehyde was dit in twaalf vloeistoffen het geval, met een maximum van 300 µg/ml. Acroleïne werd in vier vloeistoffen gemeten, met een maximale concentratie van 1,6 µg/ml. De smaakstof diacetyl was in 34 vloeistoffen aanwezig, met een maximale concentratie van 5591 µg/ml. Naast deze vier stoffen zijn in vrijwel alle monsters nog andere aldehydes en ketonen aanwezig, soms in hoge concentraties, in dat geval waarschijnlijk als smaakstoffen. Om praktische redenen werden voor VOC's en TSNA's een steekproef van zestig vloeistoffen gemeten. In slechts twee vloeistoffen werd een meetbare concentratie VOC's aangetroffen: 9,5 µg/ml benzeen en 0,58 µg/ml toluen. In vijftien van de zestig geteste vloeistoffen was een meetbare hoeveelheid van een of meerdere TSNA's aanwezig, met een maximale concentratie van 80 ng/ml. Verder werden verschillende metalen aangetroffen, in zeer uiteenlopende concentraties.

Om te bepalen welke andere componenten nog aanwezig zijn in de e-vloeistoffen hebben we 60 van de 183 e-vloeistoffen met headspace GC-MS geanalyseerd. Met deze methode konden nog ongeveer 150 componenten worden aangetoond, vaak smaak- en geurstoffen.

Voor iedere klasse componenten zijn vijftien verschillende e-vloeistoffen afgedampt met behulp van een damprobot en een commercieel verkrijgbaar type verdamper. De dragervloeistoffen glycerol en propyleenglycol en nicotine gaan vrijwel volledig over in de damp. De hoeveelheden aldehydes en die van de meeste metalen in de damp zijn vele malen groter dan die in de vloeistof. Waarschijnlijk ontstaan de aldehydes bij verwarming van de dragervloeistoffen en komen er metalen vrij uit de verdamper. Door verschillende typen verdamper te vergelijken bleek dat de verdamper een groot effect heeft op de gehalten aldehydes in de damp. Nader onderzoek moet uitwijzen wat hiervan de oorzaak is en of dit ook geldt voor andere stoffen in de damp.

Op basis van de informatie over het gebruik en de samenstelling van de e-sigaret binnen Nederland is een risicobeoordeling gedaan. Eerst is een blootstellingsscenario beschreven, inclusief de stof(fen) waaraan blootstelling plaatsvindt. Vervolgens is voor deze stoffen informatie gezocht over de relatie tussen blootstelling en het optreden van mogelijke, nadelige gezondheidseffecten. Hierbij is steeds de informatie gekozen die zo goed mogelijk aansluit op het blootstellingsscenario, bijvoorbeeld wat betreft tijdsduur, frequentie en mate van blootstelling. Vervolgens is op basis van deze informatie geëvalueerd of in het blootstellingsscenario gezondheidsrisico's te verwachten zijn, rekening houdend met de mate waarin de informatie over gezondheidseffecten verschilt van het blootstellingsscenario.

Uit de stofspectifieke vergelijking blijkt dat de dampconcentraties van de stoffen die worden aangetroffen in damp van e-vloeistoffen (veel) lager zijn dan die in tabaksrook. Alleen de concentraties van de dragervloeistoffen glycerol en propyleenglycol zijn hoger in damp dan in tabaksrook. De belangrijkste effecten

van deze stoffen betreffen schade aan de luchtwegen en voor propyleenglycol ook effecten op leukocyten. Daarnaast kan de concentratie formaldehyde tot een factor drie hoger zijn in de damp van de e-sigaret vergeleken met tabakssigarettenrook. Daar staat bijvoorbeeld tegenover dat de concentraties van de kankerverwekkende tabakspecifieke nitrosamines in tabaksrook tot 400 maal hoger zijn dan in damp van e-vloeistoffen. Daarnaast bevat tabaksrook nog duizenden andere componenten, waarvan vele toxisch. De gezondheidsrisico's voor gebruik van tabakssigaretten zijn, voor zover toxische stoffen betreffend, dan ook beduidend hoger dan voor gebruik van e-sigaretten.

Diverse gezondheidseffecten die aan tabaksgebruik zijn gerelateerd zijn niet beschreven voor de individuele componenten in damp van e-vloeistoffen. Opgemerkt wordt wel dat uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar de gezondheidseffecten van tabaksgebruik beschikbaar is terwijl dat voor gebruik van de e-sigaret of voor de individuele componenten maar beperkt is. De gezondheidsrisico's van gebruik van tabakssigaretten zijn beduidend hoger dan die van gebruik van e-sigaretten. Hierbij dient te worden opgemerkt dat uitgegaan wordt van een vergelijkbaar gebruikspatroon (gelijk aantal trekjes gedurende een vergelijkbare periode). De gezondheidsrisico's zijn uiteraard in sterke mate afhankelijk van de individuele damp- en rookgewoonten. Verder is alleen gekeken naar het risico voor de individuele gebruiker. Effecten op populatieniveau, zoals meer of minder gebruik van e-sigaretten en tabaksproducten, zijn niet meegenomen. Het gaat dan bijvoorbeeld om ex-rokers die blijven dampen en niet-rokers die gaan dampen aangezien ze denken dat het gezonder is. Ook zou de e-sigaret in rokers de nicotineverslaving in stand kunnen houden.

Desondanks is dagelijks gebruik van de e-sigaret niet zonder gezondheidsrisico's. Blootstelling aan de polyolen kan schade toebrengen aan de luchtwegen en effecten op het leukocytenpatroon geven. De e-vloeistoffen die nicotine bevatten kunnen ook diverse gezondheidseffecten veroorzaken. Daarnaast zijn de dampconcentraties van tabakspecifieke nitrosamines weliswaar ordegrooten lager dan in tabaksrook, maar zijn bij sommige e-sigaretten voldoende hoog om een verhoogd risico te geven voor tumorvorming. Bovendien kunnen de dampconcentraties van aldehydes ook voldoende hoog zijn om effecten op de luchtwegen te induceren, hoewel deze concentraties niet specifiek zijn voor e-vloeistoffen, maar waarschijnlijk ontstaan door verhitting van de vloeistof. De gezondheidsrisico's zullen sterk toenemen naarmate een damper intensiever gebruikmaakt van e-sigaretten. Geschikte gegevens over dosis-responsrelaties om het complexe, fluctuerende blootstellingspatroon bij dampen te evalueren zijn nauwelijks beschikbaar.

Tot slot bleken bij roken de concentraties voor cadmium, lood, nikkel en arseen (ruim) hoger te zijn dan bij dampen; de chroomconcentraties waren vergelijkbaar. Indien bij de gemeten metaalconcentraties gezondheidsrisico's niet kunnen worden uitgesloten, zijn deze bij dampen lager dan bij roken.



## 1 Inleiding

Het gebruik van de e-sigaret neemt in Nederland toe. Hoewel in 2013 slechts 3% van de Nederlanders van vijftien jaar en ouder het afgelopen jaar de e-sigaret (wel eens) had gebruikt, is dat een verdrievoudiging van het aantal in de jaren ervoor. In andere landen, zoals het Verenigd Koninkrijk, gaat de toename nog sneller. Daar wordt het aantal gebruikers inmiddels geschat op 2,1 miljoen volwassenen (ASH factsheet 2014), al lijkt er in 2014 een stabilisatie op te treden ([www.smokinginengland.info](http://www.smokinginengland.info)). Verreweg de meeste gebruikers van e-sigaretten zijn rokers van conventionele sigaretten. In 2014 dampte 20% van de Britse rokers regelmatig een e-sigaret.

De risico's en voordelen van het gebruik van e-sigaretten staan niet onomstotelijk vast (Callahan-Lyon, 2014; Grana *et al.*, 2014). Een reeks studies die recent in *Tobacco Control* (mei 2014, volume 23, supplement 2) verscheen, onderstreepte dat. Wel is er voldoende bewijs dat gebruik van e-sigaretten minder schadelijk is dan het roken van tabaksproducten (Farsalinos en Polosa, 2014; Hajek *et al.*, 2014; McNeill *et al.*, 2014). Daarentegen laat de kwaliteitscontrole tijdens de productie wel eens te wensen over en zijn e-sigaretten niet zo veilig als nicotinevervangende producten zoals pleisters (DKFZ, 2013). Verschillende onderzoeken laten zien dat er een slechte samenhang bestaat tussen de feitelijke gemeten nicotiewaarden in navulpatronen en e-vloeistoffen en het op het etiket vermelde nicotinegehalte. Hoewel er geen overtuigend bewijs is dat niet-rokers door het gebruik van een e-sigaret aan nicotine verslaafd raken, is deze mogelijke 'gateway' tot roken, zeker bij jongeren, reden voor oplettendheid. Ook zou de e-sigaret in rokers de nicotineverslaving in stand kunnen houden.

Over de schadelijkheid van het gebruik van de e-sigaret ('dampen'), de hoeveelheid van verschillende bestanddelen en toxische stoffen die in het lichaam komen, is onvoldoende bekend (Orr, 2014). E-sigaretten verbranden niet, zoals reguliere sigaretten, maar produceren een damp met smaakstoffen, dragerstoffen zoals (plantaardige) glycerol en propyleenglycol, meestal nicotine, zware metalen, fijnstof, bekende carcinogenen (kankerverwekkende stoffen, zoals nitrosamines als NNK en NNN, acetaldehyde, formaldehyde, acroleïne) en andere chemicaliën of vervuilingen die bij het productieproces en de verhitting ontstaan (Grana *et al.*, 2014; Hajek *et al.*, 2014). Gebruikers melden ongewenste effecten zoals irritatie van de keel, hoesten, misselijkheid en braken. De gemelde neveneffecten zijn over het algemeen mild en hoewel een causale relatie tussen de klacht en het gebruik van de e-sigaret aannemelijk lijkt, is deze niet aangetoond. Omdat het product nog niet zo lang op de markt is, zijn de gezondheidseffecten op de lange termijn nog onvoldoende beoordeeld. Daarnaast worden ook omstanders blootgesteld aan de uitgedamde damp, waarin nog lage concentraties van schadelijke stoffen kunnen worden getraceerd (Schripp *et al.*, 2013; DKFZ, 2013).

Gezien de forse groei van het aantal gebruikers en het ontbreken van onomstotelijk wetenschappelijk bewijs over de veiligheid van de e-sigaret, heeft het RIVM de huidige risicobeoordeling uitgevoerd. In 2013 publiceerde het RIVM een factsheet over trends in gebruik en de risico's van e-sigaretten op basis van literatuuronderzoek (RIVM, 2014a). Eerder is door het RIVM ook een risicoschatting van de shisha-pen uitgevoerd. Deze risicoschatting was

gebaseerd op de hoofdbestanddelen, glycerol en propyleenglycol, aanwezig in de damp van de shisha-pen (RIVM, 2013). In 2014 is de samenstelling van e-sigaretten op de Nederlandse markt gemeten en op basis hiervan is het risico geschat, ook in verhouding tot het roken van tabak. De resultaten zijn vastgelegd in dit rapport.

## 1.1 Blootstelling en risico's

Dit rapport beschrijft een risicobeoordeling van de e-sigaret waarin de nadruk ligt op de samenstelling van e-sigaret navulvloeistof, de damp die wordt geproduceerd en de effecten daarvan op de gebruiker. Een korte scan van de recente literatuur leverde op dat er nog een ernstig tekort aan inzichten bestaat in vrijwel alle aspecten die samenhangen met de gezondheidseffecten van het gebruik van de e-sigaret en in de testmodellen (analysemethoden, condities en parameters) (Cheng, 2014). Recent is een reeks studies in *Tobacco Control* (mei 2014, volume 23, supplement 2) verschenen waarin onder andere de bestaande kennis over gezondheidseffecten, producteigenschappen, de topografie van e-sigaretgebruik, de chemische samenstelling en nicotineafgifte worden samengevat.

Er zijn drie basistypen van de e-sigaret te onderscheiden:

- De eerste generatie lijkt nog het meest op de gewone sigaret. Zij zijn voor een paar euro te koop bij drogisten, worden op de kermis uitgedeeld enzovoort. Deze modellen worden gezien als het 'instapmodel'. Soms zijn ze uitgevoerd met een oplaadbare batterij en vervangbare cartridges met vloeistof, maar vaak zijn ze ontworpen als wegwerpproduct.
- De tweede generatie modellen is wat duurder en wordt over het algemeen gebruikt door dampers die uit ervaring met andere modellen specifieke wensen hebben overgehouden. De batterij is oplaadbaar en de e-sigaretten hebben een reservoir voor e-vloeistof dat door gebruikers zelf kan worden bijgevuld. Verschillende onderdelen van verschillende producenten passen op elkaar en er is een aantal standaardmaten in omloop om uitwisseling tussen verschillende onderdelen te vergemakkelijken.
- De MOD's of *personalized vaporizers* zijn door gebruikers zelf uit losse onderdelen samengestelde e-sigaretten. Ze hebben vaak een batterij met een grote capaciteit en vermogen en een groot reservoir voor e-vloeistof (een 'tank'). Hiermee kan meer damp worden geproduceerd, wat als plezierig wordt ervaren.

Zhu *et al.* (2014) telden in januari 2014 het aantal merken dat via internet werd aangeboden en kwamen op 466 merken, met 7764 unieke smaken in e-vloeistoffen (tegenwoordig ook 'e-juices' genaamd). Zij merken op dat veel zogenaamd nieuwe producten bestaan uit hardware die ook in andere e-sigaretten is te vinden, maar met een nieuwe e-juice. Zo'n combinatie wordt vaak op de markt gezet als een compleet nieuw product, terwijl het vooral een creatief verpakken van nieuwe smaken lijkt te zijn.

Orr (2014) benadrukte dat het ontwerp van de e-sigaret (het gebruikte model) een belangrijke rol speelt bij de productie van verschillende soorten en de concentratie van bestanddelen en toxische stoffen in de aerosol. Het ontwerp draagt bij aan de verschillen in drukverval, luchtstroom, grootte van de aerosolpartikels en de opgenomen stoffen, enzovoort. Vanwege de enorme variëteit in beschikbare modellen zal ook het toxische profiel grote verschillen vertonen, niet alleen samenhangend met de hardware, maar ook met de samenstelling van de e-vloeistof. Als specifiek voorbeeld noemt Orr dat in niet-



farmaceutische nicotine hogere spiegels van tabakspecifieke nitrosamines (TSNA) en andere vervuilingen worden aangetroffen dan in farmaceutische nicotine, al wijzen de meeste resultaten op hele lage TSNA-spiegels in e-sigaret patronen. Zolang niet duidelijk is welke onderdelen in het ontwerp van de e-sigaret cruciaal zijn in de productie van toxische stoffen zal het lastig blijken om resultaten over de toxiciteit van het ene model naar het andere model te extrapoleren. Ook belemmerend is het ontbreken van consensus over welke bestanddelen, toxische stoffen of biomarkers het meest geëigend zijn om de schadelijkheid van de e-sigaret vast te stellen.

De materialen waaruit de e-sigaret is opgebouwd (metalen, rubber, keramiek) kunnen bij gebruik van de e-sigaret (met name de verhitting van de vloeistof voor de aerosolvorming) ongezond zijn (Brown en Cheng, 2014).

Ervaren dampers kunnen eenzelfde plasmanicotine spiegel bereiken als rokers (Schroeder en Hoffman, 2014). De 'opbrengst' van nicotine (het deel dat vrijkomt en via trekjes kan worden geconsumeerd) is echter lager bij e-sigaretten dan bij gewone sigaretten. Daarnaast is gedrag, de manier waarop trekjes worden genomen, een belangrijke factor die bepaalt welk deel van de beschikbare nicotine ook werkelijk in de bloedcirculatie terecht komt.

- Voor gewone tabak geldt dat de farmacokinetiek van nicotine samenhangt met de wijze van toediening, de pH van de tabak, de pH van de rook, de tijd tussen de trekjes, de duur van een trekje, enzovoort. Voor Marlboro-sigaretten is ooit vastgesteld dat de nicotineopbrengst 152-193 µg nicotine per 100 ml-trekje is (Trehy *et al.*, 2011). In rookmachines varieert de nicotineopbrengst voor gewone sigaretten tussen 0,5 en 1,5 mg/sigaret (Schroeder en Hoffman, 2014).
- De nicotineopbrengst van e-sigaretten is veel lager dan van een gewone sigaret (zeer variabel, variërend van 0-43 µg nicotine/100 ml-trekje, Trehy *et al.*, 2011; 83 µg nicotine/100 ml-trekje bij 18 mg/ml nicotine cartridge, Goniewicz *et al.*, 2013b), omgerekend door Schroeder en Hoffman (2014). Gebruik van rookmachines voor de e-sigaret vraagt echter om andere aannames en methoden dan bij een gewone sigaret en de resultaten van de nicotineopbrengst van de e-sigaret en gewone sigaret zijn niet direct te vergelijken.
- Voor e-sigaretten geldt dat de temperatuur een direct effect heeft op de nicotineopbrengst in de damp (bij hogere temperatuur meer aerosolvorming). Ook aanpassingen in het ontwerp van de e-sigaret (oplaadbaar, tanks, variabele spanning) kunnen de nicotineopbrengst veranderen. De ervaring van de damper is belangrijk in het bereiken van een hogere plasmanicotineconcentratie. Het ontwerp en ook de mate waarin de e-sigaret vervuild of versleten raakt, zullen een belangrijke bijdrage leveren aan de bestanddelen en giftige stoffen in de aerosol, naast de samenstelling van de vloeistof (Schroeder en Hoffman, 2014).
- Farsalinos *et al.* (2014) toonden aan dat de nicotineafgifte van eerste generatie modellen slechter is dan van nieuwere modellen.
  - Dampers in een experimentele conditie die een uur konden dampen met een nieuw model gevuld met vloeistof waarin 18 mg/ml nicotine zat, hadden een 35-72% hogere plasmanicotine spiegel dan dampers die een oud model gebruikten met eenzelfde vloeistof.
  - Na vijf minuten gebruik hadden de e-sigaretten een derde tot een vierde van de nicotine afgegeven in vergelijking met een gewone sigaret (gemiddelde tijd om een gewone sigaret te roken is vijf minuten).

- Om eenzelfde nicotinespiegel te bereiken als bij het roken van een gewone sigaret hadden ervaren dampers 35 minuten nodig met een nieuw model (met een hoge spanning); na 65 minuten dampen met een eerste generatie model gevuld met een vloeistof met een nicotineconcentratie van 18 mg/ml was de plasmanicotineconcentratie nog steeds niet zo hoog als bij een gewone sigaret na vijf minuten.

Farsalinos *et al.* (2013a) hielden een internetonderzoek onder 4618 dampers (geworven op populaire e-sigaretwebsites) naar hun voorkeur voor smaakjes in de e-vloeistof. Tabakssmaken zijn het meest populair bij beginnende dampers, terwijl fruitsmaken in dit onderzoek favoriet waren bij overwegend meer ervaren e-sigaretgebruikers (gemiddeld twaalf maanden). Gemiddeld gebruikten deze dampers drie verschillende smaken; ze varieerden de smaken vaak ook gedurende de dag. De respondenten vonden variatie in smaakjes ten eerste inspelen op hun vraag daarnaar en ten tweede van groot belang bij een poging om roken af te bouwen of ermee te stoppen.

Uit deze grofstoffelijke scan van de literatuur is duidelijk dat consensus ontbreekt over veel parameters die als input gebruikt kunnen worden voor de risicoanalyse van gebruik van de e-sigaret.

## 1.2 Dit rapport

Deze risicoanalyse begint met een marktonderzoek waarin via vragenlijstonderzoek onder 456 dagelijkse of wekelijkse gebruikers van de e-sigaret in Nederland in kaart is gebracht welke producten zij roken en hoe de wijze en omstandigheden van dat gebruik zijn. Het marktonderzoek is in samenwerking met TNS NIPO en het Trimbos-instituut uitgevoerd en leverde gegevens op over de meest gebruikte hardware en vloeistoffen en de gebruikspatronen van ervaren e-sigaretgebruikers die als input dienen voor de rest van deze risicobeoordeling. In de daarop volgende hoofdstukken worden de resultaten van de analyse van de e-vloeistoffen, de damp en de risicobeoordeling voor de gebruiker besproken. De samenstelling van 183 populaire e-vloeistoffen is getest, met en zonder nicotine en met verschillende smaakstoffen. Met een damprobot en verschillende typen commercieel verkrijgbare verdampers is een deel van de e-vloeistoffen verwarmd tot damp, die is opgevangen en getest. Op basis van het gebruik en de samenstelling van de e-sigaret is geschat wat het risico voor een gebruiker is. De hoeveelheden waaraan een consument wordt blootgesteld zijn vergeleken met de hoeveelheid waarin deze stof gezondheidsschade veroorzaakt. De risico's van e-sigarettengebruik zijn vergeleken met de risico's die een tabaksroker loopt. Bij deze schatting is alleen gekeken naar het risico voor de individuele gebruiker. Effecten op populatieniveau, zoals meer of minder gebruik van tabaksproducten, zijn niet meegenomen.

## 2 Marktonderzoek

In dit hoofdstuk zijn de belangrijkste resultaten van het marktonderzoek samengevat. Een gedetailleerde beschrijving van de gevolgde methode en de resultaten van het marktonderzoek is opgenomen in hoofdstuk 7.

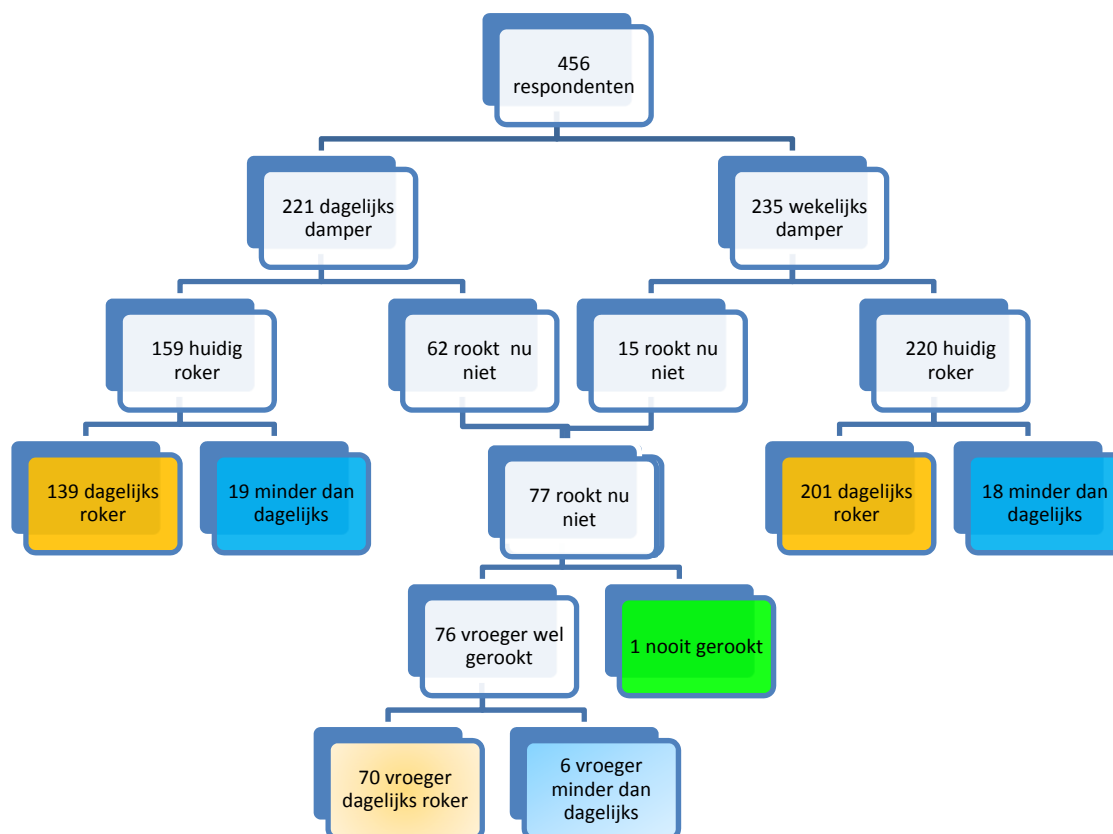
### 2.1 Vraagstelling

In dit marktonderzoek staan twee vragen centraal:

1. Welke modellen en smaken van de e-sigaret en e-vloeistof worden in Nederland door regelmatige gebruikers van de e-sigaret gebruikt?
2. Wat zijn de gebruikspatronen en de duur van de blootstelling, wat is het gemiddelde aantal, de gemiddelde diepte en duur van de trekjes (ook wel aangeduid als de 'topografie'), van deze regelmatige gebruikers?

### 2.2 Resultaten

Onder de 456 respondenten waren iets meer vrouwen (59%) dan mannen en de meesten waren tussen 35 en 64 jaar. Vrijwel alle respondenten rookten nu gewone sigaretten (83%) of deden dat in het verleden (16%, zie Figuur 2.1). 82% gebruikte in een bepaalde periode zowel reguliere tabaksproducten als een e-sigaret. Zij rookten vrijwel allemaal eerst tabak, voordat zij een e-sigaret zijn gaan gebruiken. Vijftig respondenten waren op het moment van het invullen van de vragenlijst gestopt met het gebruik van de e-sigaret (ex-dampers).



Figuur 2.1: schematische verdeling dampen en roken onder de respondenten. Door weging en afronding is niet ieder getal gelijk aan de som van de vakjes eronder

Vrijwel alle gebruikers van de e-sigaret rookten eerst tabak en zijn later gaan dampen. Dat geldt zowel voor de huidige dampers als de ex-dampers. Van de respondenten heeft 82% in een bepaalde periode zowel de e-sigaret als een gewoon tabaksproduct gebruikt (*dual use*). Van de *dual users* die dagelijks dampen, gebruikt 56% het meest de e-sigaret. Onder de minimaal wekelijkse dampers zijn daarentegen voor bijna driekwart gewone tabaksproducten het meest gebruikte product. Ongeveer een zesde gebruikt bijna even vaak een e-sigaret als reguliere tabak, of heeft een afwisselend patroon van soms meer dampen en soms meer roken. De groep ondervraagde ex-dampers is te klein voor conclusies. Van de respondenten heeft 95% twee jaar ervaring met dampen. Meer dan de helft heeft minder dan een half jaar dampervaring.

De belangrijkste reden om de e-sigaret te gebruiken is de veronderstelde lagere schadelijkheid ten opzichte van de gewone sigaret. Voor bijna de helft is de (lagere) prijs een belangrijk motief en 43% noemt de e-sigaret als ondersteuning bij het stoppen met roken. Weinig genoemd zijn de argumenten dat de e-sigaret lekker is, of hip en aantrekkelijk.

De meeste dampers gebruiken hun e-sigaret alleen. Onder de huidige dampers gebruikt een significant groter aantal van de wekelijks dampers (15%) de e-sigaret samen met anderen, ten opzichte van de dagelijkse dampers (5%). Bij de ex-dampers is er weinig verschil. Het meeste gebruik is thuis of in de auto. Dampers die minder dan dagelijks dampen, noemen ook vaker locaties buiten de deur (op visite, in restaurant of café) als meest gebruikte plek om te dampen.

### Merken en modellen

Deze vraag (met gesloten antwoorden én de mogelijkheid van het invullen van een open veld) leverde een veelheid aan antwoorden op. De belangrijkste conclusies zijn:

- Het meest gebruikt zijn de (tweede generatie) eGo- en EVOD-modellen, waar ook onderdelen van gecombineerd worden.
- Dagelijkse dampers maken meer gebruik van de tweede generatie modellen en de wekelijkse dampers van de eerste generatie 'instapmodellen', die het meest op een gewone sigaret lijken.
- Opvallend is dat de wekelijkse dampers significant vaker niet weten wat voor merk of model ze gebruiken.

### Vulling en batterij

Van de huidige gebruikers vult 86% de e-sigaret zelf bij, de meesten met kant-en-klare vloeistof. Van de ex-dampers vulde een vergelijkbaar percentage (82%) zelf de e-sigaret.

De gebruikte vloeistoffen bevatten een overwegend lage dosering nicotine. 11-15 mg is de meest gebruikte dosering en 42% van de respondenten heeft een voorkeur voor een lagere dosering (tot 10 mg nicotine). Slechts 8% van de dampers en ex-dampers gebruikt een vloeistof zonder nicotine. Doseringen van 24 mg nicotine of hoger worden zelden gebruikt.

De voorkeur van gebruikers voor verschillende smaken vloeistof werd door een open vraag bepaald. De antwoorden zijn gecategoriseerd in zes groepen: Tabaksmak (58%), Menthol (16%), Fruit (11%), Zoet (8%), overig (4%), geen smaak (3%).

Bij sommige modellen e-sigaret kunnen gebruikers de spanning van de batterij zelf instellen en daarmee de mate van verhitting van de e-vloeistof bepalen. Omdat hierdoor de samenstelling van de damp kan veranderen, is het van

belang om te weten of gebruikers de spanning aanpassen, en welke instelling ze dan kiezen. Van de huidige en ex-dampers blijkt dat 10% een model gebruikt(e) waarbij de spanning van de batterij zelf kan worden ingesteld. Driekwart heeft een voorkeur voor een middenspanning, 10% verkiest lage spanningen en 10% een hoge spanning.

### Gebruikspatronen

Dagelijkse en wekelijkse dampers verschillen in het aantal keer dat zij op een dag dampen.

- Tweederde van de wekelijkse dampers damp op een gebruiksday 1-5 keer.
- Dagelijkse dampers gebruiken vaker op een dag de e-sigaret.
- Gemiddeld dampen de wekelijkse dampers 6,9 keer op een dag; de dagelijkse dampers 16,4 keer.
- Er zijn geen verschillen tussen huidige dampers en ex-dampers.

Per dampsessie nemen wekelijkse dampers iets meer trekjes (7,6) dan de dagelijkse dampers (6,9 trekjes). De verschillen zijn statistisch significant, maar klein (Tabel 7.10). Ex-dampers namen gemiddeld minder trekjes: 4,2 trekjes door de dagelijkse ex-dampers en 6,1 door de wekelijkse ex-dampers. Er zijn geen significante verschillen tussen wekelijkse en dagelijkse dampers of tussen huidige dampers en ex-dampers in de duur van een dampsessie (Tabel 7.11).

Op een schaal van 1 (alleen in de mond) tot 10 (tot diep in de longen) geven dagelijkse dampers (gemiddeld 7,3) aan iets dieper te inhaleren dan wekelijkse dampers (gemiddeld 6,7). Vergeleken met het roken van een gewone sigaret geldt voor ongeveer de helft van zowel de dagelijkse als wekelijkse dampers dat de diepte van inhalatie bij een sigaret en bij een e-sigaret vergelijkbaar zijn. Een derde in beide groepen denkt bij een gewone sigaret dieper te inhaleren.

De duur van elk *trekje* is, vergeleken met een gewone sigaret, volgens bijna de helft van de respondenten iets langer bij een e-sigaret. Daarentegen vindt de helft van de respondenten dat per *sessie* het roken van een sigaret langer duurt dan het dampen van een e-sigaret. Dat past goed bij een van de opmerkingen in de vragenlijst dat 'je de e-sigaret makkelijker even aan de kant legt; een gewone sigaret rook je toch op'.

### Toekomstverwachtingen en stoppen met dampen

42% van de huidige gebruikers van de e-sigaret is tevreden met het product en heeft geen plannen om met het gebruik te stoppen. Een vergelijkbaar percentage (44%) is van plan om voorlopig nog door te gaan maar heeft uiteindelijk wel de intentie om te stoppen met dampen. 7% is van plan om op korte termijn te stoppen. Van hen wil driekwart stoppen met roken én met dampen en één achtste gaat weer roken. Geen van de respondenten is van plan om over te stappen op een andere nicotinevervanger, zoals pleisters of kauwgom.

Bijna de helft gebruikte de e-sigaret tevergeefs als hulpmiddel om te stoppen met roken. Een kwart stopte omdat zij het niet lekker vonden en voor 22% gold een pragmatische of andere reden.

## 2.3

### Conclusies

Dit marktonderzoek was gericht op het invullen van een aantal gebruikspatrameters die als input konden dienen voor de risicoanalyse van het gebruik van de e-sigaret. Om pragmatische redenen is gekozen voor een

vragenlijstonderzoek onder een representatief sample van ervaren e-sigaretgebruikers in Nederland. Dit soort onderzoek berust op zelfrapportage en dat is een van de belangrijkste beperkingen. Een complicerende factor is ook dat het marktaanbod van e-sigaretten en e-vloeistoffen heel uitgebreid is en zich nog steeds snel ontwikkelt. Dat houdt in dat de verzamelde gegevens binnen afzienbare tijd door een nieuwe realiteit zullen zijn ingehaald. Ondanks deze beperkingen heeft dit marktonderzoek in korte tijd een overzicht verkregen van de gebruikspatronen van e-sigaretgebruikers begin 2014.

De belangrijkste conclusies zijn:

- Vrijwel alle e-sigaretgebruikers roken tabak of deden dat in het verleden; bijna de helft heeft een ernstige nicotineafhankelijkheid die zich uit in het al binnen een half uur na het opstaan opsteken van een sigaret.
- De drie belangrijkste motieven voor het gebruik van de e-sigaret zijn de (veronderstelde) lagere schadelijkheid voor de gezondheid, de prijs (goedkoper dan tabak) en als ondersteuning bij het stoppen met roken.
- De e-sigaret wordt vrijwel overal gebruikt: thuis, in de auto, op visite, buiten op straat of in de natuur, op het werk, bij het uitgaan enzovoort.
- Er worden vele merken en modellen gebruikt; de tweede generatie producten zijn echter het meest voorkomend. Er worden hier verschillen gevonden tussen de dagelijkse en de wekelijkse rokers in de voorkeur voor modellen, waarbij de dagelijkse rokers meer specifieke eisen en wensen hebben.
- Driekwart van de ervaren gebruikers vult de e-sigaret zelf bij met kant-en-klare vloeistof; 10% stelt zelf de vloeistof samen.
- Slechts 8% gebruikt een vloeistof zonder nicotine; 42% gebruikt een lage dosering (tot 10 mg) en 45% een hoge dosering (11-23 mg). Extra hoge doseringen (>24 mg) worden slechts sporadisch gebruikt.
- Tabaksmaak wordt verreweg het meest gekozen; gevolgd door menthol. Een vijfde van de dampers geeft de voorkeur aan fruit of (andere) zoete smaken.
- De meeste gebruikers kunnen de spanning van de batterij niet zelf regelen; de 10% die een model gebruikt waarbij dat wel kan, kiest voornamelijk voor een gemiddelde spanning.
- Er zitten duidelijke verschillen in de mate waarin de dagelijkse en wekelijkse dampers worden blootgesteld aan de damp, waar in de risicoanalyse rekening mee moet worden gehouden. Dagelijkse gebruikers dampen meer keren op een dag en inhaleren iets dieper dan wekelijkse dampers. In de wetenschappelijke literatuur wordt over het algemeen geen onderscheid gemaakt tussen deze verschillende 'dampprofielen', die wel een effect op de mate van blootstelling kunnen hebben.
- Verreweg de meeste huidige dampers zijn van plan nog enige tijd het gebruik van een e-sigaret te continueren.

## 3 Samenstelling e-vloeistoffen

### 3.1 Inleiding

De samenstelling van 183 e-vloeistoffen die momenteel verkrijgbaar zijn op de Nederlandse markt is onderzocht. In dit hoofdstuk zijn de resultaten van deze metingen samengevat. Een gedetailleerde beschrijving van de resultaten en de gebruikte methoden zijn opgenomen in hoofdstuk 8 en in de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)).

### 3.2 Resultaten en discussie

In alle 183 e-vloeistoffen werd de concentratie van de volgende stoffen bepaald:

- polyolen zoals propyleenglycol en glycerol (de dragervloeistof);
- nicotine;
- aldehydes en ketonen;
- vluchtige organische componenten (VOC's);
- tabakspecifieke nitrosamines (NNN, NAT, NAB en NNK);
- metalen.

De resultaten van deze metingen zijn samengevat in Tabel 3.1. De volledige resultaten zijn te vinden in de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)). Daarnaast is onderzocht welke andere stoffen aanwezig zijn in de e-vloeistoffen. Ook deze resultaten zijn opgenomen in de bijlage.

*Tabel 3.1: overzicht van de analyse van e-vloeistoffen. De waarden onder 'range' zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters (inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag. n=60 voor de nitrosamines, n=183 voor de andere bepalingen). LOQ is de kwantificeringslimiet, of 'Limit of Quantification'.*

	aantal >LOQ	range		mediaan	eenheid
		min	max		
<i>dragervloeistof en nicotine</i>					
<b>nicotine</b>	140	< 0,01	38	12	mg/ml
<b>propyleenglycol</b>	177	< 0,005	1,14	0,73	g/ml
<b>glycerol</b>	176	< 0,002	1,16	0,41	g/ml
<b>di-ethyleenglycol</b>	2	< 0,07	3,6	< 0,07	mg/ml
<b>tri-ethyleenglycol</b>	1	< 0,2	24	< 0,2	mg/ml
<i>aldehydes</i>					
<b>formaldehyde</b>	63	<1	24	<1	µg/ml
<b>acetaldehyde</b>	12	<10	300	<10	µg/ml
<b>acroleïne</b>	4	<1	1,6	<1	µg/ml
<b>diacetyl</b>	34	<100	5591	<100	µg/ml
<i>nitrosamines</i>					
<b>NNN</b>	2	<1	49	<1	ng/ml
<b>NAT</b>	5	<1	35	<1	ng/ml
<b>NAB</b>	7	<1	9	<1	ng/ml
<b>NNK</b>	13	<1	42	<1	ng/ml

	aantal >LOQ	range		mediaan	eenheid
		min	max		
<i>metalen</i>					
<b>vanadium</b>	6	<5,0	60	<5,0	ng/ml
<b>chroom</b>	77	<5,0	2243	<5,0	ng/ml
<b>mangaan</b>	71	<5,0	7613	<5,0	ng/ml
<b>kobalt</b>	8	<5,0	482	<5,0	ng/ml
<b>nikkel</b>	27	<10	225900	<10	ng/ml
<b>koper</b>	80	<5,0	45540	<5,0	ng/ml
<b>zink</b>	155	<10	55295	28	ng/ml
<b>arseen</b>	77	<5,0	35	<5,0	ng/ml
<b>molybdeen</b>	16	<5,0	53	<5,0	ng/ml
<b>cadmium</b>	6	<1,0	81	<1,0	ng/ml
<b>tin</b>	29	<5,0	2E+06	<5,0	ng/ml
<b>lood</b>	16	<5,0	4931	<5,0	ng/ml
<b>uranium</b>	2	<1,0	2,2	<1,0	ng/ml

### 3.2.1 *Vergelijking met op de verpakking vermelde nicotineconcentratie*

Bij geneesmiddelen is de maximaal toegestane afwijking in de dosis van een actieve stof 10% van de op de verpakking vermelde waarde. Gezien de schadelijkheid van nicotine is het daarom opmerkelijk dat bij 67 van de 183 e-vloeistoffen (37%) de gemeten nicotineconcentratie meer dan 10% afweek van de gedeclareerde waarde. De gemeten concentratie nicotine is over het algemeen lager dan de opgegeven concentratie, maar er zijn enkele uitzonderingen. Zo bevatten drie e-vloeistoffen nicotine terwijl op de verpakking is aangegeven dat dit niet het geval zou zijn. In april 2014 heeft de NVWA gerapporteerd over de chemische productveiligheidseisen van navulverpakkingen van e-sigaretten en shisha-pennen (NVWA, 2014). De gemeten nicotinegehalten in de 206 door de NVWA onderzochte e-vloeistoffen varieerden van 0 tot 35 mg/ml. Bij zeven producten was het gemeten nicotinegehalte 10% hoger dan de gedeclareerde hoeveelheid. De grootste afwijking werd gevonden bij een verpakking die volgens het etiket 0 mg/ml zou bevatten, maar gemeten werd op 17 mg/ml. In de factsheet staat niet aangegeven of er ook producten zijn gevonden waarin het gemeten nicotinegehalte significant lager is dan het gedeclareerde gehalte. Tien van de door ons onderzochte 183 vloeistoffen bevat meer dan 20 mg/ml nicotine (waarvan zes meer dan 25 mg/ml), wat hoger is dan het maximale gehalte dat volgende de herziene Tabaksproductrichtlijn is toegestaan. De NVWA vond voor 9 van de 206 geteste vloeistoffen een gehalte boven de 20 mg/ml.

## 3.3 **Conclusies**

De nicotineconcentratie van 37% van e-vloeistoffen wijkt meer dan 10% af van de op de verpakking of door de detailhandel aangegeven concentraties. Doorgaans is de nicotineconcentratie in werkelijkheid lager dan opgegeven, maar enkele vloeistoffen bevatten een hoge concentratie nicotine terwijl 0 mg/ml is aangegeven.

Naast de door de fabrikant gebruikte ingrediënten bevatten e-vloeistoffen ook nog enkele stoffen die niet als ingrediënt zijn toegevoegd, maar daarin als verontreiniging aanwezig waren. In dit onderzoek gaat het om alle stoffen behalve nicotine, propyleenglycol, glycerol en geur- en smaakstoffen. Ook in de concentratie van de gemeten verontreinigingen in e-vloeistoffen zijn grote verschillen. Enkele vloeistoffen bevatten di-ethyleenglycol, benzeen, toluen of



TSNA's, maar in veruit de meeste vloeistoffen waren deze stoffen niet aantoonbaar. Van de onderzochte vloeistoffen bevatten 45% meetbare concentraties korte-keten aldehydes of ketonen, en in alle vloeistoffen waren meetbare hoeveelheden van een of meer metalen aanwezig. Veel componenten zullen onveranderd in de damp terechtkomen, terwijl andere zullen ontleden bij het verwarmen tijdens het dampen. In het volgende hoofdstuk wordt daarom de samenstelling van de damp onderzocht.



## 4 Samenstelling damp

### 4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk zijn de belangrijkste resultaten samengevat van metingen van de samenstelling van de damp die ontstaat bij het gebruik van e-sigaretten. Een gedetailleerde beschrijving van de resultaten en de gebruikte methoden is opgenomen in hoofdstuk 9 en de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)).

Om op een reproduceerbare wijze monsters van de damp te kunnen verzamelen is gebruikgemaakt van een damprobot. De invloed van verschillende factoren werd onderzocht, zoals de samenstelling van de e-vloeistof, verschillende modellen e-sigaret, de spanning van de batterij en verschillen in topografie.

### 4.2 Samenvatting resultaten en discussie

De samenstelling van de gebruikte e-vloeistof is vanzelfsprekend van grote invloed op de samenstelling van de damp. Daarom werd de damp van een aantal verschillende e-vloeistoffen onderzocht. De concentraties van de volgende stoffen in de gevormde damp werd gemeten:

- propyleenglycol en glycerol (de voornaamste componenten van de dragervloeistof);
- nicotine;
- aldehydes en ketonen;
- vluchtige organische componenten (VOC's);
- tabakspecifieke nitrosamines (NNN, NAT, NAB en NNK);
- metalen.

In Tabel 4.1 zijn deze resultaten samengevat. De volledige resultaten zijn opgenomen in de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)).

Tabel 4.1: overzicht van de analyse van de dragervloeistof en nicotinegehalten in de damp. De waarden onder 'range' zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters (inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag. n=12 voor de nitrosamines, n=17 voor de andere bepalingen). LOQ is de kwantificeringslimiet, de 'Limit of Quantification'.

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<i>dragervloeistof en nicotine</i>					
<b>nicotine</b>	14	0,001	0,142	0,051	mg/trekje
<b>propyleenglycol</b>	16	< 0,05	6,8	2,8	mg/trekje
<b>Glycerol</b>	17	< 0,02	5,0	2,7	mg/trekje
<b>di-ethyleenglycol</b>	2	< 0,6	18,0	< 0,6	µg/trekje
<b>tri-ethyleenglycol</b>	2	< 1,6	93,0	< 1,6	µg/trekje
<i>aldehydes</i>					
<b>formaldehyde</b>	11	<0,2	33	0,2	µg/trekje
<b>acetaldehyde</b>	1	<2	4,7	<2	µg/trekje
<b>acroleïne</b>	2	<0,2	3,3	<0,2	µg/trekje
<b>diacetyl</b>	2	<10	16	<10	µg/trekje
<i>nitrosamines</i>					
<b>NNN</b>	1	< 0,6	269	< 0,6	pg/trekje
<b>NAT</b>	6	< 0,6	85	0,3	pg/trekje
<b>NAB</b>	2	< 0,6	10	< 0,6	pg/trekje
<b>NNK</b>	9	< 0,6	122	4,0	pg/trekje
<i>metalen</i>					
<b>vanadium</b>	3	< 0,05	0,11	< 0,05	ng/trekje
<b>chrom</b>	16	< 0,05	9,3	6,7	ng/trekje
<b>mangaan</b>	7	< 0,05	0,47	< 0,05	ng/trekje
<b>kobalt</b>	7	< 0,05	0,58	< 0,05	ng/trekje
<b>nikkel</b>	7	< 0,1	6,4	< 0,1	ng/trekje
<b>koper</b>	17	0,38	24	2,1	ng/trekje
<b>zink</b>	17	2,7	67	17	ng/trekje
<b>arsen</b>	0	< 0,05	< 0,05	< 0,05	ng/trekje
<b>molybdeen</b>	4	< 0,05	1,3	< 0,05	ng/trekje
<b>cadmium</b>	10	< 0,01	0,10	0,01	ng/trekje
<b>tin</b>	17	0,72	86	1,1	ng/trekje
<b>lood</b>	17	0,16	2,1	0,59	ng/trekje
<b>uranium</b>	0	< 0,01	< 0,01	< 0,01	ng/trekje

#### 4.2.1 Effect van het merk/model e-sigaret op de concentratie korte-keten alifatische aldehydes en ketonen in de damp

Omdat sommige aldehydes en ketonen mogelijk kunnen ontstaan door het ontleden van de componenten van de dragervloeistof door verhitting is onderzocht wat de invloed van verschillende verdampers is op de vorming van aldehydes. Hierbij bleek dat de gehalten in de damp van verschillende verdampers gevuld met dezelfde e-vloeistof sterk verschillen. Er werd een factor 100 verschil waargenomen tussen twee verdampers van verschillende producenten die gevuld waren met dezelfde e-vloeistof. Bij twee verdampers

van dezelfde fabrikant werd een factor 25 verschil gevonden in de formaldehyde concentratie in de damp. De variatie in de gehalten aldehydes wordt dus vrijwel geheel bepaald door de verdamper. Het type e-vloeistof en de concentratie aldehydes daarin speelt geen rol van betekenis.

### **4.3 Conclusies**

Met de experimentele opzet kon de samenstelling van de damp van e-sigaretten goed gemeten worden. De concentraties van de verschillende componenten in de damp blijken vooral afhankelijk van de gebruikte e-vloeistof, het model van de e-sigaret en van het gedrag van de gebruiker.

De dragervloeistoffen en nicotine gaan vrijwel volledig over in de damp, en de concentraties hiervan worden dan ook nagenoeg volledig bepaald door het vermogen van de verdamper en het gedrag van de gebruiker. Ook de schadelijke stoffen diacetyl, benzeen en toluen werden alleen in de damp aangetroffen als deze in de e-vloeistof aanwezig waren.

Echter, onze resultaten laten zien dat korte-keten aldehydes en ketonen in de damp niet uit de e-vloeistof komen maar ontstaan tijdens het afdampen.

Mogelijk vindt gedeeltelijke ontleding plaats van propyleenglycol en glycerol bij verhitting, maar het exacte mechanisme is niet opgehelderd. De concentraties van deze stoffen in de damp is erg variabel; bij het testen van twee ogenschijnlijk identieke verdampers van dezelfde fabrikant, gevuld met dezelfde e-vloeistof, werd ruim een factor 25 verschil gevonden in de dampconcentratie van formaldehyde.



## 5 Risicobeoordeling e-sigaret

In dit hoofdstuk zijn de belangrijkste resultaten en conclusies van de risicobeoordeling van e-sigaret gebruik samengevat. Een gedetailleerde beschrijving van de gebruikte methoden en resultaten is opgenomen in hoofdstuk 10 en hoofdstuk 11.

### 5.1 Inleiding

De risicobeoordeling in dit hoofdstuk richt zich op het gebruik van de e-sigaret en de samenstelling van de e-vloeistoffen binnen Nederland, zoals die in de voorgaande hoofdstukken zijn beschreven. De eerder beschreven informatie laat zien dat de blootstelling aan stoffen door het gebruik van e-sigaretten een dynamisch proces is dat afhankelijk is van diverse factoren en bovendien sterk kan variëren tussen individuen. Belangrijke factoren zijn de hoogte van de concentratie in de ingeademde damp, de duur van de blootstelling, de frequentie van blootstellingsmomenten (dampsessies) en de frequentie van trekjes tijdens een dampsessie.

Vanwege deze sterk fluctuerende en individueel bepaalde blootstelling is er voor gekozen de risicobeoordeling uit te voeren aan de hand van drie vooraf gedefinieerde blootstellingsscenario's voor dagelijkse gebruikers. Eerst worden mogelijke risico's beoordeeld voor een intensieve gebruiker van e-sigaretten (zware damper). Indien voor deze groep geen gezondheidsrisico's worden verwacht, hoeven voor andere groepen gebruikers geen risicobeoordelingen te worden gemaakt. Indien voor deze groep zware dampers gezondheidsrisico's niet kunnen worden uitgesloten, worden ook mogelijke risico's voor minder intensieve gebruikers beoordeeld.

Veel stoffen zijn bij inademing irriterend voor de luchtwegen en kunnen beschadigingen van de luchtwegen veroorzaken. Dit geldt ook voor veel stoffen die in de damp van e-sigaretten worden aangetroffen, zoals aldehydes, propyleenglycol en glycerol (polyolen). Naast effecten op de luchtwegen kan een stof ook gezondheidsnadelige effecten veroorzaken na opname (absorptie) in het lichaam, de zogenoemde systemische effecten. Bij voorkeur worden de risico's op systemische effecten beoordeeld op basis van informatie verkregen door studies met inhalatoire blootstelling. Indien geen goede inhalatoire studies beschikbaar zijn, kan onder bepaalde voorwaarden gebruik worden gemaakt van studies met een andere route van blootstelling, bijvoorbeeld inname via de mond. In dat geval wordt zo goed mogelijk rekening gehouden met de verschillen tussen de blootstellingsroutes, bijvoorbeeld in hoeveelheid en snelheid van opname van de stof in het lichaam.

### 5.2 Gebruikte methode

Het blootstellingsscenario voor het gebruik van de e-sigaret is complex en wordt bepaald door een groot aantal factoren waarvan een aantal sterk afhankelijk is van het dampgedrag van de gebruiker. Informatie over de topografie die in deze rapportage is gebruikt, is ontleend aan wetenschappelijke literatuur (Farsalinos *et al.*, 2013b; Goniewicz *et al.*, 2013a; Hua *et al.*, 2013).

Het Trimbos-marktonderzoek (hoofdstuk 2) verschaft informatie over frequentie en gebruik van e-sigaretten. Op basis van deze gegevens zijn drie typen *dagelijkse* gebruikers gedefinieerd, een 'matige', een 'gemiddelde' en een 'zware' damper.

Dit leidde tot de volgende drie blootstellingsscenario's:

- matige damper: 15 trekjes per dag bij een totale dagelijkse dampduur van 60 minuten;
- gemiddelde damper: 60 trekjes per dag bij een totale dagelijkse dampduur van 120 minuten;
- zware damper: 500 trekjes per dag bij een totale dagelijkse dampduur van 240 minuten.

De risicobeoordeling is primair gebaseerd op dampconcentratiedata van twee e-vloeistoffen (nr. 6 en nr. 172) omdat van deze e-vloeistoffen dampconcentraties zijn bepaald voor alle stofgroepen (polyolen, nicotine, aldehydes/ketonen, tabakspecifieke nitrosamines en vluchtige organische stoffen). Indien dampconcentraties in andere e-vloeistoffen hoger waren, is dit meegenomen in de risicobeoordeling.

#### 5.2.1.1 Discussie en conclusies

Voor twee e-vloeistoffen (nr. 6 en nr. 172) is de damp in alle analyses meegenomen, zodat voor deze twee e-vloeistoffen een totaalbeeld van de risico's van het gebruik van deze e-vloeistoffen kan worden opgesteld.

##### *E-vloeistof nr. 6*

Dampen van e-vloeistof nr. 6 leidt tot blootstelling aan polyolen (propyleenglycol, glycerol, di-ethyleenglycol en tri-ethyleenglycol), nicotine en tabakspecifieke nitrosamines (NNK, NAT). Daarnaast werden ook aldehydes (formaldehyde en acroleïne) in de damp aangetroffen, maar deze verbindingen ontstaan bij de verhitting van de e-vloeistof. De concentraties van deze aldehydes in de damp zijn waarschijnlijk afhankelijk van andere factoren dan het gebruik van een specifieke e-vloeistof en worden daarom niet beschouwd als specifiek voor e-vloeistof nr. 6. Door blootstelling aan de polyolen is een hoog risico aanwezig op schade aan de luchtwegen voor de zware damper; voor de matige en gemiddelde damper kan dit risico niet worden uitgesloten. Voor de zware damper kunnen systemische effecten (een verlaging van het aantal lymfocyten) als gevolg van blootstelling aan propyleenglycol niet worden uitgesloten. De blootstelling aan nicotine kan voor een zware damper effecten op de luchtwegen induceren, maar ook aanleiding geven tot systemische effecten (cardiovasculaire effecten, vruchtbaarheid, foetus). Deze risico's zijn vanwege onvoldoende geschikte gegevens niet goed te beoordelen. Voor de matige en gemiddelde damper kan dan ook geen definitieve conclusie worden getrokken. Blootstelling vindt ook plaats aan de tabakspecifieke nitrosamines NNK en NAT. Voor een zware damper leidt dit tot een verhoogd risico op tumvorming in de luchtwegen; voor een matige en gemiddelde damper kan dit risico als verwaarloosbaar worden beschouwd.

##### *E-vloeistof nr. 172*

Dampen van e-vloeistof nr. 172 leidt tot blootstelling aan polyolen (propyleenglycol, glycerol) en nicotine. Daarnaast werd formaldehyde in de damp aangetroffen maar deze concentratie wordt niet als specifiek voor e-vloeistof nr. 172 beschouwd. De concentratie propyleenglycol in de damp was ongeveer een factor 4 tot 5 hoger dan bij e-vloeistof nr. 6, terwijl de dampconcentratie voor glycerol een factor 4 tot 5 lager was. Bij dagelijks gebruik is voor een zware damper een hoog risico aanwezig op schade aan het luchtwegepitheel; voor de matige en gemiddelde damper kan dit risico niet worden uitgesloten. De blootstelling aan propyleenglycol is zodanig hoog dat een risico op systemische effecten (een verlaging van het aantal lymfocyten) aanwezig is voor een zware damper. Ook voor de gemiddelde damper is dit



risico niet uit te sluiten. De nicotineconcentratie in de damp van e-vloeistof nr. 172 is een factor 2 tot 3 lager dan in de damp van e-vloeistof nr. 6. Ook voor e-vloeistof nr. 172 wordt geconcludeerd dat voor een zware damper effecten op de luchtwegen kunnen optreden, maar ook systemische effecten (cardiovasculaire effecten, vruchtbaarheid, foetus). Deze risico's zijn vanwege onvoldoende geschikte gegevens niet goed te beoordelen. Evenals voor gebruik van e-vloeistof nr. 6 kan voor e-vloeistof nr. 172 geen definitieve conclusie worden getrokken voor de matige en gemiddelde damper.

#### *Overall analyse*

Voor twee e-vloeistoffen (nr. 6 en nr. 172) is de damp in alle analyses meegenomen, zodat voor deze twee e-vloeistoffen een totaalbeeld van de risico's van het gebruik van deze e-vloeistoffen kan worden opgesteld. Zowel voor e-vloeistof nr. 6 als voor e-vloeistof nr. 172 leidt blootstelling aan de gemeten dampconcentraties voor propyleenglycol en glycerol tot risico's op effecten op de luchtwegen. De dampconcentraties propyleenglycol en glycerol voor de overige geanalyseerde e-vloeistoffen zijn hoger dan voor e-vloeistof nr. 6 en nr. 172; alleen voor e-vloeistof nr. 90 lag de propyleenglycolconcentratie in damp onder de detectielimiet. De propyleenglycolconcentraties waren tot een factor 5 hoger dan voor e-vloeistof nr. 172 en de glycerolconcentraties tot een factor 5 hoger dan voor e-vloeistof nr. 6. Het risico op schade aan het luchtwegepitheel kan bij gebruik van deze e-vloeistoffen groter zijn dan bij gebruik van e-vloeistof nr. 6 of nr. 172. Het is aannemelijk dat de verschillende polyolen schade aan het luchtwegepitheel veroorzaken via eenzelfde mechanisme. Bij een gecombineerde blootstelling aan meerdere polyolen, zoals in damp van een e-vloeistof, moet hiermee rekening worden gehouden. Iedere stof draagt dan bij aan het risico op schade aan het luchtwegepitheel, waardoor het totale risico van blootstelling aan een damp van een e-vloeistof aanmerkelijk groter zal zijn dan geconcludeerd op basis van de individuele componenten. Propyleenglycol kan ook aanleiding geven tot een verlaging van het aantal lymfocyten. Ethyleenglycol werd aangetroffen in één van de 17 gemeten e-vloeistoffen (e-vloeistof nr. 152). Gebruik van deze e-vloeistof gaat mogelijk gepaard met een risico op systemische effecten (nierschade) voor de zware damper. Voor de gemiddelde damper van deze e-vloeistof is een risico niet uit te sluiten, terwijl voor een matige damper een risico niet aanwezig is.

De nicotineconcentratie in damp was voor de meeste overige e-vloeistoffen lager dan of vergelijkbaar met de dampconcentratie voor e-vloeistof nr. 6. Voor twee e-vloeistoffen werden tot een factor 1,4 hogere nicotineconcentraties gevonden. Diacetyl werd aangetroffen in de damp van twee e-vloeistoffen. De concentraties in damp waren voor deze twee e-vloeistoffen voldoende hoog om schade aan de luchtwegen te kunnen induceren bij de zware damper. Voor de gemiddelde en matige damper kunnen deze effecten niet worden uitgesloten. Voor systemische effecten was geen risico aanwezig. De blootstelling tijdens dampen aan de aldehydes formaldehyde, acetaldehyde en acroleïne kan niet worden gerelateerd aan het gebruik van specifieke e-vloeistoffen. Deze aldehydes zijn niet of in minimale concentraties aanwezig in e-vloeistoffen, maar de dampconcentraties zijn voornamelijk een gevolg van het ontstaan van aldehydes tijdens het verhittingsproces. Formaldehyde werd regelmatig gedetecteerd, acroleïne en acetaldehyde incidenteel. Formaldehyde en acroleïne waren in zodanige concentraties aanwezig dat er schade aan de luchtwegen mogelijk is. Schade aan het luchtwegepitheel gaat vooraf aan de mogelijke vorming van tumoren als gevolg van blootstelling aan formaldehyde. In enkele gevallen zijn de formaldehyde concentraties zodanig hoog dat er een verhoogd risico op tumvorming in de luchtwegen aanwezig is. Indien acetaldehyde, acroleïne en

diacetyl samen met formaldehyde in de damp voorkomen in zodanige concentraties dat zij schade aan de luchtwegen kunnen veroorzaken, kan dit het risico op tumoren door formaldehyde vergroten.

Wat de tabakspecifieke nitrosamines betreft gaat alleen gebruik van e-vloeistof nr. 157 gepaard met een beduidend hoger risico op tumorvorming in de luchtwegen dan gebruik van e-vloeistof nr. 6. Voor de geanalyseerde damp van elf andere e-vloeistoffen kan worden geconcludeerd dat gebruik gepaard gaat met een lager of vergelijkbaar risico op tumorvorming als gebruik van e-vloeistof nr. 6.

Opgemerkt wordt dat bij de risicobeoordeling is uitgegaan van een dagelijkse blootstelling aan een vaste samenstelling van dampcomponenten. Indien de samenstelling van de vloeistof van een e-vloeistof sterk varieert, zal uiteraard ook de samenstelling van de damp variëren.

### 5.2.2 *Vergelijking met de tabakssigaret*

De mogelijke gezondheidsrisico's voor de gebruiker van de e-sigaret zijn vergeleken met de gezondheidsrisico's voor een gebruiker van de tabakssigaret. Dit is op twee manieren geëvalueerd.

De eerste manier is een vergelijking van concentraties in damp van e-sigaretten met die in tabaksrook voor componenten die in de damp van e-sigaretten zijn aangetroffen. De tweede manier is op basis van een literatuurvergelijking van beschreven effecten voor het gebruik van tabakssigaretten en voor de individuele componenten in damp van e-sigaretten.

#### 5.2.2.1 Vergelijking op basis van blootstellingsscenario's

Voor de stoffen die zowel in de damp van de e-sigaret als in de rook van de tabakssigaret voorkomen, zijn damp- en rookconcentraties met elkaar vergeleken (uitgaande van de hoogst gemeten en/of gerapporteerde damp- en rookconcentraties). Dit betreft glycerol en propyleenglycol, tabakspecifieke nitrosamines, aldehydes, vluchtige organische stoffen en de metalen cadmium en lood. Voor de overige stoffen waren onvoldoende adequate data beschikbaar om een vergelijking tussen de concentraties in de damp van de e-sigaret en die in de rook van de tabakssigaret te kunnen maken. Informatie over de stofspecifieke concentraties in de tabakssigarettenrook is ontleend aan de wetenschappelijke literatuur en zoals voor enkele van deze stoffen eerder gebruikt bij de risicobeoordeling van tabaksadditieven (Counts *et al.*, 2005; Bos *et al.*, 2012).

Uit deze vergelijking blijkt dat de dampconcentraties van glycerol tot een factor 17 hoger en van propyleenglycol tot een factor 25 hoger zijn dan de concentraties van deze stoffen in de rook van de tabakssigaret. Voor de tabakspecifieke nitrosamines is de dampconcentratie voor de e-sigaret tot een factor 400 lager dan de concentratie in de rook van de tabakssigaret. De dampconcentratie formaldehyde is tot een factor 3 hoger in de damp van de e-sigaret dan in de rook van de tabakssigaret, terwijl voor acetaldehyde en acroleïne de concentratie in de rook van de tabakssigaret respectievelijk een factor 35 en 4 hoger is dan de dampconcentratie bij de e-sigaret. Voor de vluchtige organische componenten benzeen en toluen is de dampconcentratie van de e-sigaret respectievelijk een factor 40 en factor 1500 lager dan de concentratie in de rook van de tabakssigaret. Voor de metalen cadmium en lood is de blootstelling via de e-sigaret tot respectievelijk een factor 155 en 3,5 lager dan de blootstelling via gebruik van de tabakssigaret.

Deze vergelijking laat zien dat over het algemeen de stofspecifieke dampconcentraties van de aldehydes acroleïne en acetaldehyde, tabakspecifieke nitrosamines, vluchtige organische stoffen en enkele metalen de e-sigaret (veel)

lager zijn dan de concentraties in de rook van de tabakssigaret. Dit geldt niet voor propyleenglycol, glycerol en formaldehyde, waarbij de dampconcentraties hoger zijn dan de concentraties in tabaksrook.

#### 5.2.2.2 Vergelijking op basis van de huidige, bewezen gezondheidsrisico's van de tabakssigaret

In een tweede stap zijn de gezondheidsrisico's van de tabakssigaret in kaart gebracht op een wijze die vergelijking met de gezondheidsrisico's van de e-sigaret mogelijk maakt. Hiervoor is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de huidige, bewezen gezondheidsrisico's van het gebruik van de tabakssigaret. De volgende informatie is hiervoor gebruikt:

- informatie over het optreden van bepaalde gezondheidseffecten (kanker, cardiovasculaire effecten, effecten op het luchtwegepitheel) in relatie tot rookgewoonte;
- stofspecifieke informatie voor individuele componenten van tabaksrook, die ook voor kunnen komen in damp van een e-sigaret, en de mogelijke relatie met het optreden van bepaalde gezondheidseffecten.

#### *Algemeen*

De beschikbare kennis over de relatie tussen het roken van tabak en kanker bij de mens is primair gebaseerd op data uit epidemiologische studies. De kankersoorten waarvoor wordt aangenomen dat er voldoende bewijs is voor een causaal verband met het roken van tabak zijn zeer divers en omvatten kanker in de longen, mond- en neusholte, (naso-, oro-, hypo-) farynx, larynx, slokdarm, maag, alvleesklier, colorectum, lever, nieren, urineleider en -blaas, baarmoederhals en ovarium, en myeloïde leukemie (IARC, 2012). Tevens is een positieve associatie aangetoond voor borstkanker bij vrouwen en roken van tabak. Voor endometriumkanker (post-menopauze) en schildklierkanker is er bewijs dat deze vormen van kanker niet gerelateerd zijn aan roken (IARC, 2012). Van roken is het ook bekend dat het naast kanker ook het risico op andere aandoeningen verhoogt, zoals hart- en vaatziekten (RIVM, 2014b). Daarnaast beïnvloedt roken de vruchtbaarheid van man en vrouw, en is roken tijdens de zwangerschap een van de grootste te voorkomen oorzaken van onder andere een laag geboortegewicht, te vroege bevalling, neonatale morbiditeit en mortaliteit (Kramer, 1987; Cliver *et al.*, 1995; WHO, 2013).

#### *Stofspecifiek*

Voor de e-sigaret zijn op dit moment geen epidemiologische studies beschikbaar. Om meer inzicht te krijgen in de mogelijke relatie tussen het gebruik van de e-sigaret en het optreden van bepaalde gezondheidseffecten (inclusief effecten die niet detecteerbaar zijn in dierexperimenten), is voor de individuele stoffen die zowel in de damp van de e-sigaret als in de rook van de tabakssigaret voorkomen, gezocht naar resultaten van stofspecifieke epidemiologische studies. Hiervoor is ook zoveel mogelijk gebruikgemaakt van evaluatierapporten van (inter)nationaal erkende organisaties (onder andere US EPA, AEGL, ATSDR, WHO, Gezondheidsraad).

Aanvullende informatie over effecten, anders dan die al in zijn beschreven, is zeer beperkt. Voor nicotine is in een patiëntcontroleonderzoek een verhoogd risico op leukemie gerapporteerd voor boeren die nicotine sproeiden. Echter, de Nederlandse Gezondheidsraad is van mening dat het aantal onderzochte individuen (zowel patiënten als controles) in deze studie te klein is om een betrouwbare conclusie te trekken over een mogelijk verband tussen het werken met nicotine (als bestrijdingsmiddel/gewasbeschermingsmiddel) en het ontstaan van leukemie (Gezondheidsraad, 2005). Een recente studie laat zien dat

blootstelling aan acroleïne (bepaald door middel van het meten van het gehalte van de belangrijkste metabooliet van acroleïne in urine) geassocieerd is met parameters voor cardiovasculaire effecten, zoals activatie van bloedplaatjes en onderdrukking van circulerende angiogene cellen (DeJarnett *et al.*, 2014).

### 5.3 Discussie en conclusie

Uit de stofspecifieke vergelijking blijkt dat de dampconcentraties van een aantal stoffen dat wordt aangetroffen in damp van e-vloeistoffen (veel) lager zijn dan die in tabaksrook. De concentraties glycerol en propyleenglycol zijn hoger in damp dan in tabaksrook. De belangrijkste effecten van deze twee stoffen betreffen schade aan het luchtwegepitheel en voor propyleenglycol ook een verlaging van het aantal lymfocyten. Daarnaast kan de concentratie formaldehyde tot een factor 3 hoger zijn in de damp van de e-sigaret vergeleken met de tabakssigarettenrook. Daar staat bijvoorbeeld tegenover dat de concentraties van de kankerverwekkende tabakspecifieke nitrosamines in tabaksrook tot 400 maal hoger zijn dan in damp van e-vloeistoffen. Daarnaast bevat tabaksrook nog duizenden andere stoffen waarvan er velen toxisch zijn (onder andere PAK's, butadien en benzeen).

Uit de vergelijking in paragraaf 10.3.2.2 blijkt dat diverse gezondheidseffecten die aan tabaksgebruik zijn gerelateerd niet zijn beschreven voor de individuele componenten in damp van e-vloeistoffen. Opgemerkt wordt wel dat uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar gezondheidseffecten van tabaksgebruik beschikbaar is, terwijl dat voor gebruik van de e-sigaret of voor de individuele componenten niet of maar beperkt beschikbaar is.

Op basis van de bevindingen in paragraaf 10.3.2.1 en 10.3.2.2 kan worden geconcludeerd dat de gezondheidsrisico's voor gebruik van tabakssigaretten beduidend hoger zijn dan voor gebruik van e-sigaretten. Hierbij dient te worden opgemerkt dat uitgegaan wordt van een vergelijkbaar gebruikspatroon (gelijk aantal trekjes gedurende een vergelijkbare periode). De gezondheidsrisico's zijn in sterke mate afhankelijk van de individuele damp- en rookgewoonten.

Desondanks is dagelijks gebruik van de e-sigaret niet zonder gezondheidsrisico's. Blootstelling aan de polyolen kan schade toebrengen aan het luchtwegepitheel en een verlaging van het aantal lymfocyten geven. De e-vloeistoffen die nicotine bevatten, kunnen ook diverse gezondheidseffecten veroorzaken. Daarnaast zijn de dampconcentraties van tabakspecifieke nitrosamines weliswaar ordegrotten lager dan in tabaksrook, maar kunnen nog voldoende hoog zijn om een verhoogd risico te geven op tumorvorming.

Bovendien kunnen de dampconcentraties van aldehydes ook voldoende hoog zijn om effecten op de luchtwegen te induceren, echter, deze concentraties zijn niet specifiek voor e-vloeistoffen, maar waarschijnlijk ontstaan door verhitte van de vloeistof. De hoogte van het risico en de ernst van de te verwachten effecten zijn sterk afhankelijk van het gebruikspatroon van e-sigaretten.

Gezondheidsrisico's zullen sterk toenemen naarmate een damper intensiever gebruikmaakt van e-sigaretten. Geschikte gegevens over dosis-responsrelaties om het complexe, fluctuerende blootstellingspatroon bij dampen te evalueren zijn nauwelijks beschikbaar.

## 6 Conclusies

Het marktonderzoek was gericht op het invullen van een aantal gebruikspatrones dat als input konden dienen voor de risicoanalyse naar het gebruik van de e-sigaret. Om pragmatische redenen is gekozen voor een vragenlijstonderzoek onder een representatieve sample van ervaren e-sigaretgebruikers in Nederland. Dit soort onderzoek berust op zelfrapportage, wat tegelijk een van de belangrijkste beperkingen is. Een complicerende factor is ook dat het marktaanbod van e-sigaretten en e-vloeistoffen heel uitgebreid is en zich nog steeds snel ontwikkelt. Dat houdt in dat de verzamelde gegevens over afzienbare tijd door een nieuwe realiteit zullen zijn ingehaald. Ondanks deze beperkingen heeft dit marktonderzoek in korte tijd een overzicht verkregen van de gebruikspatronen van e-sigaretgebruikers begin 2014.

De belangrijkste conclusies van het marktonderzoek zijn:

- Vrijwel alle e-sigaretgebruikers roken tabak of deden dat in het verleden; bijna de helft heeft een ernstige nicotineafhankelijkheid die zich uit in het al binnen een half uur na het opstaan opsteken van een sigaret.
- De drie belangrijkste motieven voor het gebruik van de e-sigaret zijn de (veronderstelde) lagere schadelijkheid voor de gezondheid, de prijs (goedkoper dan tabak) en als ondersteuning bij het stoppen met roken.
- De e-sigaret wordt vrijwel overal gebruikt: thuis, in de auto, op visite, buiten op straat of in de natuur, op het werk, bij het uitgaan enzovoort.
- Er worden vele merken en modellen gebruikt; de tweede generatie producten zijn echter het meest voorkomend. Er worden hier verschillen gevonden tussen de voorkeur voor modellen in de dagelijkse en de wekelijkse rokers, waarbij de dagelijkse rokers meer specifieke eisen en wensen hebben.
- Driekwart van de ervaren gebruikers vult de e-sigaret zelf bij met kant-en-klare vloeistof; 10% stelt zelf de vloeistof samen.
- Slechts 8% gebruikt een vloeistof zonder nicotine; 42% gebruikt een lage dosering (tot 10 mg) en 45% een hoge dosering (11-23 mg). Extra hoge doseringen (>24 mg) worden slechts sporadisch gebruikt.
- Tabaksmaak wordt verreweg het meest verkozen; gevolgd door menthol. Een vijfde van de dampers geeft de voorkeur aan fruit of (andere) zoete smaken.
- De meeste gebruikers kunnen de spanning van de batterij niet zelf regelen; de 10% die een model gebruikt waarbij dat wel kan, kiest voornamelijk voor een gemiddelde spanning.
- Er zitten duidelijke verschillen in de mate waarin de dagelijkse en wekelijkse dampers worden blootgesteld aan de damp, waar in de risicoanalyse rekening mee moet worden gehouden. Dagelijkse gebruikers dampen meer keren op een dag, hebben dampsessies die langer duren (maar waarin ze *minder* trekjes nemen) en inhaleren iets dieper dan wekelijkse dampers. In de wetenschappelijke literatuur wordt over het algemeen geen onderscheid gemaakt in deze verschillende 'dampprofielen', die wel een effect op de mate van blootstelling kunnen hebben.
- Verreweg de meeste huidige dampers zijn van plan nog enige tijd het gebruik van een e-sigaret te continueren.

Bij het meten van de samenstelling van de e-vloeistoffen bleek dat de nicotine concentratie bij 36% van de e-vloeistoffen meer dan 10% afwijkt van de op de

verpakking aangegeven concentraties. Doorgaans is de nicotine concentratie in werkelijkheid lager dan opgegeven, maar enkele vloeistoffen bevatten een aanzienlijke concentratie nicotine terwijl 0 mg/ml is aangegeven. Naast de door de fabrikant gebruikte ingrediënten bevatten e-vloeistoffen ook nog enkele stoffen die niet als ingrediënt zijn toegevoegd, maar in de grondstoffen als verontreiniging aanwezig waren. In dit onderzoek gaat het om alle stoffen behalve nicotine, propyleenglycol, glycerol en geur- en smaakstoffen. Ook in de concentratie van de gemeten verontreinigingen in e-vloeistoffen zijn grote verschillen zichtbaar. Enkele vloeistoffen bevatten di-ethyleenglycol, benzeen, toluen of TSNA's, maar in veruit de meeste vloeistoffen waren deze stoffen niet aantoonbaar. 45% van de onderzochte vloeistoffen bevatten meetbare concentraties korte-keten aldehydes of ketonen, en in alle vloeistoffen waren meetbare hoeveelheden van een of meer metalen aanwezig.

Met headspace GC-MS zijn 123 andere bestanddelen van de e-vloeistoffen aangetroffen. Het gaat daarbij in de meeste gevallen zeer waarschijnlijk om bekende smaak- en geurstoffen. Om echter de identiteit en concentraties van deze componenten met zekerheid te bepalen is nader onderzoek vereist.

Met de experimentele opzet kon de samenstelling van de damp van e-sigaretten goed bepaald worden. De concentraties van de verschillende componenten in de damp blijken vooral afhankelijk van de gebruikte e-vloeistof, het model van de e-sigaret en van het gedrag van de gebruiker.

De dragervloeistoffen en nicotine gaan vrijwel volledig over in de damp, en de concentraties hiervan worden dan ook nagenoeg volledig bepaald door het vermogen van de verdampers en het gedrag van de gebruiker. Ook de schadelijke stoffen diacetyl, benzeen en toluen werden alleen in de damp aangetroffen als deze in de e-vloeistof aanwezig waren.

Echter, onze resultaten laten zien dat de korte-keten aldehydes en ketonen in de damp niet uit de e-vloeistof komen, maar ontstaan tijdens het afdampen.

Mogelijk vindt gedeeltelijke ontleding plaats van propyleenglycol en glycerol bij verhitting, maar het exacte mechanisme is niet opgehelderd. De concentraties van deze stoffen in de damp is erg variabel en sterk afhankelijk van de gebruikte e-sigaret; bij het testen van twee ogenschijnlijk identieke verdampers van dezelfde fabrikant, gevuld met dezelfde e-vloeistof, werd ruim een factor 25 verschil gevonden in de dampconcentratie van formaldehyde.

Uit de stofspectifieke vergelijking blijkt dat de dampconcentraties van een aantal stoffen dat is aangetroffen in damp van e-vloeistoffen (veel) lager zijn dan die in tabaksrook. De concentraties van de dragervloeistoffen glycerol en propyleenglycol zijn hoger in damp dan in tabaksrook. De belangrijkste effecten van deze twee stoffen betreffen schade aan het luchtwegepitheel en voor propyleenglycol ook een verlaging van het aantal lymfocyten. Daarnaast kan de concentratie formaldehyde tot een factor 3 hoger zijn in de damp van de e-sigaret vergeleken met tabakssigarettenrook. Daar staat bijvoorbeeld tegenover dat de concentraties van de kankerverwekkende tabakspectifieke nitrosamines in tabaksrook tot 400 maal hoger zijn dan in damp van e-vloeistoffen. Daarnaast bevat tabaksrook nog duizenden andere stoffen waarvan er velen toxisch zijn (onder andere PAK's, butadien, benzeen). Uit de vergelijking in paragraaf 10.3.2.2 blijkt dat diverse gezondheidseffecten die aan tabaksgebruik zijn gerelateerd niet zijn beschreven voor de individuele componenten in damp van e-vloeistoffen. Opgemerkt wordt wel dat uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar gezondheidseffecten van tabaksgebruik beschikbaar is, terwijl dat voor gebruik van de e-sigaret of voor de individuele componenten niet of maar beperkt beschikbaar is.

Op basis van de bevindingen in paragraaf 10.3.2.1 en 10.3.2.2 kan worden geconcludeerd dat de gezondheidsrisico's voor gebruik van tabakssigaretten beduidend hoger zijn dan voor gebruik van e-sigaretten. Hierbij dient te worden opgemerkt dat uitgegaan wordt van een vergelijkbaar gebruikspatroon (gelijk aantal trekjes gedurende een vergelijkbare periode). De gezondheidsrisico's zijn in sterke mate afhankelijk van de individuele damp- en rookgewoonten. Desondanks is dagelijks gebruik van de e-sigaret niet zonder gezondheidsrisico's. Blootstelling aan de polyolen kan schade toebrengen aan het luchtwegepitheel en een verlaging van het aantal lymfocyten geven. De e-vloeistoffen die nicotine bevatten, kunnen ook diverse gezondheidseffecten veroorzaken. Daarnaast zijn de dampconcentraties van tabakspecifieke nitrosamines weliswaar ordegrotten lager dan in tabaksrook, maar kunnen nog voldoende hoog zijn om een verhoogd risico te geven van tumorvorming. Bovendien kunnen de dampconcentraties van aldehydes ook voldoende hoog zijn om effecten op de luchtwegen te induceren, echter, deze concentraties zijn niet specifiek voor e-vloeistoffen, maar waarschijnlijk ontstaan door verhitting van de vloeistof. De hoogte van het risico en de ernst van de te verwachten effecten zijn sterk afhankelijk van het gebruikspatroon van e-sigaretten. Gezondheidsrisico's zullen sterk toenemen naarmate een damper intensiever gebruikmaakt van e-sigaretten. Geschikte gegevens over dosis-responsrelaties om het complexe, fluctuerende blootstellingspatroon bij dampen te evalueren zijn nauwelijks beschikbaar.

Er zijn dertien verschillende metalen gedetecteerd in damp van e-sigaretten. Evenals voor de aldehyden geldt dat de metalen geen bestanddeel vormen van de e-vloeistof, maar afkomstig zijn van het verhittingselement. Voor de metalen kon binnen de beschikbare tijd geen zorgvuldige risicobeoordeling worden gemaakt. Voor vijf metalen kon, op basis van beschikbare adequate informatie, een vergelijking worden gemaakt tussen de initiële alveolaire concentratie bij dampen en bij roken. Hierbij wordt aangenomen dat damp- en rookgedrag vergelijkbaar zijn (onder andere wat betreft aantal trekjes per dag en blootstellingsduur). Bij roken bleken de concentraties voor cadmium, lood, nikkel en arseen (ruim) hoger te zijn dan bij dampen; de chroomconcentraties waren vergelijkbaar. Indien bij de gemeten metaalconcentraties gezondheidsrisico's niet kunnen worden uitgesloten, zijn deze bij dampen lager dan bij roken. Om het eventuele risico van metalen in e-sigarettdamp beter te kunnen beoordelen zou nader onderzoek vereist zijn.

Bij de eerdere risicoschatting van de shisha-pen werd op basis van beperkte analyses (glycerol en propyleenglycol gemeten in de damp van de shisha-pen) geconcludeerd dat het nemen van één trekje van de shisha-pen voldoende is om luchtwegirritatie te kunnen veroorzaken (RIVM, 2013). De dampconcentraties glycerol en propyleenglycol in de shisha-pen waren vergelijkbaar met die voor de e-sigaret. Op basis van de huidige uitgebreidere risicobeoordeling van de e-sigaret kan aangenomen worden dat blootstelling aan glycerol en propyleenglycol door gebruik van de shisha-pen in potentie tot vergelijkbare risico's kan leiden als bij gebruik van de e-sigaret. Echter, dit is in sterke mate afhankelijk van het gebruikspatroon (het gedrag) en de mate van verhitting.





## 7 Technische bijlage marktonderzoek

In dit hoofdstuk worden de methoden en resultaten van het marktonderzoek uit hoofdstuk 2 in detail beschreven.

### 7.1 Vraagstelling

In dit marktonderzoek staan twee vragen centraal:

1. Welke modellen en smaken van de e-sigaret worden in Nederland door regelmatige gebruikers van de e-sigaret gebruikt?
2. Wat zijn de gebruikspatronen en de duur van de blootstelling, wat is het gemiddeld aantal, de gemiddelde diepte en duur van de trekjes (ook wel aangeduid als de 'topografie'), van deze regelmatige gebruikers?

### 7.2 Opzet

#### **Steekproef**

De respondenten komen uit het panel TNSNIPObase, een panel waarin 60.000 huishoudens zitten. Uit dit panel zijn 456 respondenten geselecteerd die het afgelopen jaar gedurende een periode dagelijks of wekelijks een e-sigaret dampen/dampten (Tabel 7.1). Een eerste selectie vond plaats door aan alle 60.000 huishoudens de vraag te stellen of er iemand in het huishouden het afgelopen jaar de e-sigaret had gebruikt en zo ja, hoe vaak. Uit deze eerste selectie is een brutosteekproef samengesteld die representatief is voor de specifieke doelgroep van e-sigaretten gebruikers op de achtergrondkenmerken geslacht, leeftijd en opleiding. Er zijn uitsluitend volwassenen in de steekproef opgenomen. De resultaten zijn herwogen op geslacht, leeftijd, regio, huishoudgrootte en opleiding, zodat zij een goede afspiegeling vormen van de Nederlandse bevolking. De respondenten hebben in het tweede kwartaal van 2014 de lijst ingevuld en geven een representatief beeld voor Nederland.

*Tabel 7.1: gebruik van e-sigaret in het afgelopen jaar. De minstens wekelijks maar minder dan dagelijkse gebruikers van de e-sigaret worden in de rest van de tekst als 'wekelijkse dampers' aangeduid.*

	aantal	%
Dagelijks	221	48
Minstens wekelijks maar minder dan dagelijks	235	52
<b>Totaal</b>	456	100

#### **Statistiek**

In dit hoofdstuk worden herwogen aantallen gegeven. Door afronding tellen de absolute aantallen in de subcategorieën niet altijd op tot de hoofdcategorie en komen ook de percentages niet altijd exact uit op 100%.

De tabellen zijn uitgesplitst naar dagelijkse dampers en wekelijkse dampers. Wekelijkse dampers hebben minimaal wekelijks, maar niet dagelijks gedampt. Het onderscheid houden we aan als benadering van de mate van dampervaring, welke uit de literatuur van groot belang is gebleken voor het dampgedrag en dus de risicobeoordeling.

De uitsplitsing in de kolommen naar dagelijks dampers en wekelijks dampers betreft mensen die *in het afgelopen jaar* de e-sigaret hebben gebruikt. De meesten ( $n=406$ ) gebruiken de e-sigaret nog steeds – de huidige dampers –

terwijl 50 personen inmiddels zijn gestopt met dampen – de ex-dampers (Tabel 7.2). In de tabellen in dit rapport worden alleen de gegevens voor huidige dampers gepresenteerd. Vanwege de kleine groep ex-dampers is het niet eenvoudig om duidelijke verschillen aan te tonen met de huidige dampers. De meeste ex-dampers waren ontevreden over de e-sigaret en hun informatie zal daarom anders zijn dan die van de huidige gebruikers, hetgeen de reden is om ze niet samen te voegen met de huidige dampers.

Tabel 7.2: gebruikt op dit moment e-sigaretten.

\*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

	dagelijkse dampers		wekelijkse dampers		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Ja*	210	95	196	84	406	89
Nee	11	5	39	16	50	11
<b>Totaal</b>	<b>221</b>	<b>100</b>	<b>235</b>	<b>100</b>	<b>456</b>	<b>100</b>

### 7.3 Resultaten

Onder de respondenten waren iets meer vrouwen (59%) dan mannen en de meesten waren tussen 35 en 64 jaar (Tabel 7.3). 50% heeft als hoogst voltooide opleiding MBO, 30% heeft alleen middelbare school (variërend van alle niveaus VMBO tot VWO) afgerond; 3% heeft een HBO of WO master of doctoraal afgerond. Vrijwel alle respondenten rookten nu (83%) of in het verleden (Figuur 7.1). 82% gebruikte in een bepaalde periode zowel reguliere tabaksproducten als een e-sigaret. Zij rookten vrijwel allemaal eerst tabak, voordat zij een e-sigaret zijn gaan gebruiken. Vijftig respondenten waren op het moment van invullen van de vragenlijst gestopt met het gebruik van de e-sigaret (ex-dampers).

Tabel 7.3: geslacht en leeftijd

	dagelijkse dampers		wekelijkse dampers		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Man	86	39	103	44	189	41
Vrouw	135	61	132	56	267	59
18-24 jaar	8	4	12	5	20	4
25-34 jaar	26	12	23	10	49	11
35-44 jaar	59	27	57	24	117	26
45-54 jaar	53	24	66	28	119	26
55-64 jaar	49	22	52	22	101	22
>65 jaar	25	11	26	11	51	11
<b>Totaal</b>	<b>221</b>	<b>100</b>	<b>235</b>	<b>100</b>	<b>456</b>	<b>100</b>



Figuur 7.1: schematische verdeling dampen en roken onder de respondenten. Door weging en afronding is niet ieder getal gelijk aan de som van de vakjes eronder.

Vrijwel alle gebruikers van de e-sigaret rookten eerst tabak en zijn later gaan dampen. Dat geldt zowel voor de huidige dampers als de ex-dampers. Van de respondenten heeft 82% in een bepaalde periode zowel de e-sigaret als een gewoon tabaksproduct gebruikt (*dual use*). Van de *dual users* die dagelijks dampen, gebruikt 56% het meest de e-sigaret. Onder de minimaal wekelijkse dampers zijn daarentegen voor bijna driekwart gewone tabaksproducten het meest gebruikte product. Ongeveer een zesde gebruikt bijna even vaak een e-sigaret als reguliere tabak, of heeft een afwisselend patroon van soms meer dampen en soms meer roken. De groep ondervraagde ex-dampers is te klein voor conclusies. Van de respondenten heeft 95% twee jaar ervaring met dampen. Meer dan de helft heeft minder dan een half jaar dampervaring.

Tabel 7.4: overzicht roken en dampen door respondenten

Aantal respondenten	456
Dagelijkse damper (afgelopen jaar)	221
Minder dan dagelijks maar minstens wekelijks (afgelopen jaar)	235
Dampt nog steeds	406
Dampte wel afgelopen jaar maar nu niet meer	50
Ooit gerookt	455
Nooit gerookt	1
Huidig roker	379

De belangrijkste reden om de e-sigaret te gebruiken is de veronderstelde lagere schadelijkheid ten opzichte van de gewone sigaret (Tabel 7.5). Voor bijna de helft is de (lagere) prijs een belangrijk motief en 43% noemt de e-sigaret als ondersteuning bij het stoppen met roken. Weinig genoemd zijn de argumenten dat de e-sigaret lekker is, of hip en aantrekkelijk.

Tabel 7.5: belangrijkste redenen e-sigaretgebruik (totaal van alle antwoorden), uitgesplitst naar dagelijks en wekelijks dampers, onder huidige dampers.

Maximaal drie antwoorden per respondent.

\*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

	dagelijkse dampers		wekelijkse dampers		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Minder schadelijk voor gezondheid in vergelijking met gewone sigaret	123	59	109	56	232	57
Goedkoper dan gewone sigaret	105	50	86	44	191	47
Helpt om te stoppen met roken (door afbouwen nicotine) *	114	55	62	32	176	43
E-sigaret maakt het makkelijker om minder te roken	75	36	62	32	137	34
Om te kunnen 'roken' op momenten of plaatsen waar een gewone sigaret niet is toegestaan	56	27	65	33	121	30
Om mijn omgeving niet tot last te zijn of gezondheidsschade toe te brengen *	35	17	65	33	100	25
Omdat ik de e-sigaret lekker vind	26	12	14	7	39	10
De e-sigaret is hip en aantrekkelijk	7	3	5	2	12	3
Overig	13	6	6	3	19	5
Weet niet	-	-	-	-	-	-
<b>Totaal aantal antwoorden</b>	<b>554</b>	<b>264</b>	<b>474</b>	<b>241</b>	<b>1028</b>	<b>253</b>

De meeste dampers gebruiken hun e-sigaret alleen. Onder de huidige dampers gebruikt een significant groter aantal van de wekelijks dampers (15%) de e-sigaret samen met anderen, ten opzichte van de dagelijkse dampers (5%). Bij de ex-dampers is weinig verschil. Het meeste gebruik is thuis of in de auto. Dampers die minder dan dagelijks dampen, noemen ook vaker locaties buiten de deur (op visite, in restaurant of café) als meest gebruikte plek om te dampen (Tabel 7.6).

Tabel 7.6: locaties gebruik e-sigaret door huidige dampers

\*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

#) 'Ergens anders': als ik op visite ben, nog steeds buiten. Bij mijn vrijwilligerswerk. Dagbehandeling. Dagverblijf. Waar ik er maar trek in krijg. In het bos. In ruimtes op mijn werk waar niet gerookt mag worden. Op de kaartclub. Op straat. In de sauna. Thuis met de kleinkinderen. Tijdens stress, buiten. In het ziekenhuis.

<b>Waar gebruikt u de e-sigaret zoal?</b> (meer antwoorden mogelijk)	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Thuis *	202	96	165	84	367	90
Auto *	110	53	51	26	161	40
Op visite *	91	43	47	24	137	34
In de buitenlucht/buiten op straat *	104	50	30	15	134	33
Op het werk *	75	36	43	22	118	29
Als ik uitga (restaurants, cafés enzovoort)	59	28	44	22	103	25
Ergens anders #	10	5	6	3	16	4
Openbaar vervoer	9	4	3	1	12	3
Sportkantine	5	3	1	1	7	2
Onderwijsinstelling	4	2	-	-	4	1
<b>Totaal antwoorden</b>	669	320	390	199	1059	261
<b>Totaal ondervraagden</b>	210	100	196	100	406	100

### Merken en modellen

Deze vraag (met gesloten antwoorden én de mogelijkheid van het invullen van een open veld) leverde een veelheid aan antwoorden op. De belangrijkste conclusies zijn:

- Het meest gebruikt zijn de (tweede generatie) eGo- en EVOD-modellen, waar ook onderdelen van gecombineerd worden.
- Dagelijkse dampers gebruiken meer de tweede generatie modellen en de wekelijkse dampers de eerste generatie 'instapmodellen' die het meest op een gewone sigaret lijken.
- Opvallend is dat de wekelijkse dampers significant vaker niet weten wat voor merk of model ze gebruiken.

### Vulling en batterij

Van de huidige gebruikers vult 86% de e-sigaret zelf bij, de meesten met kant-en-klare vloeistof (Tabel 7.8). Van de ex-dampers vulde een vergelijkbaar percentage (82%) zelf de e-sigaret.

Tabel 7.7: zelf vullen, huidige dampers.

\*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

<b>Vult u de e-sigaret zelf bij?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Ja, ik stel de vloeistof zelf samen *	29	14	10	5	39	10
Ja, maar met kant-en-klare vloeistof	160	77	146	74	307	76
Nee *	18	9	37	19	56	14
Weet niet	2	1	2	1	5	1
<b>Totaal</b>	210	100	196	100	406	100

De gebruikte vloeistoffen bevatten een overwegend lage dosering nicotine (Tabel 7.8). 11-15 mg is de meest gebruikte dosering en 42% van de respondenten heeft de voorkeur voor een lagere dosering (tot 10 mg nicotine). Slechts 8% van de dampers en ex-dampers gebruikt een vloeistof zonder nicotine. Doseringen van 24 mg nicotine of hoger worden zelden gebruikt.

Tabel 7.8: dosering e-sigaret door huidige dampers.

\*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

	dagelijkse dampers		wekelijkse dampers		totaal	
	n	%	n	%	n	%
Geen nicotine	16	8	16	8	32	8
Super hoge dosering: 36 mg nicotine of hoger	1	0	1	1	2	0
Extra hoge dosering: 24-35 mg nicotine	4	2	2	1	7	2
Hoge dosering: 16-23 mg nicotine	34	16	33	17	67	17
Middelhoge dosering: 11-15 mg nicotine	63	30	53	27	115	28
Lage dosering: 6-10 mg nicotine	56	27	52	26	108	27
Zeer lage dosering: 1-5 mg nicotine	34	16	27	14	61	15
Weet niet *	1	0	13	7	14	3
<b>Totaal</b>	<b>210</b>	<b>100</b>	<b>196</b>	<b>100</b>	<b>406</b>	<b>100</b>

De voorkeur van gebruikers voor verschillende smaken vloeistof werd door een open vraag bepaald. De antwoorden zijn gecategoriseerd in zes groepen:

- tabaksmaak: 266 (meest genoemd: American blend, Marlboro, Camel, DK, Van Nelle, Pall Mall en 'gewoon sigaret, gewoon shag, of gewoon sigaar');
- menthol: 71;
- fruit: 49 (meest genoemd: aardbei en appel);
- zoet: 38 (meest genoemd: vanille, chocola en karamel);
- overig: 17 (meest genoemd: koffie, cappuccino);
- geen smaak: 15.

Bij sommige modellen e-sigaret kunnen gebruikers de spanning van de batterij zelf instellen en daarmee de mate van verhitting van de e-vloeistof bepalen. Omdat hierdoor de samenstelling van de damp kan veranderen, is het van belang om te weten of gebruikers de spanning aanpassen, en welke instelling ze dan kiezen. Van de huidige en ex-dampers blijkt dat 10% een model gebruikt(e) waarbij de spanning van de batterij zelf kan worden ingesteld. Driekwart heeft een voorkeur voor een middenspanning, 10% verkiest lage spanningen, en 10% een hoge spanning.

### **Gebbruikspatronen**

Dagelijkse en wekelijkse dampers verschillen in het aantal keer dat zij op een dag dampen (Tabel 7.9).

- Twee derde van de wekelijkse dampers dampt op een gebruiksday 1-5 keer.
- Dagelijkse dampers gebruiken vaker op een dag de e-sigaret.
- Gemiddeld dampen de wekelijkse dampers 6,9 keer op een dag; de dagelijkse dampers 16,4 keer.
- Er zijn geen verschillen tussen huidige dampers en ex-dampers.

Tabel 7.9: aantal keer gebruik op een gebruiksday, huidige dampers.

\*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

<b>Op een dag dat u de e-sigaret damp, hoeveel keer per dag damp u dan ongeveer?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1-5 keer *	40	19	128	65	168	41
6-10 keer	65	31	40	21	104	26
11-20 keer *	55	26	22	11	78	19
21-40 keer *	25	12	4	2	28	7
>40 keer *	25	12	2	1	27	7
<b>Totaal</b>	<b>210</b>	<b>100</b>	<b>196</b>	<b>100</b>	<b>406</b>	<b>100</b>
<b>Gemiddeld aantal keer *</b>	16,4		6,9		22,8	
<b>Herwogen aantal</b>	205		196		401	

Per dampessie nemen wekelijks dampers iets meer trekjes (7,6) dan de dagelijks dampers (6,9 trekjes). De verschillen zijn statistisch significant, maar klein (Tabel 7.10). Ex-dampers namen gemiddeld minder trekjes: 4,2 trekjes door de dagelijkse ex-dampers en 6,1 door de wekelijkse ex-dampers.

Tabel 7.10: aantal trekjes per dampessie, huidige dampers. \*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

<b>Hoeveel trekjes neemt u ongeveer per dampessie?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	4	2	3	2	8	2
2	31	15	17	9	48	12
3	30	14	30	15	60	15
4	22	11	18	9	41	10
5	41	19	43	22	83	21
6	8	4	16	8	24	6
7	3	2	3	2	6	2
8	8	4	8	4	15	4
9	3	1	1	1	4	1
10	32	15	30	15	62	15
11-20	23	12	17	9	38	9
21-30	2	1	6	3	8	2
>30	2	1	4	2	6	1
Weet niet	1	0	-	-	1	0
<b>Totaal</b>	<b>210</b>	<b>100</b>	<b>196</b>	<b>100</b>	<b>406</b>	<b>100</b>
<b>Gemiddeld aantal trekjes *</b>	6,9		7,6		7,2	
<b>totaal</b>	209		196		405	

Er zijn geen significante verschillen tussen wekelijkse en dagelijkse dampers of tussen huidige dampers en ex-dampers in de duur van een dampessie (Tabel 7.11).

Tabel 7.11: gemiddelde duur van een dampsessie, huidige dampers

<b>Hoe lang duurt een gemiddelde dampsessie bij u (inclusief pauzes tussen trekjes door)? In minuten</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
0	1	0	2	1	3	1
1	32	15	29	15	61	15
2	31	15	35	18	66	16
3	27	13	24	12	51	13
4	5	2	6	3	11	3
5	49	24	42	22	92	23
6	4	2	3	2	7	2
7	5	2	6	3	10	3
8	9	5	3	1	12	3
9	-	-	-	-	-	-
10	26	13	28	14	55	13
11-15	6	3	7	4	14	3
16-20	5	2	4	2	8	2
21-30	8	4	4	2	13	3
>30	1	0	3	2	4	1
<b>Totaal</b>	210	100	196	100	406	100
<b>Gemiddeld aantal minuten</b>	6,33		6,53		6,43	
<b>Totaal</b>	210		196		405	

Op een schaal van 1 (alleen in de mond) tot 10 (tot diep in de longen) geven dagelijkse dampers (gemiddeld 7,3) aan iets dieper te inhaleren dan wekelijkse dampers (gemiddeld 6,7) (Tabel 7.12). Vergeleken met het roken van een gewone sigaret geldt voor ongeveer de helft van zowel de dagelijkse als wekelijkse dampers dat de diepte van inhalatie bij een sigaret en bij een e-sigaret vergelijkbaar zijn. Een derde in beide groepen denkt bij een gewone sigaret dieper te inhaleren (Tabel 7.12 en Tabel 7.13).

Tabel 7.12: diepte inhalatie, huidige dampers.

\*) significant verschil tussen dagelijkse en wekelijkse dampers op 95%-niveau.

<b>Hoe diep inhaleert u doorgaans?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1 Alleen in de mond	3	2	4	2	7	2
2	1	0	2	1	3	1
3	4	2	11	5	14	3
4	8	4	14	7	21	5
5	22	11	26	13	49	12
6	20	10	19	10	39	10
7	37	18	41	21	79	19
8	65	31	44	22	109	27
9	17	8	19	10	36	9
10 Diep in de longen *	32	15	16	8	49	12
<b>Totaal</b>	210	100	196	100	406	100
<b>Gemiddelde diepte *</b>	7,3		6,7		7,0	
<b>Totaal</b>	210		196		405	



Tabel 7.13: diepte inhalatie vergeleken met gewone tabak, huidige dampers

<b>Als u het dampen van een e-sigaret vergelijkt met het roken van een gewone sigaret, bij welk type inhaleert u dan dieper?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Bij de e-sigaret	26	12	37	19	62	15
Bij de gewone sigaret (of shag/ pijp enzovoort)	73	35	69	35	142	35
Ongeveer even diep	111	53	85	43	196	48
Weet niet	-	-	6	3	6	1
<b>Totaal</b>	210	100	196	100	406	100

De duur van elk *trekje* is, vergeleken met een gewone sigaret, volgens bijna de helft van de respondenten iets langer bij een e-sigaret (Tabel 7.14). Daarentegen vindt de helft van de respondenten dat per *sessie* het roken van een sigaret langer duurt dan het dampen van een e-sigaret (Tabel 7.15). Dat past goed bij een van de opmerkingen in de vragenlijst dat 'je de e-sigaret makkelijker even aan de kant legt; een gewone sigaret rook je toch op'.

Tabel 7.14: duur trekje vergeleken met gewone tabak, huidige dampers

<b>Als u het dampen van een e-sigaret vergelijkt met het roken van een gewone sigaret, bij welk type duurt het trekje langer?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Bij de e-sigaret	90	43	79	41	169	42
Bij de gewone sigaret (of shag/ pijp enzovoort)	48	23	49	25	97	24
Ongeveer even lang	71	34	62	31	133	33
Weet niet	-	-	6	3	6	2
<b>Totaal</b>	210	100	196	100	406	100

Tabel 7.15: lengte sessie vergeleken met gewone tabak, huidige dampers

<b>Als u het dampen van een e-sigaret vergelijkt met het roken van een gewone sigaret, bij welk type doet u langer over een sessie?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Bij de e-sigaret	51	24	62	31	113	28
Bij de gewone sigaret (of shag/ pijp enzovoort)	109	52	94	48	203	50
Ongeveer even lang	46	22	33	17	79	19
Weet niet	3	1	8	4	11	3
<b>Totaal</b>	210	100	196	100	406	100

### **Toekomstverwachtingen en stoppen met dampen**

42% van de huidige gebruikers van de e-sigaret is tevreden met het product en heeft geen plannen om met het gebruik te stoppen (Tabel 7.16). Een vergelijkbaar percentage (44%) is van plan om voorlopig nog door te gaan maar heeft uiteindelijk wel de intentie om te stoppen met dampen. 7% is van plan om op korte termijn te stoppen. Van hen wil driekwart stoppen met roken én met dampen en een achtste gaat weer roken. Geen van de respondenten is van plan om over te stappen naar een andere nicotinevervanger, zoals pleisters of kauwgom.

Tabel 7.16: verwachting ten aanzien van toekomstig gebruik e-sigaret, huidige dampers

<b>Hoe lang verwacht u de e-sigaret nog te zullen gebruiken?</b>	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Heel lang, geen plannen om er mee te stoppen	93	44	77	39	170	42
Voorlopig nog wel, maar uiteindelijk stop ik	99	47	79	40	178	44
Ik wil er binnenkort mee stoppen	9	4	19	9	27	7
Weet niet	9	4	22	11	31	8
<b>Totaal</b>	210	100	196	100	406	100

De redenen waarom de ex-dampers zijn gestopt met het gebruik van de e-sigaret staan in Tabel 7.17. Bijna de helft gebruikte de e-sigaret tevergeefs als hulpmiddel om te stoppen met roken. Een kwart stopte omdat zij het niet lekker vonden en voor 22% gold een pragmatische of andere reden.

Tabel 7.17: redenen om te zijn gestopt met gebruik van e-sigaret, ex-dampers. Meer antwoorden per respondent mogelijk.

	<b>dagelijkse dampers</b>		<b>wekelijkse dampers</b>		<b>totaal</b>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Ik wilde stoppen met behulp van e-sigaret en dat is niet gelukt	5	41	18	46	22	45
Omdat ik het niet lekker vond	3	29	10	26	14	27
Omdat ik de kwaliteit niet goed vond	-	-	5	13	5	10
Omdat ik het dampen niet prettig vond	-	-	4	11	4	9
Ik wilde stoppen met behulp van de e-sigaret en dat is goed gelukt	2	16	2	6	4	8
Diversen (zie hieronder)	3	26	8	21	11	22
<b>Totaal</b>	13	112	48	123	61	15

## 7.4 Conclusies

Dit marktonderzoek was gericht op het invullen van een aantal gebruiksparementers dat als input kon dienen voor de risicoanalyse naar het gebruik van de e-sigaret. Om pragmatische redenen is gekozen voor een vragenlijstonderzoek onder een representatieve sample van ervaren e-sigaretgebruikers in Nederland. Dit soort onderzoek berust op zelfrapportage, wat tegelijk een van de belangrijkste beperkingen is. Een complicerende factor is ook dat het marktaanbod van e-sigaretten en e-vloeistoffen heel uitgebreid is en zich nog steeds snel ontwikkelt. Dat houdt in dat de verzamelde gegevens binnen afzienbare tijd door een nieuwe realiteit zullen zijn ingehaald. Ondanks deze beperkingen heeft dit marktonderzoek in korte tijd een overzicht verkregen van de gebruikspatronen van e-sigaretgebruikers begin 2014.

De belangrijkste conclusies zijn:

- Vrijwel alle e-sigaretgebruikers roken tabak of deden dat in het verleden; bijna de helft heeft een ernstige nicotineafhankelijkheid die zich uit in het al binnen een half uur na het opstaan opsteken van een sigaret.
- De drie belangrijkste motieven voor het gebruik van de e-sigaret zijn de (veronderstelde) lagere schadelijkheid voor de gezondheid, de prijs (goedkoper dan tabak) en als ondersteuning bij het stoppen met roken.
- De e-sigaret wordt vrijwel overal gebruikt: thuis, in de auto, op visite, buiten op straat of in de natuur, op het werk, bij het uitgaan enzovoort.
- Er worden vele merken en modellen gebruikt; de tweede generatie producten zijn echter het meest voorkomend. Er worden hier verschillen gevonden tussen de dagelijkse en de wekelijkse rokers in de voorkeur voor modellen, waarbij de dagelijkse rokers meer specifieke eisen en wensen hebben.
- Driekwart van de ervaren gebruikers vult de e-sigaret zelf bij met kant-en-klare vloeistof; 10% stelt zelf de vloeistof samen.
- Slechts 8% gebruikt een vloeistof zonder nicotine; 42% gebruikt een lage dosering (tot 10 mg) en 45% een hoge dosering (11-23 mg). Extra hoge doseringen (>24 mg) worden slechts sporadisch gebruikt.
- Tabaksmak wordt verreweg het meest verkozen; gevolgd door menthol. Een vijfde van de dampers geeft de voorkeur aan fruit of (andere) zoete smaken.
- De meeste gebruikers kunnen de spanning van de batterij niet zelf regelen; de 10% die een model gebruikt waarbij dat wel kan, kiest voornamelijk voor een gemiddelde spanning.
- Er zitten duidelijke verschillen in de mate waarin de dagelijkse en wekelijkse dampers worden blootgesteld aan de damp, waar in de risicoanalyse rekening mee moet worden gehouden. Dagelijkse gebruikers dampen meer keren op een dag, hebben dampsessies die langer duren (maar waarin ze *minder* trekjes nemen) en inhaleren iets dieper dan wekelijkse dampers. In de wetenschappelijke literatuur wordt over het algemeen geen onderscheid gemaakt in deze verschillende 'dampprofielen', die wel een effect op de mate van blootstelling kunnen hebben.
- Verreweg de meeste huidige dampers zijn van plan nog enige tijd het gebruik van een e-sigaret te continueren.



## 8 Technische bijlage: onderzoek naar samenstelling van e-vloeistoffen

In dit hoofdstuk zijn de methoden en de resultaten van de bepaling van de samenstelling van de e-vloeistoffen in meer detail beschreven. Een samenvatting van de belangrijkste resultaten is te vinden in hoofdstuk 3.

### 8.1 Inleiding

De samenstelling van 183 e-vloeistoffen die momenteel verkrijgbaar zijn op de Nederlandse markt is onderzocht. In dit hoofdstuk zijn de resultaten van deze metingen samengevat. Een meer gedetailleerde beschrijving van de resultaten en de gebruikte methoden zijn opgenomen in hoofdstuk 8.

- vluchtige organische componenten (VOC's).
- aldehydes en ketonen.
- polyolen (de componenten van de dragervloeistof).
- tabakspecifieke nitrosamines (TSNA's).
- metalen.

Daarnaast is er gekeken of er ook andere stoffen aanwezig zijn.

### 8.2 Selectie van e-vloeistoffen

Er is een zeer groot aantal (duizenden) verschillende e-vloeistoffen op de markt. Er is een steekproef van 183 verschillende e-vloeistoffen genomen (zie bijlage [www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)) Daarbij is rekening gehouden met de volgende factoren:

#### 1. Populariteit onder gebruikers

Met behulp van Google werd een lijst van Nederlandse webshops verkregen door te zoeken op de termen 'e-vloeistoffen' en 'e-vloeistoffen kopen'. Van de bovenste 50 webshops werd de Google-pageranking en Alexa-rating voor Nederland opgezocht. Vervolgens werd geïnventariseerd welke merken e-vloeistoffen verkrijgbaar waren bij de zeven webshops met de beste ranking.

Resultaten van het marktonderzoek lieten zien dat de meeste gebruikers de voorkeur geven aan tabak of menthol of fruitsmaken. Daarom werden van ieder merk e-vloeistof, indien beschikbaar, in ieder geval vijf e-vloeistoffen aangekocht: een met een sterke tabaksmaak, een met een milde tabaksmaak, een met mentholsmaak, en een met een fruitsmaak (meestal appel, aardbei of kers). Daarnaast werden ook enkele e-vloeistoffen met andere en ongewone smaken aangekocht.

#### 2. Nicotinegehalte

Van enkele e-vloeistoffen werd zowel e-vloeistof met als zonder nicotine aangekocht. Van de andere e-vloeistoffen werden wisselende hoeveelheden nicotine aangekocht, variërend tussen 0 en 36 mg/ml. De meeste gebruikers (63%) kiezen voor een e-vloeistof met een nicotinegehalte tussen 11 en 15 mg/ml (Tabel 7.8).

#### 3. Herkomst

Omdat producenten in verschillende landen waarschijnlijk gebruikmaken van verschillende leveranciers van grondstoffen, mogelijk met andere

kwaliteitsnormen, is het wenselijk om e-vloeistoffen te testen van producenten uit verschillende landen. Van alle geselecteerde merken kon de herkomst (producent) worden achterhaald op de website van de distributeur of detailhandel, en daarbij bleek er voldoende variatie te zijn.

4. *De aangegeven samenstelling van de dragervloeistof*

De dragervloeistof bestaat veelal uit een mengsel van propyleenglycol (PG) en glycerol in verschillende verhoudingen. Omdat gebruikers soms een voorkeur hebben voor een bepaalde samenstelling, wordt de verhouding PG/glycerol vaak aangegeven door de detailhandel. Deze samenstelling is mogelijk van invloed op de blootstelling aan verschillende stoffen. Om dat te kunnen testen is het van belang dat er bij de aangekochte vloeistoffen variatie is in deze samenstelling. Bij de geselecteerde e-vloeistoffen bleek de opgegeven PG/glycerol-ratio van de gebruiksklare vloeistoffen te variëren tussen 80/20 en 0/100.

### **8.3 Chemisch analytische methoden**

#### *8.3.1 Dragervloeistof en nicotine*

Na homogeniseren van de e-vloeistof is 10 µl met methanol verdund naar 2 ml. Na mengen is van deze oplossing 1 µl geïnjecteerd op een GC-FID. De concentraties van de componenten zijn bepaald ten opzichte van standaardoplossingen met bekende concentraties van de te bepalen componenten, hierbij is gebruikgemaakt van een interne standaardmethode.

#### *8.3.2 Aldehydes en ketonen*

Na homogeniseren van de e-vloeistof is aan 0,5 ml van deze vloeistof 0,2 ml 2,4-di-nitrofenylhydrazine (DNPH)-oplossing (10 mg/ml in 40/10 v/v acetonitril/85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) toegevoegd voor derivatisering van de aldehydes en ketonen. Na mengen is 4,3 ml 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in ethanol toegevoegd, waarna de gederivatiseerde componenten in deze oplossing met behulp van HPLC-DAD zijn gekwantificeerd ten opzichte van standaardoplossingen met bekende concentraties. Ter identificatie is gebruikgemaakt van de DAD-spectra en zijn met LC-MS de massa's van de aldehydes en ketonen met die van standaarden vergeleken.

#### *8.3.3 Vluchtige organische componenten*

Na homogeniseren van de e-vloeistof is 50 µl in een headspace vial van de GC-MS gepipetteerd. De vial is vervolgens in de GC-MS autosampler-robot gedurende 30 minuten verwarmd tot 80 °C. Uit de ontstane bovenstaande damp in deze vial is vervolgens 1 ml geïnjecteerd op een GC-MS Quadropole. Kwantificering van de componenten is uitgevoerd ten opzichte van standaarden met bekende concentraties vluchtige organische componenten. De identiteit van de gemeten componenten is geverifieerd door vergelijking van de spectra met die van standaarden en met behulp van een GC-MS-bibliotheek.

#### *8.3.4 Tabakspecifieke nitrosamines*

Aan 300 µl gehomogeniseerde e-vloeistof werd 100 µl interne standaard toegevoegd (een 1 µg/ml oplossing van stabiele-isotoop gelabelde TSNA's in water). Vervolgens werd 1,7 ml 10 mM NaOH-oplossing toegevoegd en geëxtraheerd met 5 ml methyl-*tert*-butylether (MTBE). Dit extract werd ingedampt bij 30 °C en het residu werd opgenomen in 2 ml 10 mM ammonium acetaat (pH 5,5). Voor verdere zuivering van de TSNA's werd een SupelMIP SPE-kolom gebruikt volgens de instructie van de leverancier, met één wijziging:

de kolom werd na het laden van het monster gewassen met 2 ml water/methanol (90/10 v/v) en 1 ml heptaan. Het eluaat werd ingedampt en opgenomen in 100 µl 1% (v/v) mierenzuur. Voor de kwantificering is de respons van iedere component ten opzichte van zijn gedeutereerde standaard berekend en gerelateerd aan een kalibratielijns.

### 8.3.5 Metalen

Na homogeniseren van de e-vloeistof is 0,5 ml van deze vloeistof verdund naar 10 ml.

De metalen in deze oplossing zijn met behulp van ICP-MS gekwantificeerd ten opzichte van standaardoplossingen met bekende concentraties, hierbij is gebruikgemaakt van een interne standaardmethode. Om interferenties van onder andere polyatomen te voorkomen is gebruikgemaakt van zogenaamde 'Collision Cell Technology'.

## 8.4 Resultaten en discussie

### 8.4.1 Dragervloeistof en nicotine

Van alle 183 e-vloeistoffen werd de samenstelling van de dragervloeistof en het nicotinegehalte bepaald. De volledige resultaten zijn opgenomen in de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)) en een samenvatting is weergegeven in (Tabel 8.1 tot en met (Tabel 8.4).

*Tabel 8.1: overzicht van de analyse van de dragervloeistof en nicotine. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters (n=183, inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of de 'Limit of Quantification').*

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<b>nicotine</b>	140	< 0,01	38	12	mg/ml
<b>propyleenglycol</b>	177	< 0,005	1,14	0,73	g/ml
<b>glycerol</b>	176	< 0,002	1,16	0,41	g/ml
<b>di-ethyleenglycol</b>	2	< 0,07	3,6	< 0,07	mg/ml
<b>tri-ethyleenglycol</b>	1	< 0,2	24	< 0,2	mg/ml

In twee e-vloeistoffen (nr. 24 en nr. 94) werd een kleine hoeveelheid di-ethyleenglycol (DEG) aangetroffen. Het is mogelijk dat de fabrikant bij de bereiding PG of glycerol heeft gebruikt waarin het DEG aanwezig was als verontreiniging. Beide e-vloeistoffen zijn afkomstig van dezelfde fabrikant, maar andere e-vloeistoffen van deze fabrikant bevatten geen meetbare hoeveelheden DEG.

Vloeistof nr. 6 is de enige waarin PEG400 is gebruikt. Deze vloeistof bevat daarnaast maar kleine hoeveelheden PG en glycerol.

### 8.4.2 Aldehydes en ketonen

De concentraties van de korte-keten alifatische aldehydes formaldehyde, acetaldehyde, acroleïne en diacetyl zijn bepaald in alle 183 e-vloeistoffen. De volledige resultaten zijn opgenomen in de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)), een samenvatting is weergegeven in Tabel 8.2.

Tabel 8.2: Overzicht van de analyse van aldehydes en ketonen. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters ( $n=183$ , inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of de 'Limit of Quantification').

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<b>formaldehyde</b>	63	<1	24	<1	$\mu\text{g/ml}$
<b>acetaldehyde</b>	12	<10	300	<10	$\mu\text{g/ml}$
<b>acroleïne</b>	4	<1	1,6	<1	$\mu\text{g/ml}$
<b>diacetyl</b>	34	<100	5591	<100	$\mu\text{g/ml}$

Er zijn aanzienlijke verschillen in de concentraties van deze stoffen tussen de verschillende e-vloeistoffen. De concentraties zijn in overeenstemming met in andere studies gerapporteerde data (Brown en Cheng, 2014). De bij inademing schadelijke smaakstof diacetyl was in 40 van de 183 e-vloeistoffen in meetbare hoeveelheden aanwezig (LOQ = 100  $\mu\text{g/ml}$ ).

Naast deze vier stoffen zijn in vrijwel alle monsters nog andere aldehydes en ketonen aanwezig, soms in hoge concentraties. Dit is niet verrassend, omdat veel geur- en smaakstoffen een aldehyde- of ketongroep hebben.

#### 8.4.3 Vluchtige organische componenten (VOC's)

De concentraties van 54 verschillende VOC's is bepaald in 60 van de 183 e-vloeistoffen. In slechts twee e-vloeistoffen werd een meetbare hoeveelheid VOC's aangetroffen: 9.5  $\mu\text{g/ml}$  benzeen in e-vloeistof nr. 144, en 0,58  $\mu\text{g/ml}$  toluen in e-vloeistof nr. 20. Deze e-vloeistoffen, beide met tabaksmaak, zijn afkomstig van verschillende fabrikanten. De concentratie toluen is in overeenstemming met de door Kosmider *et al.* gerapporteerde waarden (Kosmider *et al.*, 2014). Benzeen is niet eerder gerapporteerd in eerdere studies.

#### 8.4.4 Tabakspecifieke nitrosamines (TSNA's)

De concentraties van vier TSNA's is bepaald in 60 van de 183 e-vloeistoffen. Hierbij is gekozen voor 35 e-vloeistoffen met een hoge concentratie nicotine omdat TSNA's waarschijnlijk in e-vloeistoffen voorkomen omdat ze als verontreiniging aanwezig zijn geweest in de door de fabrikant gebruikte nicotine. Daarnaast zijn 25 e-vloeistoffen willekeurig uit ons bestand geselecteerd. De volledige resultaten zijn opgenomen in de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)) en een samenvatting is weergegeven in Tabel 8.3.

Tabel 8.3: overzicht van de analyse van TSNAs. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters ( $n=60$ , inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of de 'Limit of Quantification').

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<b>NNN</b>	2	<1	49	<1	$\text{ng/ml}$
<b>NAT</b>	5	<1	35	<1	$\text{ng/ml}$
<b>NAB</b>	7	<1	9,0	<1	$\text{ng/ml}$
<b>NNK</b>	13	<1	42	<1	$\text{ng/ml}$



In 19 van de 60 e-vloeistoffen was een meetbare hoeveelheid van een of meerdere TSNA's aanwezig. De gevonden concentraties zijn in overeenstemming met in andere studies gerapporteerde waarden (Brown en Cheng, 2014).

#### 8.4.5 Metalen

In 181 van de 183 e-vloeistoffen is de concentratie bepaald van diverse metalen (vanadium, chroom, mangaan, kobalt, nikkel, koper, zink, arseen, molybdeen, cadmium, tin, lood en uranium). Alle metalen behalve vanadium en kobalt komen in meer dan 5% van de e-vloeistoffen in meetbare concentraties voor. De volledige resultaten zijn opgenomen in de bijlage ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)) en een samenvatting is weergegeven in Tabel 8.4. De concentraties van verschillende metalen in de vloeistof uit eerste generatie e-sigaretten is veel hoger dan in de navulvloeistof van tweede generaties e-sigaretten. Met name de verschillen in de concentraties nikkel en tin zijn opvallend, waarbij de hoogst gevonden concentraties respectievelijk een factor 930 en 3014 keer hoger waren in de eerste generatie vloeistoffen.

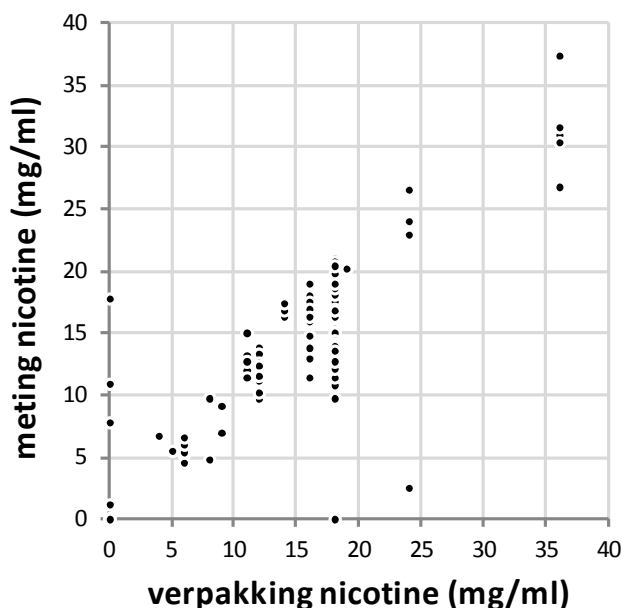
*Tabel 8.4: overzicht van de analyse van metalen. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters (n=181, inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of 'Limit of Quantification').*

	aantal >LOQ	1e generatie			2e generatie			eenheid
		range min	range max	mediaan	range min	range max	mediaan	
<b>Vanadium</b>	6	<5,0	60	3,1	<5,0	5,4	<5,0	ng/ml
<b>Chroom</b>	77	8	2243	102	<5,0	55	<5,0	ng/ml
<b>Mangaan</b>	71	8,7	7613	417	<5,0	1452	<5,0	ng/ml
<b>Kobalt</b>	8	<5,0	482	25	<5,0	27	<5,0	ng/ml
<b>Nikkel</b>	27	11	225900	1564	<10	243	<10	ng/ml
<b>Koper</b>	80	29	45540	14714	<5,0	1560	<5,0	ng/ml
<b>Zink</b>	155	161	55295	11524	<10	893	28	ng/ml
<b>Arseen</b>	77	<5,0	26	11	<5,0	35	<5,0	ng/ml
<b>Molybdeen</b>	16	<5,0	52	1,9	<5,0	53	<5,0	ng/ml
<b>Cadmium</b>	6	<1,0	81	0,6	<1,0	2,1	<1,0	ng/ml
<b>Tin</b>	29	<5,0	1676000	430349	<5,0	556	<5,0	ng/ml
<b>Lood</b>	16	8,4	4931	419	<5,0	81	<5,0	ng/ml
<b>Uranium</b>	2	<1,0	2,2	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	ng/ml

#### 8.4.6 Vergelijking met op de verpakking vermelde nicotineconcentratie

Bij 65 van de 183 e-vloeistoffen (36%) week de gemeten nicotineconcentratie meer dan 10% af van de door de leverancier opgegeven waarde (Figuur 8.1). De gemeten concentratie nicotine is over het algemeen lager dan de opgegeven concentratie, maar er zijn enkele uitzonderingen. Zo bevatten drie e-vloeistoffen nicotine terwijl op de verpakking is aangegeven dat dit niet het geval zou zijn. In april 2014 heeft de NVWA gerapporteerd over de chemische productveiligheidseisen van navulverpakkingen van e-sigaretten en shisha-pennen (NVWA, 2014). De gemeten nicotinegehalten in de 206 onderzochte e-vloeistoffen varieerden van 0 tot 35 mg/ml. Bij zeven producten was het gemeten nicotinegehalte significant (dat wil zeggen 10%) hoger dan de gedeclareerde hoeveelheid. De grootste afwijking werd gevonden bij een verpakking die volgens het etiket 0 mg/ml zou bevatten, maar gemeten werd op 17 mg/ml. In de factsheet staat niet aangegeven of er ook producten zijn gevonden waarin het gemeten nicotinegehalte significant lager is dan het gedeclareerde gehalte.

Tien van de door ons onderzochte 183 vloeistoffen bevat meer dan 20 mg/ml nicotine (waarvan zes meer dan 25 mg/ml), wat hoger is dan het maximale gehalte dat volgende de herziene Tabaksproductrichtlijn is toegestaan. De NVWA vond voor 9 van de 206 geteste vloeistoffen een gehalte boven de 20 mg/ml.



Figuur 8.1: relatie tussen de op de verpakking van e-vloeistoffen vermelde nicotineconcentratie en de gemeten concentratie

#### 8.4.7 Onbekende componenten

Om te bepalen welke andere componenten nog aanwezig zijn in de e vloeistoffen hebben we 60 van de 183 e-vloeistoffen met headspace GC-MS geanalyseerd. Met deze methode, die met name gevoelig is voor vluchtige componenten, konden nog ongeveer 150 componenten worden aangetoond (zie bijlage, [www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)). Om vervolgens de identiteit van deze stoffen te achterhalen is het MS-spectrum van deze componenten vergeleken met referentiespectra in een database (NIST). Hoewel met deze methode niet met volledige zekerheid kan worden vastgesteld wat de identiteit van de componenten is, werd voor de meeste componenten wel een goede match gevonden met een spectrum uit de database. Het blijkt vaak om smaak- en geurstoffen te gaan. Om de identiteit en concentratie van deze stoffen met zekerheid te bepalen is verder onderzoek nodig.

Daarnaast is ook bij de bepaling van aldehydes en ketonen vastgesteld dat de onderzochte e-vloeistoffen een aantal niet nader geïdentificeerde aldehydes of ketonen bevatten, soms in hoge concentraties. Om de identiteit van deze stoffen te achterhalen is aanvullend onderzoek nodig. Het is aannemelijk, gezien de hoge concentraties, dat het ook hierbij in de meeste gevallen gaat om smaak- en geurstoffen (die vaak een aldehyde- of ketongroep hebben).

## 8.5 Conclusies

De nicotineconcentratie van 37% van e-vloeistoffen wijkt meer dan 10% af van de op de verpakking of door de detailhandel aangegeven concentraties. Doorgaans is de nicotineconcentratie in werkelijkheid lager dan opgegeven, maar enkele vloeistoffen bevatten een hoge concentratie nicotine terwijl 0 mg/ml is aangegeven.

Naast de door de fabrikant gebruikte ingrediënten bevatten e-vloeistoffen ook nog enkele stoffen die niet als ingrediënt zijn toegevoegd, maar in de grondstoffen als verontreiniging aanwezig waren. In dit onderzoek gaat het om alle stoffen behalve nicotine, propyleenglycol, glycerol en geur- en smaakstoffen. Ook in de concentratie van de gemeten verontreinigingen in e-vloeistoffen zijn grote verschillen. Enkele vloeistoffen bevatten di-ethyleenglycol, benzeen, toluen of TSNA's, maar in veruit de meeste vloeistoffen waren deze stoffen niet aantoonbaar. Van de onderzochte vloeistoffen bevatten 45% meetbare concentraties korte-keten aldehydes of ketonen, en in alle vloeistoffen waren meetbare hoeveelheden van een of meer metalen aanwezig. Er zijn grote verschillen in de concentraties van verschillende metalen in de vloeistof uit cartridges van eerste generatie e-sigaretten vergeleken met de navulvloeistof van tweede generaties e-sigaretten. Met headspace GC-MS zijn bijna 150 andere bestanddelen van de e-vloeistoffen aangetroffen. Het gaat daarbij in de meeste gevallen zeer waarschijnlijk om bekende smaak- en geurstoffen. Om echter de identiteit en concentraties van deze componenten met zekerheid te bepalen is nader onderzoek vereist. Veel componenten zullen onveranderd in de damp terechtkomen, terwijl andere zullen ontleden bij het verwarmen tijdens het dampen. In het volgende hoofdstuk wordt daarom de samenstelling van de damp onderzocht.



## 9 Technische bijlage: onderzoek samenstelling van damp

### 9.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt gerapporteerd over de samenstelling van de damp die ontstaat bij gebruik van geselecteerde e-vloeistoffen. Er is een methode opgezet voor het afroken van de e-sigaret en voor het bemonsteren van de resulterende damp. De vloeistoffen zijn verdampt in een veelgebruikt type verdamper. Daarnaast is gekeken naar de invloed van de verdamper op de hoeveelheid aldehydes in de damp. Voorafgaand aan het experimentele onderzoek werd op basis van de literatuur geïnventariseerd welke factoren van invloed kunnen zijn op de samenstelling van de damp, zodat de invloed hiervan kan worden getest.

#### 9.1.1 *Keuze van de e-vloeistof*

Het ligt voor de hand dat de samenstelling van de e-vloeistof een grote invloed heeft op de samenstelling van de geproduceerde damp. Veel stoffen zullen onveranderd uit de e-vloeistof overgaan in de damp, terwijl andere componenten geheel of gedeeltelijk ontleden tijdens het verhittingsproces. De viscositeit van de vloeistof, die vooral bepaald wordt door de ratio PG/glycerol (glycerol is erg viskeus, PG niet), speelt ook een rol, omdat het transport van het reservoir naar de gloeidraad berust op de capillaire werking van een lont. Dit kan beperkend zijn, zodat de gloeidraad 'droog kookt' en een andere damp oplevert dan wanneer deze voldoende verzadigd is met e-vloeistof.

Om deze redenen werd voor ieder klasse stoffen een selectie gemaakt op basis van de gemeten concentraties in de e-vloeistoffen. Om de blootstelling van de gebruikers niet te onderschatten en om een goede schatting te kunnen maken van de verdeling van de concentraties van de stoffen in de damp werden daarbij zowel vloeistoffen geselecteerd met hoge concentraties als met lage en meer gemiddelde concentraties. Daarnaast werden twee eerste generatie e-sigaretten bij iedere bepaling meegenomen, zodat van deze twee vloeistoffen data van alle componenten beschikbaar is.

#### 9.1.2 *Keuze van de e-sigaret en constructie van de verschillende modellen*

Omdat de constructie van de e-sigaret invloed heeft op de samenstelling van de gevormde damp is het van belang om verschillen hierin te beschouwen en op basis hiervan een keuze te maken voor de te testen e-sigaretten.

De werking van alle e-sigaretten is hetzelfde: door een gloeidraad wordt een vloeistof verhit waarbij een op rook lijkende aerosol ontstaat. Er zijn drie basistypen te onderscheiden onder de momenteel verkrijgbare e-sigaretten.

- De eerste generatie e-sigaretten lijken wat betreft uiterlijke vormgeving het meest op de gewone sigaretten (Figuur 9.1). Ze worden geactiveerd door een druksensor, zodat bij het nemen van een trekje de sigaret vanzelf damp produceert. Sommige eerste generatie e-sigaretten worden geleverd met vervangbare e-vloeistofcartridges en een oplaadbare batterij. Andere worden na gebruik in zijn geheel weggegooid. De capaciteit en het vermogen van de batterij zijn relatief klein, zodat er een beperkte hoeveelheid damp geproduceerd wordt en de batterij vrij snel leeg raakt.
- De tweede generatie modellen hebben een oplaadbare batterij en een e-vloeistofreservoir wat door de gebruiker kan worden bijgevuld met een e-vloeistof naar keuze. Ze worden geactiveerd door het ingedrukt houden van een drukknop tijdens het nemen van een trekje. De knop is doorgaans

een integraal onderdeel van de batterij. De batterij van verschillende merken/modellen is uitwisselbaar, zodat de gebruiker een andere batterij kan kiezen (bijvoorbeeld met een langere levensduur, of met een instelbare spanning). In vergelijking met de eerste generatie e-sigaretten heeft de batterij doorgaans een veel grotere capaciteit en vermogen, en is het volume van het vloeistofreservoir veel groter.

- De MOD's of personalised vaporizers (PV) zijn door gebruikers uit losse onderdelen op maat samengestelde e-sigaretten. Ze hebben doorgaans een relatief groot reservoir voor e-vloeistof (de *tank*) en een batterij met een groot vermogen en capaciteit. Soms kunnen door een geïntegreerde microcontroller persoonlijke instellingen worden aangepast, bijvoorbeeld de spanning van de batterij, zodat meer of minder damp met een andere temperatuur wordt geproduceerd, afhankelijk van de gebruikte e-vloeistof.

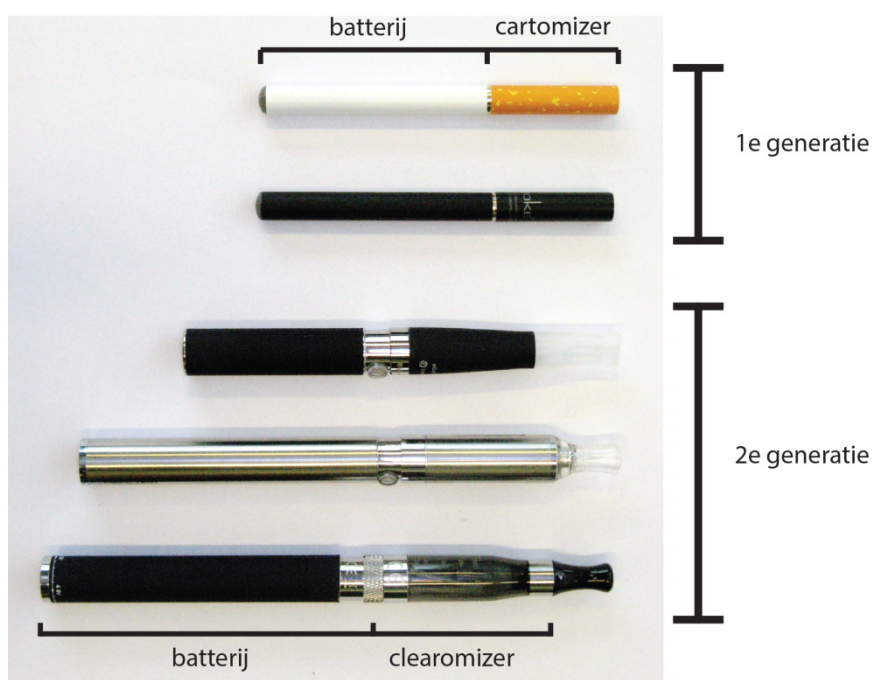
De lont (de *wick*) transporteert door middel van capillaire werking de e-vloeistof van het reservoir naar de gloeidraad. Er zijn verschillende typen lont in gebruik die verschillen in vorm en in samenstelling. Gangbare materialen zijn silica, hennep, katoen, RVS en bamboe. Deze worden gebruikt in de vorm van gevlochten of getwijnd draad, als watje of als gaas. Het voornaamste verschil (wat betreft de samenstelling van de damp) is de snelheid waarmee e-vloeistof door de verschillende typen lont kan worden aangevoerd. Dit bepaalt de snelheid waarmee damp geproduceerd kan worden. Bij het eerdergenoemde 'droog koken' van de lont zullen organische materialen zoals hennep en katoen ontleden. Dit geeft damp met een verbrande smaak, en gebruikers zullen deze situatie daarom vermijden.

De gloeidraad (de *coil*) is een metaaldraad in de vorm van een korte spoel die dient voor het verhitten van de e-vloeistof. Gangbare legeringen van de gloeidraad zijn Kanthal A1 (20-23,5% chroom, 5,8% aluminium, rest ijzer) en Nichrome (80% nikkel, 20% chroom). De weerstand van de gloeidraad heeft een grote invloed op het vermogen van de e-sigaret (en dus de hoeveelheid damp die geproduceerd kan worden). Een lagere weerstand betekent een sterkere verhitting van de e-vloeistof en dus meer damp met een andere samenstelling. Typische waarden liggen in het bereik tussen 1.8 tot 2.8 ohm. Bij veel tweede generatie e-sigaretten kan de gloeidraad vervangen worden door een gloeidraad met een andere weerstand (of als deze door langdurig gebruik vervuild is geraakt). Enkele gebruikers wikkelen zelf een gloeidraad met een bijzonder lage weerstand om nog meer damp te kunnen produceren. Sommige modellen verdamers hebben twee gloeidraden (*dual coil*), om meer damp te ontwikkelen zonder extreme verhitting van de e-vloeistof.

Batterijen verschillen vooral in capaciteit, spanning, vermogen en het al dan niet instelbaar zijn hiervan. De capaciteit is bepalend voor hoe lang een gebruiker kan dampen voordat opnieuw opgeladen moet worden, en heeft geen invloed op de samenstelling van de damp. De geleverde spanning heeft dat wel. Door de batterijspanning wordt de mate van verhitting van de e-vloeistof bepaald, en dit is bepalend voor de concentratie van verschillende componenten in de damp. Gebruikers melden ook dat dit bij sommige vloeistoffen de smaak beïnvloedt (en dus de samenstelling). Batterijen van de eerste generatie e-sigaretten zijn niet instelbaar. Batterijen van de tweede generatie e-sigaretten verschillen in de geleverde spanning. Sommige batterijen leveren de ongereguleerde spanning van de batterij zelf, zodat deze afhankelijk is van de oplaadstatus (bij lithium-ionbatterijen tussen 3,2 en 4,2 V). Andere batterijen leveren een gereguleerde spanning, die bij sommige modellen instelbaar is. Bij niet-instelbare modellen is een typische spanning 3,3-3,7 V, bij instelbare modellen ligt het instelbare

bereik meestal tussen 3,2 en 4,8 V. Uiteraard kan het maximale vermogen/de interne weerstand van de batterij hierbij beperkend zijn, zodat de ingestelde spanning niet gehaald wordt als bijvoorbeeld een gloeidraad met een zeer lage weerstand gebruikt wordt.

Orr (2014) benadrukte ook dat het ontwerp van de e-sigaret (het gebruikte model) een belangrijke rol speelt bij de productie van verschillende bestanddelen en toxische stoffen in de aerosol en de concentratie hiervan. Zolang echter onduidelijk is welke onderdelen in het ontwerp van de e-sigaret cruciaal zijn in de productie van toxische stoffen zal het lastig zijn om resultaten over de toxiciteit van het ene model naar het andere model te extrapoleren.



Figuur 9.1: enkele verschillende typen e-sigaret

Op basis van bovenstaande overwegingen en de resultaten van het marktonderzoek zijn twee verschillende e-sigaretten van de eerste generatie gekozen en een drietal gangbare modellen tweede generatie e-sigaretten van verschillende fabrikanten. Relevante gegevens hiervan zijn opgenomen in Tabel 9.1.

Tabel 9.1: de geteste tweede generatie verdampers

Model	Gloeidraad	Lont	Reservoir
A	Enkelvoudig 2,2 ohm	Silica getwijnd draad	2,4 ml
B	Enkelvoudig 2,4 ohm	Onbekend materiaal, watje	2,6 ml
C	Dubbel, 2,2 ohm	Silica, getwijnd draad (kort afgeknipt)	3 ml

Om de invloed van een wisselende oplaadstatus van de batterij op de metingen te vermijden is gebruikgemaakt van een gereguleerde elektronische netvoeding (zie ook paragraaf 9.2.1). Voor het produceren van de damp van de verschillende e vloeistoffen is gebruikgemaakt van model A, waarbij voor iedere vloeistof een nieuwe verdampers werd gebruikt om onderlinge verontreiniging van de e-vloeistoffen te voorkomen.

### 9.1.3 Topografie

De fysische parameters van het roken van een sigaret, waaronder bijvoorbeeld de duur van trekjes, het interval ertussen, het geïnhalede volume enzovoort, wordt de topografie of topografie genoemd. Verschillende onderzoeken laten zien dat de topografie van e-sigaretgebruik significant verschilt van die van conventionele sigaretten, wat van invloed kan zijn op de samenstelling van de damp en de mate van blootstelling daaraan.

- Etter en Bullen hebben in een online onderzoek de damppatronen van 3587 dagelijkse dampers onderzocht (Etter en Bullen, 2011). De resultaten geven enig zicht op de wijze van dampen in de praktijk van alledag, die toch vaak anders is dan onder laboratoriumcondities. De respondenten, met gemiddeld drie maanden dampervaring, namen per dag gemiddeld 120 trekjes, van een e-sigaret met gemiddeld 18 mg/ml nicotine in de e-vloeistof.
- Hua *et al.* bestudeerden YouTube-filmpjes en zagen een grote variatie in de lengte van de trekjes aan de e-sigaret (van 1,9 tot 8,3 seconden), die gemiddeld langer was dan bij een gewone sigaret (2,4 seconden) (Hua *et al.*, 2013). De lengte van de uitademing was wel gelijk. De hypothese is dat het nemen van langere trekjes een manier is om te compenseren voor de slechtere nicotineafgifte van de e-sigaret.
- Evans en Hoffmann concluderen op basis van vijf studies dat de trekjes aan een e-sigaret significant langer duren dan bij een gewone sigaret en dat voor de gewenste opbrengst aan nicotine een groter vacuüm nodig is, wat sterker zuigen of inademen vereist (Evans en Hoffman, 2014). Ervaren dampers hebben een andere techniek bij het gebruik van de e-sigaret dan onervaren dampers en deze andere gebruikscondities zullen naar verwachting gepaard gaan met een andere blootstelling bij het dampen.
- Farsalinos *et al.* concludeerden eveneens dat het dampen van een e-sigaret een andere techniek vereist dan een gewone sigaret en dat de verschillen groter zijn bij ervaren dampers (Farsalinos *et al.*, 2013b). Ervaren dampers nemen langere trekjes ( $4,2 \pm 0,7$  seconden, gedefinieerd als de tijd vanaf branden van het LED-lampje tot het verwijderen van de e-sigaret uit de mond) en hebben een kortere inhalatietijd ( $1,3 \pm 0,4$  seconden, gedefinieerd als de tijd tussen verwijderen van de e-sigaret uit de mond tot net vóór het verschijnen van de eerste zichtbare damp) dan onervaren dampers die wel ervaren rokers zijn (trekjes van  $2,4 \pm 0,5$  seconden; inhalatietijd  $2,0 \pm 0,4$  seconden). Het damppatroon van een onervaren damper lijkt op het rookpatroon bij gewone tabaksproducten. De uitademingstijd was niet verschillend. In deze laboratoriumstudie namen e-sigaretgebruikers in vijf minuten dertien trekjes en consumeerden ze  $62 \pm 16$  mg e-vloeistof met 9 mg/ml nicotine; in twintig minuten namen zij 43 trekjes en consumeerden ze  $219 \pm 56$  mg van deze door de onderzoekers aangeboden e-vloeistof. De auteurs bevelen aan om in onderzoek uit te gaan van trekjes van vier seconden met een interval van 20-30 seconden. Andere onderzoekers gebruiken echter andere standaarden, bijvoorbeeld de duur van een trekje van drie seconden en een interval van acht seconden (Pellegrino *et al.*, 2012) of trekjes van 1,8 seconden en tien seconden tussen de trekjes (Goniewicz *et al.*, 2013a).

Een duidelijke trend is dat de lengte van trekjes bij e-sigaretten langer is dan bij conventionele sigaretten. Dit wordt ook bevestigd door ons marktonderzoek (Tabel 7.14), waarin 43% van de dagelijkse gebruikers aangaf langere trekjes te nemen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de nicotineconcentratie in damp van e-sigaretten lager is, en dat gebruikers hiervoor compenseren door langere



trekjes te nemen. Omdat e-sigaretten alleen rook produceren als de verdamper geactiveerd wordt tijdens een trekje, mag worden verwacht dat gebruikers bij lange trekjes meer damp zullen binnenkrijgen dan bij korte trekjes. Dit hebben we bevestigd door het effect van de lengte van trekjes op het verbruik van e-vloeistof en de nicotineafgifte te meten met de e-sigaret-damprobot (Tabel 9.2). Op basis van deze overwegingen, en om de blootstelling van gebruikers aan damp niet te onderschatten, hebben we vervolgens gekozen voor een trek lengte die relatief lang is, maar nog wel binnen het bereik ligt van wat gebruikers doen, namelijk vier seconden.

Een beperking bij het kiezen van het interval tussen trekjes is dat bij een te kort interval de atomizer van de e-sigaret zich niet tijdig kan hervullen met vloeistof. Omdat dit berust op de capillaire werking van een lont is de viscositeit van de e-vloeistof hierbij een belangrijke factor. Gebruikers zullen deze situatie vermijden (door het interval/de lengte van hun trekjes aan te passen), omdat het dampen met een droge atomizer een onaangename verbrande smaak geeft (een zogenaamde 'dry hit'). We hebben bepaald of er bij een interval van twintig seconden sprake is van *dry hits* door het e-vloeistofverbruik van een vloeistof met een normale viscositeit te meten (vloeistof nr. 172) bij een variabel interval (Tabel 9.2). Daarbij bleek dat bij een interval van twintig seconden het hervullen van de atomizer nog niet beperkend is. Op basis van deze resultaten werd gekozen voor een interval van twintig seconden.

Er is in de beschikbare literatuur nauwelijks data beschikbaar die laat zien of het volume van trekjes bij e-sigaretten anders is dan bij conventionele sigaretten. Om te bepalen of dit invloed heeft op de blootstelling aan damp hebben we het e-vloeistofverbruik en de nicotineafgifte gemeten bij een trekvolume van 35 ml en van 70 ml (Tabel 9.4). Dit zijn gangbare waarden in de topografie van conventionele sigaretten. Hieruit bleek dat er meer e-vloeistofverbruik was bij 70 ml. Om de blootstelling van gebruikers niet te onderschatten werd daarom gekozen voor een trekvolume van 70 ml.

Tabel 9.2: effect van de lengte van trekjes op e-vloeistofverbruik en nicotineafgifte

trekduur	trekvolume	trekinterval	aantal trekjes	nicotine (mg/trekje)	afname gewicht e-sigaret
<b>2 sec</b>	70 ml	20 sec	50	0,020	170 mg/run
<b>4 sec</b>	70 ml	20 sec	50	0,031	248 mg/run

Tabel 9.3: effect van interval tussen trekjes op e-vloeistofverbruik

trekduur	trekvolume	trekinterval	aantal trekjes	nicotine (mg/trekje)	afname gewicht e-sigaret
<b>4 sec</b>	70 ml	10 sec	50	0,037	
<b>4 sec</b>	70 ml	20 sec	50	0,043	147 mg/run
<b>4 sec</b>	70 ml	30 sec	50	0,042	136 mg/run

Tabel 9.4: effect van het volume van trekjes op e-vloeistofverbruik en nicotineafgifte

trekduur	trek-volume	trek-interval	aantal trekjes	nicotine (mg/trekje)	afname gewicht e-sigaret
2 sec	35 ml	20 sec	50	0,014	geen afname gewicht
2 sec	60 ml	20 sec	50	0,017	ampul bepaald

## 9.2 Het genereren, opvangen en analyseren van damp

### 9.2.1 De damprobot

Om damp van e-sigaretten te analyseren werd gebruikgemaakt van een lineaire rookmachine (Cerulean CM450, Cerulean, Milton Keynes, UK). Deze robots zijn ontworpen voor het roken van conventionele sigaretten, en het was daarom noodzakelijk om enkele aanpassingen te maken om deze te kunnen gebruiken voor e-sigaretten.

E-sigaretten van de eerste generatie worden geactiveerd door een druksensor. Bij het nemen van een trekje door de rookmachine wordt de e-sigaret vanzelf geactiveerd (mits voldoende snel lucht wordt aangezogen). E-sigaretten van de tweede generatie worden echter geactiveerd door een drukknop die geïntegreerd is in de batterij. De batterij levert dan stroom zolang de drukknop wordt ingedrukt. Bovendien is bij sommige tweede generatie e-sigaretten de spanning van de batterij instelbaar. Om deze tweede generatie e-sigaretten in de rookmachine te kunnen testen en tevens het effect van de variabele batterijspanning te kunnen simuleren hebben we de e-sigaretten aangesloten op een elektronische schakeling die de aangesloten e-sigaretten synchroon met de rookmachine activeert en waarbij de spanning tussen 3 V en 4,5 V kan worden ingesteld. Een testexperiment waarbij de invloed van de voedingsspanning op de het verbruik van de e-vloeistof en de hoeveelheid afgegeven nicotine werd bepaald liet duidelijk zien dat deze, zoals verwacht, sterk toenemen naarmate de voedingsspanning hoger is (Tabel 9.5). Om de blootstelling van gebruikers niet te onderschatten is bij de metingen daarom een spanning van 4,5 V gebruikt.

De navulbare verdamper zijn voorafgaand aan elke afdampsessie gevuld met 1,2 ml van de af te dampen e-vloeistof. Daarbij is voor iedere e-vloeistof een nieuwe, schone verdamper gebruikt. Bij de eerste generatie e-sigaretten is per afdampsessie een nieuwe cartridge gebruikt en is de batterij opnieuw opgeladen.

Tabel 9.5: invloed van batterijspanning op e-vloeistofverbruik en nicotineafgifte

Spanning batterij	trekduur	trek-volume	trek-interval	aantal trekjes	nicotine (mg/trekje)	afname gewicht e-sigaret
3,2 V	4 sec	70 ml	20 sec	50	0,020	83 mg/run
4,0 V	4 sec	70 ml	20 sec	50	0,050	205 mg/run
4,8 V	4 sec	70 ml	20 sec	50	0,084	395 mg/run

### 9.2.2 Dragervloeistof en nicotine

Voor de analyse van de dragervloeistof en nicotine in de damp zijn de filters gebruikt die ook voor het opvangen van de rook van conventionele sigaretten worden gebruikt (zogenaamde Cambridge Filter Pads). Per afdampsessie zijn vijftig trekjes van de e-sigaret genomen en is de damp van drie afdampsessies verzameld op één filter.

De te bepalen componenten zijn van het filter geëxtraheerd door 50 ml methanol aan het filter toe te voegen, waarna dit gedurende één uur werd

geschud. Van deze oplossing werd 1 µl geïnjecteerd op een GC-FID. De componenten zijn bepaald ten opzichte van standaardoplossingen met bekende concentraties van de te bepalen componenten. Hierbij is gebruikgemaakt van een zogenaamde interne standaardmethode.

### 9.2.3 *Aldehydes en ketonen*

Voor de analyse van aldehydes en ketonen in de damp zijn speciale houders gebruikt waarin cartridges gevuld met Carboxen-572 passen. Per afdampsessie zijn 25 trekjes van de e-sigaret genomen en is de damp van één afdampsessie verzameld op één Carboxen-572-cartridge. Na afdampen is de Carboxen-572 uit de cartridge overgebracht in een amberkleurige vial. De aldehydes en ketonen zijn met een mengsel van methanol/CS<sub>2</sub> (80/20) van de Carboxen-572 geëxtraheerd. Na de extractie is van de bovenstaande vloeistof 0,5 ml gederiviseerd met 0,2 ml DNPH-oplossingen aangevuld tot 5 ml met 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in ethanol. De aldehydes in deze oplossing zijn met behulp van HPLC-DAD gekwantificeerd ten opzichte van standaardoplossingen met bekende concentraties gederiviseerde aldehydes. Ter identificatie van de aldehydes is gebruikgemaakt van de DAD-spectra en zijn meetoplossingen gemeten met behulp van LC-MS, waarbij de massa's van de aldehydes met de standaardoplossingen zijn vergeleken.

### 9.2.4 *Vluchtige organische componenten*

Voor de analyse van vluchtige organische componenten in de damp zijn dezelfde Carboxen-572-cartridges gebruikt als bij het afdampen voor de analyse van aldehydes. Per afdampsessie zijn eveneens 25 trekjes van de e-sigaret genomen en is de damp van één afdampsessie verzameld op één Carboxen-572-cartridge. De vluchtige organische componenten zijn met 1 ml CS<sub>2</sub> geëxtraheerd door de Carboxen-572 uit de cartridge over te brengen in een amberkleurige vial en hieraan 1 ml CS<sub>2</sub> toe te voegen en deze gedurende tien minuten te schudden. Van deze oplossing is 300 µl overgebracht in een autosampler vial. Uit deze vial is 1 µl geïnjecteerd in een GC-MS Iontrap. De identiteit van de gemeten componenten is geverifieerd ten opzicht van bekende standaardoplossingen en een GC-MS-bibliotheek.

### 9.2.5 *Tabakspecifieke nitrosamines*

Voor de analyse van de TSNA's in de damp zijn de filters gebruikt die ook voor het opvangen van de rook van conventionele sigaretten worden gebruikt (zogenaamde Cambridge Filter Pads). Per afdampsessie zijn vijftig trekjes van de e-sigaret genomen en is de damp van één afdampsessie verzameld op één filter.

De TSNA's zijn als volgt van het filter geëxtraheerd: aan het filter werd achtereenvolgens 100 µl interne standaardoplossing (een oplossing van 1 µg/ml stabiele-isotoop gelabelde TSNA's in water), 5 ml 8 mM NaOH en 10 ml methyl-tert-butylether toegevoegd. Na 20 minuten op een schudbank werd het MTBE-extract ingedampt bij 30 °C. Het vervolg van de analyse is identiek aan die van de e-vloeistoffen.

### 9.2.6 *Metalen*

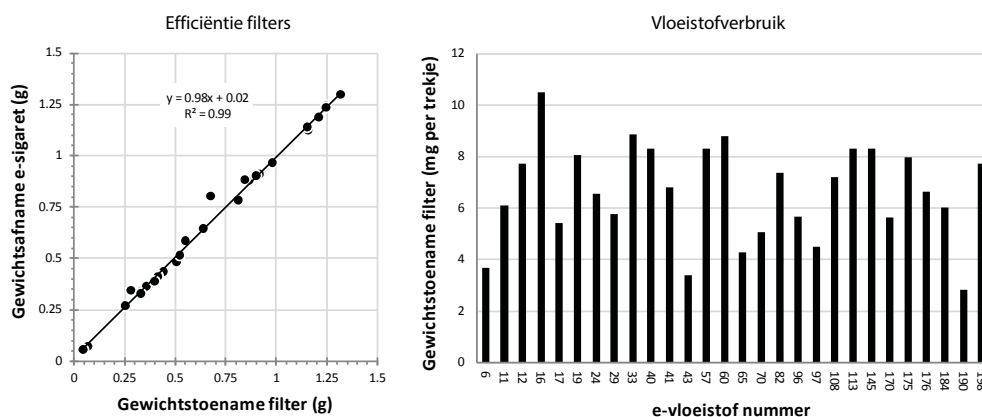
Omdat uit testexperimenten bleek dat de filters die gebruikt worden voor het opvangen van de rook van conventionele sigaretten (zogenaamde Cambridge Filter Pads) storende hoeveelheden metalen bevatten, zijn voor de analyse van metalen Whatman QMA-filters gebruikt. Per afdampsessie zijn vijftig trekjes van de e-sigaret genomen en is de damp van één afdampsessies verzameld op één filter. Aan het filter is vervolgens 5 ml geconcentreerd HNO<sub>3</sub> toegevoegd en

gedurende dertig minuten verwarmd tot 90 °C. Na afkoelen van de vloeistof is 5 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toegevoegd en is het geheel gedurende vijftien minuten verwarmd tot 85 °C. Na afloop van de eerste heftige reactie is de vloeistof gedurende één uur verwarmd tot 95 °C. Na afkoelen wordt de oplossing met water verdund tot 50 ml. De metalen in deze oplossing zijn met behulp van ICP-MS gekwantificeerd ten opzichte van standaardoplossingen met bekende concentraties, hierbij is gebruikgemaakt van een interne standaardmethode. Om interferenties van onder andere polyatomen te voorkomen is gebruikgemaakt van een zogenaamde 'Collision Cell Technology'.

### 9.3 Resultaten en discussie

#### 9.3.1 Verbruik e-vloeistof

Door de verdampers en filters te wegen voor en na iedere dampsessie kan het verbruik van de e-vloeistof worden berekend. Uit deze metingen blijkt dat er aanzienlijke verschillen zijn in het verbruik van verschillende e-vloeistoffen (figuur 9.2). Mogelijk speelt de viscositeit hierbij een rol. Vooral vloeistoffen met een hoog gehalte aan glycerol zijn sterk viskeus, en dit bemoeilijkt de opname van de vloeistof door de lont. Door ook de filters waarmee de damp wordt opgevangen te wegen en de gewichtsafname van de verdampers te vergelijken met de gewichtstoename van de filters kon bevestigd worden dat de filters de damp vrijwel volledig opvangen (figuur 9.2).



Figuur 9.2: e-vloeistofverbruik en efficiëntie van de Whatman Filter Pads.

#### 9.3.2 Resultaten analyse van de dampamenstelling

In de bijlage zijn de volledige analyseresultaten van de damp van verschillende e-vloeistoffen opgenomen ([www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx](http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/bijlage2014-0143.xlsx)). In tabel 9.6 tot en met tabel 9.9 zijn deze resultaten samengevat.

Tabel 9.6: overzicht van de analyse van de dragervloeistof en nicotinegehalten in de damp. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters (n=17, inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of de 'Limit of Quantification').

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<b>nicotine</b>	14	< 0,001	0,142	0,051	mg/trekje
<b>propyleenglycol</b>	16	< 0,05	6,8	2,8	mg/trekje
<b>glycerol</b>	17	< 0,02	5,0	2,7	mg/trekje
<b>di-ethyleenglycol</b>	2	< 0,6	18,0	< 0,6	µg/trekje
<b>tri-ethyleenglycol</b>	2	< 1,6	93,0	< 1,6	µg/trekje

Tabel 9.7: overzicht van de analyse van aldehydes en ketonen in de damp. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters (n=17, inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of de 'Limit of Quantification').

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<b>formaldehyde</b>	11	<0,2	33	0,2	µg/trekje
<b>acetaldehyde</b>	1	<2	4,7	<2	µg/trekje
<b>acroleïne</b>	2	<0,2	3,3	<0,2	µg/trekje
<b>diacetyl</b>	2	<10	16	<10	µg/trekje

Tabel 9.8: overzicht van de analyse van TSNA's in de damp. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle monsters (n=12, inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of de 'Limit of Quantification').

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<b>NNN</b>	1	< 0,6	269	< 0,6	pg/trekje
<b>NAT</b>	6	< 0,6	85	0,3	pg/trekje
<b>NAB</b>	2	< 0,6	10	< 0,6	pg/trekje
<b>NNK</b>	9	< 0,6	122	4,0	pg/trekje

Tabel 9.9: overzicht van de analyse van metalen in de damp. De waarden onder range zijn de laagste en hoogste gemeten waarden. De mediaan is berekend over alle metingen ( $n=17$ , inclusief monsters waarvan de concentratie onder de detectielimiet lag (LOQ is de kwantificeringslimiet, of de 'Limit of Quantification').

	aantal	range		mediaan	eenheid
	>LOQ	min	max		
<b>vanadium</b>	3	< 0,05	0,11	< 0,05	ng/trekje
<b>chromium</b>	16	< 0,05	9,3	6,7	ng/trekje
<b>mangaan</b>	7	< 0,05	0,47	< 0,05	ng/trekje
<b>kobalt</b>	7	< 0,05	0,58	< 0,05	ng/trekje
<b>nikkel</b>	7	< 0,1	6,4	< 0,1	ng/trekje
<b>koper</b>	17	0,38	24	2,1	ng/trekje
<b>zink</b>	17	2,7	67	17	ng/trekje
<b>arseen</b>	0	< 0,05	< 0,05	< 0,05	ng/trekje
<b>molybdeen</b>	4	< 0,05	1,3	< 0,05	ng/trekje
<b>cadmium</b>	10	< 0,01	0,10	0,01	ng/trekje
<b>tin</b>	17	0,72	86	1,1	ng/trekje
<b>lood</b>	17	0,16	2,1	0,59	ng/trekje
<b>uranium</b>	0	< 0,01	< 0,01	< 0,01	ng/trekje

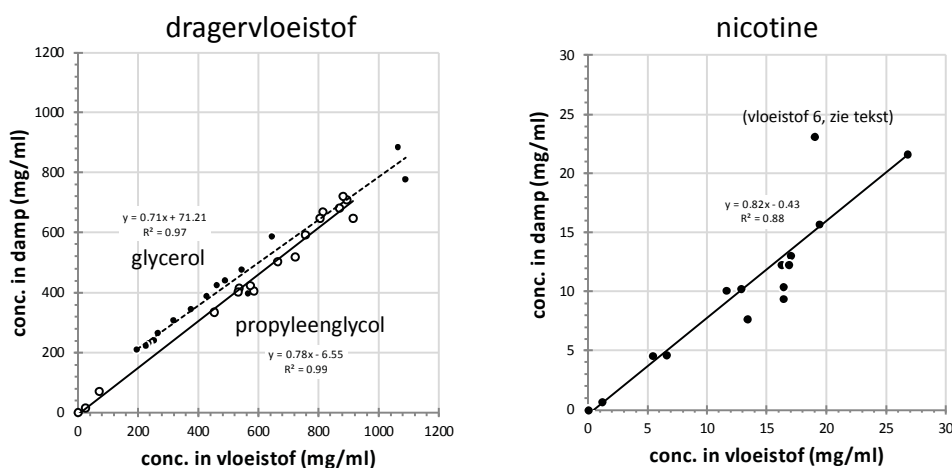
### 9.3.3

#### *Vergelijking samenstelling van damp met e-vloeistoffen*

Sommige componenten gaan onveranderd over in de damp, terwijl andere componenten geheel of gedeeltelijk ontleden, zodat de concentratie van die component afneemt en andere stoffen gevormd worden. Om hierin inzicht te verkrijgen hebben we voor alle componenten de verhouding tussen de concentratie in de e-vloeistof en die in de damp berekend. Voor de componenten van de dragervloeistof en voor nicotine werd een sterke correlatie tussen de concentratie van deze stoffen in de damp en die in de vloeistof gevonden. Op basis van deze gegevens is het voor deze stoffen mogelijk om met grote zekerheid te voorspellen wat de blootstelling zal zijn, uitsluitend op basis van metingen aan de e-vloeistof. Dit is wenselijk, omdat het dampen ervan ten behoeve van de metingen tijdrovend en arbeidsintensief is.

Voor de concentraties korte-keten alifatische aldehydes en metalen werd echter geen duidelijke correlatie gevonden tussen de concentratie ervan in de vloeistof en die in damp. De vorming van aldehydes is eerder gerapporteerd (Kosmider *et al.*, 2014; Pierce *et al.*, 2014). Het exacte mechanisme achter de vorming ervan is tot op heden niet opgehelderd. Pierce *et al.* (2014) speculeren dat ze ontstaan door ontleding van propyleenglycol en glycerol bij contact van de vloeistof met de hete gloeidraad.

De andere onderzochte componenten komen slechts in een klein deel van de vloeistoffen voor, en er zijn daarom niet voldoende gegevens om een correlatie tussen de damp en de vloeistof vast te stellen.



Figuur 9.3: correlatie tussen concentraties van componenten uit dragervloeistof in e-vloeistof en de resulterende damp. De concentratie in de damp is gegeven als mg per ml van de op het filter opgevangen e-vloeistof (gewichtstoename filter/dichtheid van de e-vloeistof). Uit andere metingen is gebleken dat de nicotineconcentratie van verschillende cartridges van vloeistof nr. 6 erg sterk varieert. De afwijking op dit punt wordt daarom waarschijnlijk veroorzaakt doordat de nicotineconcentratie in de cartridge die voor de meting van de damp is gebruikt per toeval hoger is geweest dan die van de vloeistofmeting (dat was een mengsel van de inhoud van vijf cartridges).

#### 9.3.4

##### Effect van het merk/model e-sigaret op de concentraties korte-keten alifatische aldehydes, ketonen en metalen in de damp

De aldehydegehalten in de damp van de geteste e-vloeistoffen lopen behoorlijk uiteen, bijvoorbeeld voor formaldehyde tussen < 0,2 en 33  $\mu\text{g}/\text{trekje}$  (omgerekend naar e-vloeistof tussen < 20 en 6074  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). De aldehydegehalten in de e-vloeistoffen zijn vele malen lager (tot een factor 250 voor formaldehyde) dan die in de damp, wat betekent dat het overgrote deel van de aldehydes tijdens het verdampingsproces gevormd wordt.

We hebben onderzocht wat de invloed van de verdamper op de vorming van aldehydes is. Hiervoor is een zelf samengestelde zeer zuivere e-vloeistof gebruikt (een 1:1 mengsel propyleenglycol/glycerol (v/v) van analytische kwaliteit). Deze vloeistof is afgedampt in vijf verdamperen van drie verschillende typen. De resulterende aldehydegehalten verschillen tot een factor 100 van elkaar, zowel binnen als tussen de typen verdamper. Van alledrie de typen verdamperen zijn het exemplaar dat bij afdamping de hoogste en het exemplaar dat de laagste aldehyde gehalten opleverde, geselecteerd. Deze zijn allebei vijf keer afgedampt, waarbij weer verschillen tot een factor 100 in aldehyde gehalten optraden.

Om te kijken of de zuiverheid van de vloeistof verschil maakt, hebben we ook een zelfgemaakte e-vloeistof gebruikt bestaande uit een 1:1 v/v-mengsel van glycerol en de vloeistof die de hoogste formaldehydegehalten opleverde. Hier werden gehalten in dezelfde orde van grootte gevonden en zagen we eenzelfde resultaat ten aanzien van de spreiding, waaruit geconcludeerd kan worden dat de zuiverheid van de e-vloeistof geen rol speelt bij de hoeveelheid aldehydes die ontstaan in de damp.

Aangezien bij één type verdamper de spreiding bij zowel het hoog-aldehyde- als het laag-aldehyde-exemplaar redelijk was (RSD < 20% op hoog niveau formaldehyde), kunnen we vaststellen dat de spreiding van de methode vele malen kleiner is dan de verschillen in aldehydegehalten die waargenomen zijn. Dit betekent dat de resultaten betrouwbaar zijn en dat de waargenomen variatie niet veroorzaakt is door een zeer grote methodische spreiding.

Kortom, de variatie in de aldehydegehalten wordt vrijwel geheel bepaald door de verdamper en het type e-vloeistof speelt geen rol van betekenis.

Om te bepalen of de weerstand van de gloeidraad verschilt tussen individuele atomizers en daarmee een oorzaak zou kunnen zijn van de gevonden spreiding, is van tien atomizers van een fabrikant waarbij eerder spreiding in de aldehydegehalten van de damp was gevonden de weerstand gemeten. Echter, de gevonden weerstanden verschilden nauwelijks ( $2,46 \pm 0,06$  ohm; gemiddelde  $\pm$  een standaarddeviatie), en er was bovendien geen correlatie tussen de weerstand van een atomizer en de gehalten aldehydes in de damp.

Bij het meten van de concentraties metalen in de e-vloeistoffen waren grote verschillen gevonden tussen de vloeistoffen van eerste en tweede generatie e-sigaretten (zie 8.4.5). In de damp, echter, zijn geen opvallende verschillen in de metaalconcentraties, met uitzondering van tin. De concentratie tin in de damp van vloeistof nr. 172 (afkomstig uit de cartridge van een eerste generatie e-sigaret) bedroeg 86 ng/trekje, wat ruim vijftig keer zo hoog is als de hoogste concentratie in de damp van een tweede generatie navulvloeistof (1,7 ng/trekje bij vloeistof nr. 66).

#### **9.4 Conclusies**

Met de experimentele opzet kon de samenstelling van de damp van e-sigaretten goed gemeten worden. De concentraties van de verschillende componenten in de damp blijken vooral afhankelijk van de gebruikte e-vloeistof, het model van de e-sigaret en van het gedrag van de gebruiker.

De dragervloeistoffen en nicotine gaan vrijwel volledig over in de damp, en de concentraties hiervan worden dan ook nagenoeg volledig bepaald door het vermogen van de verdamper en het gedrag van de gebruiker. Ook de schadelijke stoffen diacetyl, benzeen en tolueen werden alleen in de damp aangetroffen als deze in de e-vloeistof aanwezig waren.

Echter, onze resultaten laten zien dat de korte-keten aldehydes en ketonen in de damp niet uit de e-vloeistof komen, maar ontstaan tijdens het afdampen.

Mogelijk vindt gedeeltelijke ontleding plaats van propyleenglycol en glycerol bij verhitting, maar het exacte mechanisme is niet opgehelderd. De concentraties van deze stoffen in de damp is erg variabel; bij het testen van twee ogenschijnlijk identieke verdamper van dezelfde fabrikant, gevuld met dezelfde e-vloeistof, werd ruim een factor 25 verschil gevonden in de dampconcentratie van formaldehyde.



## 10 Technische bijlage: risicobeoordeling e-sigaret

### 10.1 Inleiding

De risicobeoordeling in dit hoofdstuk richt zich primair op het gebruik van de e-sigaret en de samenstelling van de e-vloeistoffen binnen Nederland, zoals die in de voorgaande hoofdstukken zijn beschreven. De eerder beschreven informatie laat zien dat de blootstelling aan stoffen door het gebruik van e-sigaretten een dynamisch proces is dat afhankelijk is van diverse factoren en bovendien sterk kan variëren tussen individuen. Belangrijke factoren zijn de hoogte van de concentratie in de ingeademde damp, de duur van de blootstelling, de frequentie van blootstellingsmomenten (dampsessies) en de frequentie van trekjes tijdens een dampsessie.

Vanwege deze sterk fluctuerende en individueel bepaalde blootstelling, is er voor gekozen de risicobeoordeling uit te voeren aan de hand van drie vooraf gedefinieerde blootstellingsscenario's voor dagelijkse gebruikers. Eerst worden mogelijke risico's beoordeeld voor een intensieve gebruiker van e-sigaretten (zware damper). Indien voor deze groep geen gezondheidsrisico's worden verwacht, hoeven voor andere groepen gebruikers geen risicobeoordelingen te worden gemaakt. Indien voor deze groep zware dampers gezondheidsrisico's niet kunnen worden uitgesloten, worden ook mogelijke risico's voor minder intensieve gebruikers beoordeeld.

Voor het sterk fluctuerende blootstellingspatroon, zoals in geval van roken of dampen, bestaan geen geschikte normen waarmee de blootstelling direct kan worden vergeleken. Normen voor inhalatoire blootstelling gelden veelal voor een continue blootstelling aan een vaste concentratie gedurende een vastgestelde blootstellingsduur. Bij dampen is de blootstelling in meerdere opzichten zeer onregelmatig en fluctuerend. Er kunnen één of meerdere dampsessies per dag plaatsvinden met wisselende tussenpozen en binnen één dampsessie kan zowel het aantal trekjes variëren als de pauzes tussen de trekjes. Na het nemen van een trekje bouwt de concentratie in de longen zich snel op waarna deze weer afneemt tot de volgende trek wordt genomen (zie ook bijlage 11.1).

Normen voor de algemene bevolking voor inhalatoire blootstelling gelden in het algemeen voor continue blootstelling van 24 uur per dag. Bij een blootstelling aan een concentratie gelijk aan deze norm zal de alveolaire concentratie maximaal gelijk zijn aan de normconcentratie. Daarom kan worden gesteld dat een blootstelling aan een stof niet zal leiden tot gezondheidsrisico's, indien deze leidt tot een maximale alveolaire concentratie die gelijk is aan of lager is dan een gezondheidkundige inhalatoire norm voor de algemene bevolking. Een voorbeeld van een dergelijke norm is de *Air Quality Guidelines*, gepubliceerd door de WHO. Vaak leiden de concentraties van componenten in damp tot alveolaire concentraties die veel hoger zijn dan een eventueel beschikbare norm. In die gevallen of wanneer geschikte, gezondheidkundige normen ontbreken, wordt voor de risicobeoordeling gebruik gemaakt van de 'Margin of Exposure' (MOE)-benadering (zie bijlage 11.2). Bij deze benadering wordt de blootstelling vergeleken met informatie over gezondheidseffecten die waargenomen zijn bij een blootstellingspatroon dat zoveel mogelijk aansluit bij het te beoordelen blootstellingsscenario. Voor het verzamelen en selecteren van deze relevante informatie is zoveel mogelijk gebruikgemaakt van rapporten en evaluaties van internationaal erkende organisaties (onder andere US EPA, AEGL, ATSDR, WHO, Gezondheidsraad).

Veel stoffen zijn bij inademing irriterend voor de luchtwegen en kunnen beschadigen van de luchtwegen veroorzaken. Dit geldt ook voor veel stoffen

die in de damp van e-sigaretten worden aangetroffen, zoals aldehydes en polyolen. Bij proefdieren als ratten en muizen komen deze effecten veelal tot uiting in beschadigingen van het neusepitheel, onder meer doordat ratten en muizen obligate neusademhalers zijn. Bij het roken van tabakssigaretten en het dampen van e-sigaretten door de mens wordt het neusepitheel niet direct blootgesteld\*. Echter, de effecten op het neusepitheel in proefdieren kunnen worden beschouwd als indicatie voor de potentie van een stof om schadelijke effecten op de luchtwegen in het algemeen te veroorzaken. Met andere woorden, als een specifieke concentratie van een stof effecten op het neusepitheel veroorzaakt in een rat of muis, is dat een indicatie voor mogelijke, vergelijkbare effecten op de lagere luchtwegen bij de mens. Naast effecten op de luchtwegen kan een stof ook gezondheidsnadelige effecten veroorzaken na opname (absorptie) in het lichaam, de zogenoemde systemische effecten. Bij voorkeur worden de risico's op systemische effecten beoordeeld op basis van informatie verkregen door studies met inhalatoire blootstelling. Indien geen goede inhalatoire studies beschikbaar zijn, kan onder bepaalde voorwaarden gebruik worden gemaakt van studies met een andere route van blootstelling, bijvoorbeeld inname via de mond. In dat geval wordt zo goed mogelijk rekening gehouden met de verschillen tussen de blootstellingsroutes, bijvoorbeeld in hoeveelheid en snelheid van opname van de stof in het lichaam.

#### *Overzicht van opbouw van het hoofdstuk*

In paragraaf 10.2 zullen de gebruikte blootstellingsscenario's nader beschreven worden. Paragraaf 10.3 zal zich richten op de risicobeoordeling, waarbij primair de individuele dampcomponenten geëvalueerd worden. Daarnaast zal ook een vergelijking gemaakt worden met de tabakssigaret. Tot slot zullen de discussie en conclusie gepresenteerd worden in paragraaf 10.4.

## **10.2 Blootstellingsscenario's**

### *10.2.1 Damppatroon*

Het blootstellingsscenario voor het gebruik van de e-sigaret is complex en wordt bepaald door een groot aantal factoren waarvan een aantal sterk afhankelijk is van het dampgedrag van de gebruiker. Deze factoren omvatten zowel parameters die betrekking hebben op de wijze waarop een trekje wordt genomen (zoals volume en duur van een trekje, de topografie) als parameters die het aantal, de duur en de frequentie van de dampsessies beschrijven, evenals het aantal trekjes per dampsessie (gebruikspatroon). Informatie over de topografie die in deze rapportage is gebruikt, is ontleend aan wetenschappelijke literatuur (Farsalinos *et al.*, 2013b; Goniewicz *et al.*, 2013a; Hua *et al.*, 2013). Het Trimbos-marktonderzoek (hoofdstuk 7) verschaftte informatie over frequentie en gebruik van e-sigaretten. Op basis van deze gegevens zijn drie typen *dagelijkse* gebruikers gedefinieerd, een 'matige', een 'gemiddelde' en een 'zware' damper. De risicobeoordeling zal in eerste instantie voor een zware damper worden uitgevoerd. Indien gezondheidsrisico's voor de zware damper niet kunnen worden uitgesloten, worden ook de risico's beoordeeld van minder intensieve gebruikers, daarbij rekening houdend met de gemaakte aannames en de keuzes.

\* In geval van een stof met een lage alveolaire absorptie kan blootstelling van het neusepitheel plaatsvinden bij uitademing door de neus. Omdat weinig bekend is over de samenstelling van uitademingslucht bij dampers wordt dit scenario in dit rapport niet beoordeeld.

### *Topografie en gebruikspatroon*

De duur van het nemen van een trekje is gesteld op vier seconden en het volume van een trekje op 70 ml; dit is conform de instellingen van de rookmachine die gebruikt zijn bij het afdampen (zie hoofdstuk 9).

Informatie over het gebruik van de e-sigaret in Nederland (marktonderzoek door Trimbos, hoofdstuk 7) is gebruikt om de damppatronen verder te specificeren naar type gebruiker (matige, gemiddelde en zware damper). Hiervoor zijn de individuele data van de huidige, dagelijkse gebruikers geselecteerd ( $n=210$ ). Omdat de groep niet-dagelijkse gebruikers niet verder gespecificeerd is naar aantal dagen per week, kan voor deze groep geen risicobeoordeling worden gemaakt. Het marktonderzoek naar het gebruik van de e-sigaret in Nederland omvatte onder andere vragen over de blootstelling. Primair zijn een drietal vragen over het gebruikspatroon gebruikt voor het opstellen van de blootstellingsscenario's voor een matig, gemiddelde en zware damper. Dit betreft de vragen over:

- het aantal dampsessies per gebruiksday;
- het aantal trekjes per dampsessie;
- de gemiddelde duur van een dampsessie.

Op basis van de antwoorden op deze vragen is per individuele respondent berekend wat het totale aantal trekjes per dag was en wat de totale duur van het dampen per dag was. Het totale aantal trekjes per dag is gebruikt als maat voor het totale, geïnhaleerde volume van de damp en dus voor de ingeademde dosis van de dampcomponenten. Van de individuele data is een frequentieverdeling van het totaal aantal trekjes per dag gemaakt. Voor het scenario voor de matige gebruiker is gekozen voor het 5<sup>de</sup> percentiel van deze verdeling ( $P_5$ ), voor dat van de gemiddelde gebruiker voor de mediaan ( $P_{50}$ ) en het scenario van de zware damper is gebaseerd op het 95<sup>ste</sup> percentiel ( $P_{95}$ ). De  $P_5$ ,  $P_{50}$  en  $P_{95}$  voor het aantal trekjes kwamen overeen met respectievelijk 15, 60 en 500 trekjes per dag. Vervolgens is op basis van de informatie uit het marktonderzoek een inschatting gemaakt voor de totale dampduur per dag bij 15, 60 en 500 trekjes per dag. Dit leidde tot de volgende drie blootstellingsscenario's:

- matige damper: 15 trekjes per dag bij een totale dagelijkse dampduur van 60 minuten;
- gemiddelde damper: 60 trekjes per dag bij een totale dagelijkse dampduur van 120 minuten;
- zware damper: 500 trekjes per dag bij een totale dagelijkse dampduur van 240 minuten.

Informatie over de relatie tussen blootstelling en gezondheidseffecten is veelal gebaseerd op aaneengesloten dagelijkse blootstellingsperioden. Daarom wordt in een eerste, conservatieve benadering voor alle drie groepen uitgegaan van één aaneengesloten dampsessie per dag. In de praktijk zal het dampen over meerdere sessies per dag verdeeld zijn; dit zal in de uiteindelijke risicobeoordeling worden meegewogen. Voor de matige damper betekent dit een scenario waarin gedurende een periode van 60 minuten iedere vier minuten een trekje wordt genomen en voor de gemiddelde damper iedere twee minuten een trekje gedurende 120 minuten. Het scenario voor de zware damper leidde aanvankelijk tot 500 trekjes gedurende 600 minuten, ofwel ongeveer iedere minuut een trekje gedurende 10 uur. Omdat dit scenario van bijna continue dampen gedurende 10 uur niet waarschijnlijk wordt geacht, is het iets aangepast. Er is aangenomen dat een zware damper twee trekjes per minuut neemt gedurende een dampsessie. Deze frequentie komt dan overeen met een

totale tijdsduur van 250 minuten, voor de risicobeoordeling afgerond op 240 minuten (4 uur).

Ieder trekje resulteert snel in een piekconcentratie in de alveoli (bijlage 11.1), waarna de concentratie ook weer snel afneemt. In de scenario's voor de matige en gemiddelde damper is een verhoogde concentratie slechts gedurende enkele seconden per twee of vier minuten aanwezig, terwijl de maximale concentratie momentaan zal zijn. Voor de blootstelling in deze beide scenario's is er pragmatisch voor gekozen de blootstelling te omschrijven als de totale tijdsduur tijdens de dampsessie waarbij de alveolaire concentratie minimaal de helft van de maximale piekconcentratie bedraagt. Tevens blijkt dat deze tijdsduur het langst is voor een stof met een laag absorptiepercentage. Uit deze simulaties blijkt dat twee ademhalingscycli na een trekje de alveolaire concentratie is gedaald tot minder dan de helft van de maximale piekconcentratie. Dit komt overeen met een tijdsduur van ongeveer 10 seconden. Voor de matige damper (15 trekjes) betekent dit een blootstellingsduur van 150 seconden (2,5 minuten) en voor de gemiddelde damper (60 trekjes) een blootstellingsduur van 600 seconden (10 minuten). Voor beide scenario's wordt gerekend met een blootstellingsconcentratie die de helft van de piekconcentratie is.

Voor de zware damper wordt uitgegaan van twee trekjes per minuut. Omdat niet kan worden uitgesloten dat deze frequentie af en toe ook hoger kan zijn, wordt als een eerste worstcasebenadering gekozen om uit te gaan van een continue blootstelling aan de maximale concentratie. Uit de simulaties in bijlage 11.1 blijkt dat de maximale concentratie gelijk is aan 1,1 maal de initiële piekconcentratie.

Een volledig overzicht van de default parameterwaarden voor dampgedrag en enkele fysiologische parameterwaarden is te vinden in Tabel 10.1.

*Tabel 10.1: default parameterwaarden gebruikt voor de blootstellingsschattingen voor e-sigaretgebruikers*

<b>Parameter</b>	<b>Default waarden</b>		
	<i>matige damper</i>	<i>gemiddelde damper</i>	<i>zware damper</i>
Volume van een trekje	70 ml		
Duur van een trekje	4 s		
Functionele Residuele Capaciteit (FRC)	2 l		
Teugvolume (in rust)	500 ml		
Ademfrequentie	12 min <sup>-1</sup>		
Aantal trekjes per dag	15	60	500
Totale damptijd per dag	60 min	120 min	240 min
Aantal trekjes per minuut	1 per 4 min	1 per 2 min	2 per min

### 10.2.2 Blootstellingsschatting voor lokale effecten: concentratie in de luchtwegen

In bijlage 11.1 is afgeleid hoe de initiële en maximale alveolaire concentratie na een trekje uit de dampconcentratie kunnen worden berekend. Voor de risicobeoordeling voor *lokale effecten* wordt standaard uitgegaan van een stof met een lage alveolaire absorptie (30%).

De alveolaire concentraties die voor de drie scenario's in de risicobeoordeling worden gebruikt worden als volgt berekend uit de dampconcentratie (zie ook bijlage 11.1):

matige en gemiddelde damper:  $C_{alv} = 0,5 \times C_{alv,initial}$  (mg/l) =  $0,5 \times C_{damp} / (24) = 0,021 \times C_{damp}$  (mg/l);

zware damper:  $C_{alv} = 1,1 \times C_{alv,initial}$  (mg/l) =  $0,046 \times C_{damp}$  (mg/l).

Hierin is  $C_{alv}$  de alveolaire concentratie voor de risicobeoordeling, is  $C_{alv,initial}$  de initiële concentratie van een component in alveolaire lucht en is  $C_{damp}$  de concentratie van de component in de damp. De  $C_{damp}$  is berekend door de absolute hoeveelheid van de component per trekje (zoals gerapporteerd in hoofdstuk 4) te delen het volume van één trekje (70 ml).

### 10.2.3 Blootstellingsschatting voor systemische effecten: geabsorbeerde dosis

Vanwege het 'dood volume' bereikt een maximum van ongeveer 70% van een geïnhaleerde dosis de alveoli waar gasuitwisseling plaatsvindt en waar de geïnhaleerde stof geabsorbeerd kan worden. Hieruit volgt dat maximaal 70% van een geïnhaleerde dosis in het lichaam kan worden opgenomen en systemisch beschikbaar kan komen. In bijlage 11.1 is afgeleid hoe de geabsorbeerde hoeveelheid per trekje ( $D_{abs}$ ) kan worden berekend uit de dampconcentratie:

$D_{abs}$  (mg) =  $0,049 \times N \times C_{damp}$  (mg/l), waarbij  $N$  het aantal trekjes per dag is.

De dagelijks geabsorbeerde hoeveelheid in de drie scenario's kan dan worden berekend als:

- matige damper (15 trekjes per dag):  $D_{abs}$  (mg) =  $0,735 \times C_{damp}$  (mg/l);
- gemiddelde damper (60 trekjes per dag):  $D_{abs}$  (mg) =  $2,94 \times C_{damp}$  (mg/l);
- zware damper (500 trekjes per dag):  $D_{abs}$  (mg) =  $24,5 \times C_{damp}$  (mg/l).

Voor de risicobeoordeling voor *systemische effecten* wordt standaard conservatief uitgegaan van 100% alveolaire absorptie; indien de alveolaire absorptie lager is dan 100% wordt hiervoor gecorrigeerd.

## 10.3 Risicobeoordeling e-sigaret

### 10.3.1 MOE-berekening individuele dampcomponenten

Voor iedere relevante, individuele stof aanwezig in de damp van de e-sigaret is de MOE (voor toelichting zie 11.2) berekend en beoordeeld op mogelijke gezondheidsrisico's voor de gebruiker. Hierbij is gebruikgemaakt van een trapsgewijze benadering ('tiered approach'), door eerst voor een zware damper een risicobeoordeling uit te voeren en de bevindingen in het licht van de gedane aannames en geïdentificeerde onzekerheden te bespreken. Waar zinvol wordt eenzelfde aanpak voor een gemiddelde en eventueel een matige damper gevolgd.

De risicobeoordeling is primair gebaseerd op dampconcentratiedata van twee e-vloeistoffen (nr. 6 en nr. 172). Van deze e-vloeistoffen zijn dampconcentraties bepaald voor alle stofgroepen, polyolen, nicotine, aldehydes, tabakspecifieke nitrosamines en vluchtige organische stoffen. Indien dampconcentraties in andere e-vloeistoffen hoger waren, is dit meegenomen in de risicobeoordeling. De initiële alveolaire concentratie ( $C_{alv,initial}$ ), de maximaal alveolaire concentratie ( $C_{alv,max}$ ), de totale ingeademde dosis per dag ( $D_{inh}$ ) en de geabsorbeerde hoeveelheid per trekje ( $D_{abs}$ ) zoals gebruikt voor de MOE-berekening zijn berekend zoals beschreven in paragrafen 10.2.2 en 10.2.3.

In de volgende paragrafen zullen de individuele stoffen besproken worden. Hiervoor is ook zoveel mogelijk gebruikgemaakt van evaluatierapporten van (inter)nationaal erkende organisaties (onder andere US EPA, AEG, ATSDR,

WHO, Gezondheidsraad). Waar nodig is gebruikgemaakt van de originele studiebeschrijving.

#### *Metalen*

Metalen die in de damp van e-sigaretten zijn aangetroffen zijn niet afkomstig van de e-vloeistof, maar van het verhittingselement. Voor de metalen is geen MOE-berekening uitgevoerd in het kader van dit project aangezien het in de beschikbare tijd niet mogelijk was om voor de gemeten metalen een zorgvuldige evaluatie van mogelijke gezondheidseffecten te doen bij de gemeten concentraties. Voor die metalen waarvoor concentraties in tabaksrook beschikbaar waren, is een vergelijking gemaakt tussen de concentraties in de damp van de e-sigaret en die in de rook van de tabakssigaret. Hierbij is gezocht in de wetenschappelijke literatuur naar gerapporteerde concentraties van metalen in tabaksrook, uitgaande van de hoogst gerapporteerde rookconcentraties. Het bleek dat voor slechts vijf metalen adequate concentratiedata beschikbaar waren om een goede vergelijking te kunnen uitvoeren. Hierbij wordt opgemerkt dat op basis van deze vergelijking geen harde conclusies getrokken kunnen worden over de specifieke risico's voor de verschillende scenario's (zwaar, gemiddeld, matig dampen) als gevolg van blootstelling aan metalen. Wel kunnen voor de individuele metalen voorzichtige uitspraken gedaan worden of gezondheidsrisico's, indien deze niet kunnen worden uitgesloten, bij gebruik van de e-sigaret hoger, vergelijkbaar of lager zullen zijn dan bij het roken van tabakssigaretten (zie paragraaf 10.3.2.1).

#### 10.3.1.1 Risicobeoordeling polyolen

##### **Glycerol**

###### - *Blootstelling:*

De hoeveelheid glycerol die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 13,24 mg/l voor e-vloeistof nr. 6. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 552 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 607 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 276 mg/m<sup>3</sup>.

De hoeveelheid glycerol die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 3,0 mg/l voor e-vloeistof nr. 172. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 125 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt dan uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 138 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 63 mg/m<sup>3</sup>.

De dampconcentraties glycerol voor het merendeel van de overige gemeten e-vloeistoffen (en daarmee samenhangend ook de alveolaire concentraties) zijn aanmerkelijk hoger dan voor de damp van e-vloeistof nr. 6 (tot een factor 5 hoger (voor e-vloeistof nr. 90).

###### - *Point of departure:*

De meest relevante studie is een studie waarbij ratten gedurende 13 weken werden blootgesteld aan glycerol (6 uur/dag, 5 dagen/week) in concentraties van 0, 33, 165, 662 mg/m<sup>3</sup> (Renne *et al.*, 1992), zoals beschreven in OECD (2002). In deze studie werd irritatie van de bovenste luchtwegen waargenomen; de NOAEL is 165 mg/m<sup>3</sup>. In deze studie werden geen systemische effecten waargenomen.

###### - *Risico op effecten op de luchtwegen:*

De MOE voor irritatie van de luchtwegen bedraagt 0,27 voor een zware

damper en 0,6 voor een gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 6. Voor e-vloeistof nr. 172 is de MOE voor irritatie van de luchtwegen 1,2 voor een zware damper en 2,6 voor een gemiddelde en matige damper. Aangezien de dampconcentratie van glycerol voor het merendeel van de overige e-vloeistoffen aanmerkelijk hoger is (tot een factor 5 hoger (voor e-vloeistof nr. 90) dan dampconcentraties van e-vloeistof nr. 6), zijn de MOE-waarden voor deze e-vloeistoffen tot een factor 5 lager.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling in de dierstudie, interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers. Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment en humane studie enerzijds en bij het dagelijks gebruik van de e-sigaret anderzijds.

Op basis van de MOE voor de zware damper kan geconcludeerd worden dat een risico op schadelijke effecten op de luchtwegen aanwezig is, als gevolg van blootstelling aan glycerol via gebruik van de e-sigaret voor e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172, ook als rekening wordt gehouden met het feit dat voor de zware damper is uitgegaan van een continue blootstelling van vier uur aan de maximale alveolaire concentratie. De maximale alveolaire concentraties zijn vergelijkbaar met de concentraties waarbij in proefdieren effecten kunnen worden waargenomen.

Voor de gemiddelde en matige dampers van e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172 kan geen duidelijk conclusie worden getrokken. De alveolaire concentraties zijn hoog, maar de tijdsduur van de blootstelling is relatief kort en intermitterend. Irritatie van de luchtwegen kan in deze scenario's worden ervaren, maar er is onvoldoende informatie beschikbaar om een uitspraak te kunnen doen of deze kunnen leiden tot blijvende schade aan het luchtwegepitheel. Dit zal mede afhankelijk zijn van het dampgedrag. De dampconcentraties voor de overige e-vloeistoffen zijn hoger dan voor nr. 6 en nr. 172; voor deze e-vloeistoffen zullen de risico's voor het optreden van luchtwegirritatie groter zijn bij de zware damper. De blootstellingsconcentratie voor een zware damper is voor het merendeel van de geanalyseerde e-vloeistoffen ongeveer gelijk aan het niveau waarbij bij proefdieren effecten op de luchtwegen worden waargenomen. Voor de gemiddelde en matige damper kan, evenals voor e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172, geen definitieve conclusie worden getrokken, maar is het risico op schade aan het luchtwegepitheel hoger dan voor e-vloeistof nr. 6.

- *Risico op systemische effecten*

In dierexperimenteel onderzoek werden geen systemische effecten waargenomen. Glycerol wordt in het lichaam gemakkelijk ingevoerd in de normale lichaamseigen fysiologische processen. Systemische effecten worden niet verwacht (JECFA 1976).

### **Propyleenglycol**

- *Blootstelling:*

De hoeveelheid propyleenglycol die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 4,37 mg/l voor e-vloeistof nr. 6. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 182 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 200 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 91 mg/m<sup>3</sup>. De dagelijks geabsorbeerde dosis bedraagt 1,53 mg/kg lg voor een zware damper van e-vloeistof nr. 6,

0,18 mg/kg lg voor een gemiddelde damper en 0,046 mg/kg lg voor een matige damper.

De hoeveelheid propyleenglycol die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 20 mg/l voor e-vloeistof nr. 172. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 821 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt dan uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper 904 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 411 mg/m<sup>3</sup>. De dagelijks geabsorbeerde dosis bedraagt 6,9 mg/kg lg voor een zware damper van e-vloeistof nr. 172, 0,83 mg/kg lg voor een gemiddelde damper en 0,21 mg/kg lg voor een matige damper.

De propyleenglycol dampconcentraties (en daarmee samenhangend ook de alveolaire concentraties en de geabsorbeerde dosis) van het merendeel van de overige gemeten e-vloeistoffen zijn hoger dan voor e-vloeistoffen nr. 6 en 172. De hoogst gemeten dampconcentratie voor propyleenglycol (e-vloeistof nr. 60) is ruim een factor 20 hoger dan voor e-vloeistof nr. 6.

- *Point of departure:*

Een studie met humane vrijwilligers ( $n=27$ ) die gedurende één minuut blootgesteld zijn aan propyleenglycolconcentraties van 176-851 mg/m<sup>3</sup> (gemiddelde: 309 mg/m<sup>3</sup>) resulteerde in (subjectief waargenomen/gerapporteerde) irritatie van de bovenste luchtwegen. De laagste concentratie van deze blootstellingsrange (176 mg/m<sup>3</sup>) kan gezien worden als een LOAEL (Wieslander *et al.*, 2001; volgens Gezondheidsraad, 2007b). Een 13 weken durende studie waarin ratten werden blootgesteld aan propyleenglycol (6 uur/dag, 5 dagen/week) in concentraties van 0, 160, 1000, 2200 mg/m<sup>3</sup> resulteerde in effecten op de luchtwegen (verhoogd aantal slijmbekercellen in de luchtwegen) met een LOAEL van 160 mg/m<sup>3</sup> (Suber *et al.*, 1989), zoals beschreven in ATSDR (1997). Herhaalde inhalatoire blootstelling aan propyleenglycol resulteerde in dezelfde studie tevens in verlaging van het aantal lymfocyten met een NOAEL van 160 mg/m<sup>3</sup> (Suber *et al.*, 1989), zoals beschreven in ATSDR (1997); dit is equivalent aan 46,4 mg/kg lg\*. Deze waarde is gebruikt als PoD voor de risicobeoordeling voor systemische effecten. Daarnaast is er ook een aanbeveling voor een werkpleknorm gerapporteerd voor blootstelling van toneelacteurs aan propyleenglycol via zogenaamde rookmachines. Deze bedraagt 40 mg/m<sup>3</sup> (Toxnet, 2014).

- *Risico op effecten op de luchtwegen:*

Voor e-vloeistof nr. 6 is voor een zware damper de MOE voor irritatie van de bovenste luchtwegen 0,80 (op basis van de 13 weken durende rattenstudie) of 0,88 (op basis van de humane LOAEL). Voor een gemiddelde of matige damper is de MOE 1,76 (rattenstudie) of 1,93 (humane LOAEL). Voor e-vloeistof nr. 172 is voor een zware damper de MOE voor irritatie van de bovenste luchtwegen 0,18 (op basis van de 13 weken durende rattenstudie) of 0,19 (op basis van de humane LOAEL). Voor een gemiddelde of matige damper is de MOE 0,39 (rattenstudie) of 0,43 (humane LOAEL).

Aangezien de dampconcentratie van propyleenglycol voor het merendeel van de overige e-vloeistoffen aanmerkelijk hoger is (tot een factor 20 hoger voor e-vloeistof nr. 59 dan dampconcentraties van e-vloeistof nr. 6), zijn de MOE-

\* De inhalatoire dosis is omgerekend met een ademvolume van 0,29 m<sup>3</sup>/kg voor de rat voor een 6-uurs blootstelling naar een equivalente systemische dosis (ECHA, 2012)



waarden voor deze e-vloeistoffen nog veel lager.

Een vergelijking laat zien dat de humane alveolaire blootstelling als gevolg van gebruik van de e-sigaret door een zware, gemiddelde en matige damper de aanbevolen norm voor het theater ruim overschrijdt.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling, het gebruik van een LOAEL in plaats van een NOAEL als PoD, interspecies extrapolatie (rat naar mens; in geval van dierstudie als PoD) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers. Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment en humane studie enerzijds en bij het dagelijks gebruik van de e-sigaret anderzijds.

Op basis van de MOE voor de zware damper kan geconcludeerd worden dat een risico op schadelijke effecten op de luchtwegen als gevolg van blootstelling aan propyleenglycol via gebruik van de e-sigaret aanwezig is voor e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172, ook als rekening wordt gehouden met het feit dat voor de zware damper is uitgegaan van een continue blootstelling van vier uur aan de maximale alveolaire concentratie. De blootstellingsconcentraties van een zware damper zijn hoger dan de concentraties waarbij in proefdieren effecten op de luchtwegen worden waargenomen.

Voor de gemiddelde en matige dampers van e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172 zijn de alveolaire concentraties hoog maar is de tijdsduur van de blootstelling relatief kort en intermitterend. Irritatie van de luchtwegen kan in deze scenario's worden ervaren, en de mogelijkheid van schade aan het luchtwegepitheel kan niet worden uitgesloten. Er is echter onvoldoende informatie beschikbaar om hierover een definitieve uitspraak te kunnen doen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het dampgedrag.

Voor de overige e-vloeistoffen die resulteren in hogere propyleenglycol-concentraties in damp, kunnen voor de zware damper vergelijkbare conclusies worden getrokken als voor e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172, maar zijn ernstiger effecten te verwachten. Voor de gemiddelde en matige damper zijn de alveolaire concentraties voor deze e-vloeistoffen dermate hoog (tot 2000 mg/m<sup>3</sup>) dat schade aan het luchtwegepitheel niet kan worden uitgesloten.

- *Risico op systemische effecten:*

De MOE voor systemische effecten bedraagt 30 voor een zware damper, 253 voor een gemiddelde damper en 1012 voor een matige damper van e-vloeistof nr. 6. Voor e-vloeistof nr. 172 is de MOE voor systemische effecten 6,7 voor een zware damper, 56 voor een gemiddelde damper en 224 voor een matige damper. Aangezien de dampconcentraties van propyleenglycol in het merendeel van de overige e-vloeistoffen (en daarmee samenhangend ook de geabsorbeerde dosis) hoger zijn (tot een factor 20 hoger dan dampconcentraties van e-vloeistof nr. 6), zullen de MOE's voor deze overige e-vloeistoffen lager zijn.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling, het gebruik van een LOAEL in plaats van een NOAEL als PoD, interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers.

Voor een zware damper kan voor e-vloeistof nr. 6 een risico op systemische effecten als gevolg van blootstelling aan propyleenglycol via gebruik van de

e-sigaret niet uitgesloten worden. Voor een gemiddelde en matige damper kan geconcludeerd worden dat er geen risico op systemische effecten aanwezig is als gevolg van blootstelling aan propyleenglycol via gebruik van deze e-vloeistof. Voor e-vloeistof nr. 172 kan op basis van de berekende MOE-waarde geconcludeerd worden dat een risico op systemische effecten aanwezig is voor een zware damper. Voor een gemiddelde damper kan dit risico niet worden uitgesloten, terwijl voor een matige damper geen risico's op systemische effecten worden verwacht.

Voor de e-vloeistof met de hoogste propyleenglycolconcentratie in de damp is de berekende MOE voor systemische effecten 1,4 voor de zware damper, 11 voor de gemiddelde damper en 46 voor de matige roker. Geconcludeerd wordt dat bij gebruik van deze e-vloeistof voor de zware en gemiddelde damper een risico op systemische effecten aanwezig is als gevolg van blootstelling aan propyleenglycol, en dat deze effecten voor een matige damper niet kunnen worden uitgesloten.

### **Tri-ethyleenglycol**

#### *- Blootstelling:*

De hoeveelheid tri-ethyleenglycol die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 1,32 mg/l voor e-vloeistof nr. 6. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 55 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 61 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 28 mg/m<sup>3</sup>. De geabsorbeerde dosis bedraagt 0,46 mg/kg lg voor een zware damper van e-vloeistof nr. 6, 56 µg/kg lg voor een gemiddelde damper en 14 µg/kg lg voor een matige damper. De tri-ethyleenglycol dampconcentraties van de overige gemeten e-vloeistoffen inclusief nr. 172 (en daarmee samenhangend ook de alveolaire concentraties en geabsorbeerde dosis) zijn beneden de detectielimiet, behalve voor één e-vloeistof (e-vloeistof nr. 166) waarvoor een ongeveer tienmaal lagere dampconcentratie werd gevonden.

#### *- Point of departure:*

De beschikbare toxicologische (inhalatie)data voor tri-ethyleenglycol zijn zeer beperkt. Bij het afleiden van de Duitse MAK-waarde (1000 mg/m<sup>3</sup>) is gebruikgemaakt van een inhalatiestudie, waarbij ratten gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week in een totaalperiode van 11 dagen (9 blootstellingsdagen) blootgesteld zijn aan tri-ethyleenglycol (100, 500, 1000 mg/m<sup>3</sup>). In deze studie werden geen lokale en systemische effecten waargenomen. Er kan dus niet worden afgeleid bij welke concentraties lokale of systemische effecten te verwachten zijn. Voor de beoordeling van risico's op systemische effecten is ook gebruik gemaakt van een 90 dagen durende orale studie, waarbij ratten via het voer blootgesteld werden aan tri-ethyleenglycol (mannetjes: 0, 748, 1522, 3849 mg/kg lg/dag; vrouwtjes: 0, 848, 1699, 4360 mg/kg lg/dag). Een NOAEL van 1522 mg/kg lg/dag is afgeleid op basis van afname van het lichaamsgewicht bij de hoogste doseringsgroep (MAK, 2007).

#### *- Risico op effecten op de luchtwegen:*

De MOE voor effecten op de luchtwegen bedraagt op basis van de inhalatiestudie 16 voor een zware damper en 36 voor een gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 6.

De tri-ethyleenglycol dampconcentraties voor de overige gemeten e-vloeistoffen (inclusief nr. 172) waren, op één na, beneden de detectielimiet. Voor e-vloeistof nr. 166 werd een dampconcentratie gemeten

die een factor 10 lager was dan in e-vloeistof nr. 6; de MOE is dan een factor 10 hoger.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling in het dierexperiment, interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers. Bovendien kan de NOAEL hoger zijn dan  $1000 \text{ mg/m}^3$ , maar er kan niet worden geschat hoeveel hoger.

Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment en humane studie enerzijds en bij het dagelijks gebruik van de e-sigaret anderzijds.

Omdat niet kan worden afgeleid bij welke concentraties effecten op de luchtwegen kunnen optreden, kunnen op basis van de berekende MOE's geen definitieve conclusies worden getrokken. Voor de matige en gemiddelde damper is het optreden van deze effecten niet waarschijnlijk gezien de korte intermitterende blootstelling; voor de zware damper kunnen deze risico's vooralsnog niet worden uitgesloten.

- *Risico op systemische effecten:*

De MOE voor systemische effecten bedraagt 3285 voor een zware damper, 27.374 voor een gemiddelde damper en 109.496 voor een matige damper van e-vloeistof nr. 6. In de damp van de overige geanalyseerde e-vloeistoffen (inclusief nr. 172) bleken de tri-ethyleenglycolconcentraties beneden de detectielimiet te zijn, met uitzondering van e-vloeistof nr. 166, waarvoor een dampconcentratie werd gemeten die een factor 10 lager was dan e-vloeistof nr. 6; de MOE is dan een factor 10 hoger.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling in het dierexperiment, route-naar-route extrapolatie, interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers.

Op basis van de berekende MOE-waarden voor een zware, gemiddelde en matige damper kan voor alle geanalyseerde e-vloeistoffen geconcludeerd worden dat een risico op systemische effecten als gevolg van blootstelling aan tri-ethyleenglycol niet aanwezig is.

## **Di-ethyleenglycol**

- *Blootstelling:*

De hoeveelheid di-ethyleenglycol die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt  $0,07 \text{ mg/l}$  voor e-vloeistof nr. 6. De initiële alveolaire concentratie wordt dan  $2,8 \text{ mg/m}^3$ . Voor de risicobeoordeling wordt dan uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van  $3,1 \text{ mg/m}^3$  gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie  $1,4 \text{ mg/m}^3$ . De geabsorbeerde dosis bedraagt  $23 \text{ } \mu\text{g/kg lg}$  voor een zware damper van e-vloeistof nr. 6,  $2,8 \text{ } \mu\text{g/kg lg}$  voor een gemiddelde damper en  $0,7 \text{ } \mu\text{g/kg lg}$  voor een matige damper.

De hoeveelheid di-ethyleenglycol die in de damp van een e-sigaret is gemeten, is beneden de detectielimiet voor e-vloeistof nr. 172.

De dampconcentraties di-ethyleenglycol van de overige gemeten e-vloeistoffen (en daarmee samenhangend ook de alveolaire concentraties en geabsorbeerde dosis) zijn beneden de detectielimiet, behalve voor e-vloeistof nr. 24, waarvoor een ongeveer vier maal hogere

damconcentratie werd gemeten dan voor e-vloeistof nr. 6.

- *Point of departure:*  
De beschikbare toxicologische (inhalatie)data voor di-ethyleenglycol zijn erg beperkt. Adequate inhalatiestudies zijn niet beschikbaar. Zowel de Duitse MAK-commissie als de Nederlandse Gezondheidsraad hebben, bij gebrek aan adequate inhalatiedata, de grenswaarde voor de werkplek gebaseerd op een orale dierstudie (MAK, 1998; Gezondheidsraad, 2007a). In deze studie werden ratten gedurende 14 weken en 225 dagen via het voer blootgesteld aan di-ethyleenglycol (respectievelijk 0%, 0,4%, 2,0%, 4,0% en 0%, 0,085%, 0,17%, 0,4%, 2,0% di-ethyleenglycol in het voer). Kritische effecten in deze studie waren een verhoging van oxalaatkristallen in de urine (NOAEL: 50 mg/kg lg/dag, 225 dagen blootstelling; gebruikt door de Duitse MAK-commissie) en histopathologische veranderingen in de nieren (NOAEL: 300 mg/kg lg/dag, 14 weken blootstelling; gebruikt door de Gezondheidsraad). Voor de beoordeling wordt gebruikgemaakt van de laagste NOAEL van 50 mg/kg lg per dag. Weliswaar zijn de kristallen in de urine als zodanig geen weefselschade, maar zij kunnen wel tot weefselschade of verstopping van de tubuli leiden.
- *Risico op effecten op de luchtwegen:*  
Voor het beoordelen van het risico op lokale effecten op de luchtwegen is informatie nodig die verkregen is bij inhalatoire blootstelling. Omdat deze studies voor di-ethyleenglycol niet beschikbaar zijn, kunnen deze risico's bij gebruik van een e-sigaret niet worden beoordeeld. Di-ethyleenglycol is slechts in de damp van een beperkt aantal e-vloeistoffen gedetecteerd.
- *Risico op systemische effecten:*  
De MOE voor systemische effecten bedraagt 2143 voor een zware damper, 17.857 voor een gemiddelde damper en 71.429 voor een matige damper van e-vloeistof nr. 6.  
Voor e-vloeistof nr. 24 is de berekende MOE voor systemische effecten 561 voor een zware damper, 4673 voor een gemiddelde damper en 18.692 voor een matige damper.  
Indien de NOAEL van 300 mg/kg lg/dag als PoD gebruikt zou worden, resulteert dit in hogere MOE-waarden.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling in het dierexperiment, route-naar-route extrapolatie, interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers.

Op basis van de berekende MOE-waarden kan voor een zware, gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 6 geconcludeerd worden dat een risico op systemische effecten als gevolg van blootstelling aan di-ethyleenglycol via gebruik van de e-sigaret niet aanwezig is. Voor e-vloeistof nr. 24 kunnen dezelfde conclusies getrokken worden.

### **Ethyleenglycol**

- *Blootstelling:*  
De damconcentraties van ethyleenglycol van e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172 zijn beneden de detectielimiet.  
Van een van de overige gemeten e-vloeistoffen (nr. 152) is de damconcentratie ethyleenglycol boven de detectielimiet (7,52 mg/l). De initiële alveolaire concentratie van deze e-vloeistof wordt dan 314 mg/m<sup>3</sup>.

Voor de risicobeoordeling wordt dan uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 345 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 157 mg/m<sup>3</sup>. De geabsorbeerde dosis bedraagt 2,63 mg/kg lg voor een zware damper van e-vloeistof nr. 152, 0,32 mg/kg lg voor een gemiddelde damper en 0,08 mg/kg lg voor een matige damper.

- *Point of departure:*

De beschikbare toxicologische inhalatiedata voor ethyleenglycol zijn erg beperkt.

In een humane studie zijn personen ( $n=20$ ) gedurende 30 dagen (20 tot 22 uur/dag) blootgesteld aan gemiddelde dagelijkse ethyleenglycolconcentraties variërend van 3 tot 67 mg/m<sup>3</sup> (gemiddelde wekelijkse concentraties: 17-49 mg/m<sup>3</sup>) en kortdurende piekconcentraties van 188 mg/m<sup>3</sup> of meer. De kortdurende piekblootstellingen resulteerden in (pijnlijke) irritatie van de luchtwegen. Concentraties van 188 mg/m<sup>3</sup>, 244 mg/m<sup>3</sup> en 308 mg/m<sup>3</sup> werden slechts getolereerd gedurende respectievelijk 15 minuten, 2 minuten en 1-2 ademteugen. Een blootstellingsconcentratie van 188 mg/m<sup>3</sup> kan gezien worden als een LOAEL voor lokale effecten op de luchtwegen ((Wills *et al.*, 1974) zoals beschreven in SCOEL (1995) en ATSDR (2010)). Deze waarde is gebruikt als PoD voor de risicobeoordeling voor lokale effecten. Evaluatie van hematologische parameters gaven geen effecten van ethyleenglycol op het bloedbeeld aan. Een orale studie waarin ratten gedurende een periode tot 16 weken via het voer werden blootgesteld aan ethyleenglycol (mannetjes dieren: 35, 71, 180 en 715 mg/kg lg/dag, vrouwtjes: 38, 85, 185 en 1128 mg/kg lg/dag) is beschreven. Kritische effecten in deze studie waren histopathologische veranderingen in de nieren. Op basis van deze data is een BMD05 afgeleid voor schade aan de niertubuli. Deze BMD05 bedraagt 48,6 mg/kg lg/dag (Gaunt *et al.* (1974); volgens WHO (2002)). Deze waarde is gebruikt als PoD voor de risicobeoordeling voor systemische effecten.

- *Risico op effecten op de luchtwegen:*

Voor e-vloeistof nr. 152 is de berekende MOE voor lokale effecten op de luchtwegen 0,55 voor een zware damper en 1,2 voor een gemiddelde en matige damper.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling en de interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers. Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment en humane studie enerzijds en bij het dagelijks gebruik van de e-sigaret anderzijds.

De beschikbare gegevens voor ethyleenglycol zijn beperkt. Op basis van de MOE, berekend op basis van humane data, kan voor de zware damper geconcludeerd worden dat een risico op schadelijke effecten op de luchtwegen aanwezig is voor e-vloeistof nr. 152. De maximale alveolaire concentratie voor de zware damper is vergelijkbaar met de luchtconcentratie die als intolerabel werd gerapporteerd bij 1-2 ademteugen. Ook voor de gemiddelde en matige damper van deze e-vloeistof zijn de alveolaire concentraties hoog en benaderen de concentraties die als intolerabel worden gerapporteerd bij blootstellingen van enkele minuten. Irritatie van de luchtwegen kan worden verwacht in deze scenario's en de mogelijkheid van

schade aan het luchtwegepitheel kan niet worden uitgesloten.

- *Risico op systemische effecten:*

Voor e-vloeistof nr. 152 is de berekende MOE voor systemische effecten 18 voor een zware damper, 154 voor een gemiddelde damper, en 615 voor een matige damper.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling in het dierexperiment, route-naar-route extrapolatie, interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers.

Op basis van de berekende MOE-waarden kan voor een zware damper van e-vloeistof nr. 152 geconcludeerd worden dat een risico op systemische effecten als gevolg van blootstelling aan ethyleenglycol via gebruik van de e-sigaret aanwezig is. Voor een gemiddelde damper van deze e-vloeistof kan een risico op systemische effecten niet uitgesloten worden. Voor een matige damper kan geconcludeerd worden dat een risico afwezig is.

### **Samenvatting risicobeoordeling polyolen**

De blootstelling aan polyolen bij het gebruik van een e-sigaret is afhankelijk van de samenstelling van de dragervloeistof. De belangrijkste polyolen die in de damp worden gedetecteerd, zijn propyleenglycol en glycerol. De overige polyolen worden incidenteel aangetroffen, maar kunnen wel in zodanig hoge concentraties voorkomen dat ze bij kunnen dragen aan effecten op de luchtwegen.

In de damp van e-vloeistof nr. 172 werden alleen propyleenglycol en glycerol aangetroffen; in de damp van e-vloeistof nr. 6 werd ook di-ethyleenglycol en tri-ethyleenglycol in lage concentraties aangetroffen. Het is aannemelijk dat de verschillende polyolen schade aan het luchtwegepitheel veroorzaken via eenzelfde mechanisme. Bij een gecombineerde blootstelling aan meerdere polyolen, zoals in damp van een e-vloeistof, moet hiermee rekening worden gehouden. Iedere glycol draagt dan bij aan het risico op schade aan het luchtwegepitheel, waardoor het totale risico van blootstelling aan een damp van een e-vloeistof aanmerkelijk groter zal zijn dan geconcludeerd op basis van de individuele componenten. Dit geldt ook voor de dampen van e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172; voor beide e-vloeistoffen werd zowel voor propyleenglycol als voor glycerol geconcludeerd dat een risico op schade aan de luchtwegen aanwezig is voor een zware damper. In de praktijk vindt een gecombineerde blootstelling plaats aan beide componenten, wat leidt tot grotere risico's op effecten op de luchtwegen. Ook voor de gemiddelde en matige damper van beide e-vloeistoffen is de kans op schade aan het luchtwegepitheel groter.

De dampconcentraties van propyleenglycol en glycerol zijn voor de overige geanalyseerde e-vloeistoffen vaak hoger dan voor e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172. De risico's op schade aan het luchtwegepitheel zijn bij gebruik van deze vloeistoffen dan ook groter. Samenvattend kan worden gesteld dat gebruik van e-vloeistoffen met propyleenglycol en/of glycerol als dragervloeistof leidt tot zodanige hoge blootstellingen aan deze componenten dat er bij dagelijks gebruik een hoog risico aanwezig is op schade aan het luchtwegepitheel.

Voor propyleenglycol, tri-ethyleenglycol en ethyleenglycol zijn ook systemische effecten gerapporteerd in dierexperimenten. De blootstelling aan tri-ethyleenglycol was voldoende laag om risico's op systemische effecten voor blootstelling aan deze stof uit te sluiten. Voor propyleenglycol was de blootstelling zodanig hoog dat een risico op systemische effecten (een verlaging van het aantal lymfocyten) aanwezig is voor een zware damper voor e-vloeistof

nr. 172. Voor e-vloeistof nr. 6 kunnen systemische effecten voor een zware damper niet worden uitgesloten. Ook voor de gemiddelde damper van e-vloeistof nr. 172 zijn risico's op systemische effecten niet uit te sluiten. Voor de e-vloeistof met de hoogste dampconcentratie aan propyleenglycol (nr. 59) zijn risico's zelfs voor de matige damper niet uit te sluiten. De blootstelling aan ethyleenglycol was zodanig hoog dat een risico op systemische effecten (nierschade) aanwezig is voor een zware damper voor e-vloeistof nr. 152. Ook voor een gemiddelde damper van e-vloeistof nr. 152 zijn risico's op systemische effecten niet uit te sluiten, terwijl voor een lichte damper van deze e-vloeistof een risico op systemische effecten niet aanwezig is. Echter, ethyleenglycol werd aangetroffen in één van de 17 gemeten e-vloeistoffen.

#### 10.3.1.2 Risicobeoordeling nicotine

##### - *Blootstelling:*

De hoeveelheid nicotine die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 1,46 mg/l voor e-vloeistof nr. 6. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 61 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstellingsconcentratie voor een zware damper van 67 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 30 mg/m<sup>3</sup>. De geabsorbeerde dosis bedraagt 36 mg voor een zware damper van e-vloeistof nr. 6, 4 mg voor een gemiddelde damper en 1 mg voor een matige damper (respectievelijk 0,51, 0,061 en 0,015 mg/kg lg).

De hoeveelheid nicotine die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 0,57 mg/l voor e-vloeistof nr. 172. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 24 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt dan uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 26 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 12 mg/m<sup>3</sup>. De geabsorbeerde dosis bedraagt 14 mg voor een zware damper van e-vloeistof nr. 172, 1,7 mg voor een gemiddelde damper en 0,4 mg voor een matige damper (respectievelijk 0,2, 0,024 en 0,006 mg/kg lg).

De dampconcentraties nicotine (en daarmee samenhangend ook de alveolaire concentraties en de geabsorbeerde dosis) van een aantal van de overige gemeten e-vloeistoffen zijn hoger dan voor e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172. De hoogst gemeten dampconcentratie voor nicotine (e-vloeistof nr. 127) is een factor 1,4 hoger dan voor e-vloeistof nr. 6.

##### - *Beschikbare data en evaluatie:*

De beschikbare toxicologische (inhalatie)data voor nicotine zijn erg beperkt. Een geschikte PoD om levenslange inhalatoire blootstelling te evalueren is niet beschikbaar. Daarom kan de MOE-benadering niet toegepast worden en zal een weight-of-evidencebeoordeling worden toegepast.

Bijlage 11.3 geeft een beknopt overzicht van dier en humane studies, gebaseerd op evaluaties van ACGIH (1994) en van Gezondheidsraad (2005). Enkele studies zullen hieronder kort beschreven worden.

Een twee jaar durende rattenstudie laat zien dat herhaalde inhalatoire blootstelling aan 0,5 mg/m<sup>3</sup> nicotine gedurende 103 weken (20 uur/dag, 5 dagen/week) resulteerde in een kleine verlaging van het lichaamsgewicht. Macro- en microscopische evaluatie van verschillende weefsels lieten geen effecten zien (Waldum *et al.* (1996), zoals beschreven in Gezondheidsraad (2005)). De concentratie van 0,5 mg/m<sup>3</sup> werd als een NOAEL beschouwd.

Het blootstellingsniveau van een zware, gemiddelde en matige damper ligt ruim boven deze concentratie. Uit deze studie kan niet worden afgeleid bij welke concentraties effecten te verwachten zijn.

Humane vrijwilligersstudies laten zien dat een eenmalige inhalatoire blootstelling aan nicotine al effecten op de luchtwegen kan geven. Blootstelling van niet-rokers aan nicotine (0 – 0,01 – 0,02 – 0,04 – 0,08 – 0,16 – 0,32 – 0,64 mg nicotine<sup>\*</sup>) resulteerde in een concentratieafhankelijke hoestreactie en vernauwing van de luchtwegen (Hansson *et al.* (1994), zoals beschreven in Gezondheidsraad (2005)). In dezelfde studie werden de vrijwilligers ook herhaald blootgesteld aan nicotine (één inademing per 15 seconde gedurende in totaal 5 minuten, resulterend in een blootstelling van 0 – 0,42 – 0,84 – 1,68 mg nicotine<sup>†</sup>). Dit resulteerde in een dosisafhankelijke toename van de hartslag en systolische bloeddruk (Hansson *et al.* (1994), zoals beschreven in Gezondheidsraad (2005)). Een vergelijking met het effectniveau voor lokale effecten op de luchtwegen uit deze humane vrijwilligersstudie (27 mg/m<sup>3</sup>)<sup>‡</sup> laat zien dat de blootstellingsconcentratie voor een zware, gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 6 boven dit effectniveau uitkomt. De blootstellingsconcentratie van een zware damper van e-vloeistof nr. 172 is vergelijkbaar met de effectconcentratie. Voor een gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 172 is de blootstellingsconcentratie ongeveer 50% lager dan de effectconcentratie. Voor een zware, gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 127 is de blootstellingsconcentratie hoger dan de effectconcentratie uit de humane vrijwilligersstudie.

Geconcludeerd kan worden dat een zware, gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 6 als gevolg van blootstelling aan nicotine mogelijk effecten op de luchtwegen kan verwachten. De berekende alveolaire concentraties zijn hoger dan de concentratie die effecten bij humane vrijwilligers veroorzaakte.

Op basis van deze vergelijking kan tevens geconcludeerd worden dat een zware damper van e-vloeistof nr. 172 mogelijk effecten op de luchtwegen kan verwachten. Voor een gemiddelde en matige damper kunnen effecten op de luchtwegen niet uitgesloten worden.

Voor de overige e-vloeistoffen met hogere dampconcentraties nicotine dan e-vloeistof nr. 6 kan een vergelijkbare conclusie getrokken worden als voor dampers van e-vloeistof nr. 6.

Een vergelijking met het effectniveau voor effecten op het cardiovasculaire systeem uit dezelfde humane vrijwilligersstudie (0,29 mg nicotine<sup>§</sup> overeenkomend met 0,004 mg/kg lg (70 kg lg)) laat zien dat de geabsorbeerde dosis van een zware, gemiddelde en matige damper van e vloeistof nr. 6 en nr. 172 boven dit effectniveau voor cardiovasculaire effecten uitkomt. Dit geldt ook voor een zware, gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 127. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden

\* Inademing van 0,01 ml vernevelde nicotineoplossing van 0 – 1 – 2 – 4 – 8 – 16 – 32 – 64 mg/ml

† Totaal 21 inademen van een 0,01 ml vernevelde nicotineoplossing van 0 – 2 – 4 – 8 mg/ml

‡ Uitgaande van een effectniveau van 0,04 mg geïnhaleerd nicotine, omgerekend naar een alveolaire concentratie van 27 mg/m<sup>3</sup> rekening houdend met een teugvolume van 500 ml, een correctiefactor voor het 'dood volume' van 0,7 en een verdunning in een totaal volume (FRC; functionele residuele capaciteit) van 2 l.

§ Uitgaande van een effectniveau van 0,42 mg geïnhaleerd nicotine, omgerekend naar een systemische dosis van 0,29 mg nicotine, rekening houdend met een correctiefactor voor dood volume van 0,70 en 100% alveolaire absorptie.



dat een damper van deze e-vloeistoffen als gevolg van blootstelling aan nicotine mogelijk effecten op het cardiovasculaire systeem kan verwachten.

In de literatuur zijn ook studies naar effecten van nicotine op het gedrag beschreven. Blootstelling aan nicotine veroorzaakte onder andere een toename in de locomotorische activiteit (zie 11.3).

Daarnaast is er ook een groot aantal studies beschreven waarin gekeken is naar het mogelijk effect van nicotine op de ontwikkeling van de foetus. Deze studies laten zien dat nicotine een vertraagde ontwikkeling van de foetus (gekenmerkt door een verlaagd lichaamsgewicht, maar ook verlaagde gewichten van diverse organen als hersenen, hart en longen van de foetus) tot gevolg kan hebben. Verder zijn er studies waarin een kortere duur van de dracht, een voortijdig afgebroken dracht, en effecten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen zijn bij blootstelling aan nicotine. Echter, van een aantal van deze reproductietoxiciteitsstudies is niet beschreven of er toxiciteit bij de moederdieren aanwezig is. Tevens dient opgemerkt te worden dat er geen reproductietoxiciteitsstudies met inhalatoire blootstelling beschreven zijn.

Een studie met resusapen laat zien dat subcutane blootstelling (via een mini-osmotische pomp) aan nicotine in een dosering van 1 mg/kg lg/dag gedurende dag 26-134 van de zwangerschap resulteerde in aantoonbare nicotineconcentraties in de amnionvloeistof, een 8% verlaagd lichaamsgewicht van de foetus, verlaagde lichaamslengte en bipariëtale diameter, verminderd orgaangewicht van hart, pancreas, (bij)nieren en hersenen. Daarnaast was het longgewicht en longvolume verlaagd (respectievelijk 13 en 12%; echter niet significant). Tevens waren er aanwijzingen dat de foetale longstructuur veranderd als gevolg van prenatale blootstelling aan nicotine. Hypoplasie en verminderde oppervlakte-eigenschappen van de ontwikkelende alveoli is gezien in de longen van de foetussen. Het lichaamsgewicht en voerinnome van de moederdieren was onveranderd (Sekhon *et al.*, 1999), zoals beschreven in Gezondheidsraad (2005).

Een vergelijking met het effectniveau voor reproductietoxische effecten uit deze laatstgenoemde studie (1 mg/kg lg/dag) laat zien dat de dagelijks geabsorbeerde dosis nicotine van een zware damper van e-vloeistof nr. 6 en nr. 172 een factor 2, respectievelijk een factor 5 lager is dan de effectdosis in resusapen. Op basis van deze studie kan worden geconcludeerd dat een risico op effecten op de foetus aanwezig is voor een zware damper tijdens de zwangerschap. Dit geldt ook voor een zware damper van e-vloeistof nr. 127. Voor een gemiddelde of matige damper zijn de beschikbare gegevens onvoldoende om een definitieve uitspraak te kunnen doen.

### **Samenvatting risicobeoordeling nicotine**

Het nicotinegehalte in e-vloeistoffen varieert in sterke mate. De nicotineconcentratie in de damp van e-vloeistoffen varieerde van niet-detecteerbaar tot ongeveer 2 mg/l; de alveolaire concentratie is dan maximaal ongeveer 93 mg/m<sup>3</sup>. Nicotine kan aanleiding geven tot diverse nadelige gezondheidseffecten, waaronder effecten op de luchtwegen (hoestreactie en vernauwing van de luchtwegen), op het cardiovasculair systeem (hartkloppingen en effecten op de bloeddruk), op de vruchtbaarheid en op de ongeboren vrucht. Hoewel de beschikbare gegevens onvoldoende zijn om een betrouwbare risicobeoordeling uit te voeren, kan voor gebruik van e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 172 wel worden geconcludeerd dat de blootstelling aan nicotine bij dampen voldoende hoog kan zijn om deze effecten tot gevolg te kunnen hebben bij een

zware damper. Voor de matige en gemiddelde damper kan geen definitieve conclusie worden getrokken.

### 10.3.1.3 Risicobeoordeling aldehydes

#### **Formaldehyde**

##### - *Blootstelling:*

De hoeveelheid formaldehyde die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 0,06 mg/l voor e-vloeistof nr. 6. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 2,51 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 2,76 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 1,26 mg/m<sup>3</sup>.

De hoeveelheid formaldehyde die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 0,003 mg/l voor e-vloeistof nr. 172. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 0,12 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 0,13 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 0,06 mg/m<sup>3</sup>.

Formaldehyde is gemeten in de damp van 11 van de 17 geanalyseerde e vloeistoffen (inclusief nr. 6 en 172). De concentraties zijn op één na lager dan voor e-vloeistof nr. 6; de formaldehydeconcentratie in de damp van e vloeistof nr. 90 was een factor 8 hoger dan voor e-vloeistof nr. 6. De blootstellingsconcentraties zijn 22 mg/m<sup>3</sup> voor de zware damper en 10 mg/m<sup>3</sup> voor de gemiddelde en de matige damper.

##### - *Point of departure:*

Werkplekblootstelling gedurende een gemiddelde periode van 10,4 jaar (1-36 jaar; SD 7,3) aan formaldehyde resulteerde in lichte irritatie van de ogen en bovenste luchtwegen en schade aan het neusepitheel. Metingen in de ademhalingszone van de werkers resulteerden in formaldehydeconcentraties die varieerden van 0,05 tot 0,5 mg/m<sup>3</sup> (mediaan 0,3 ± 0,16 mg/m<sup>3</sup>) (Holmstrom et al. (1989), volgens ATSDR (2007)). De blootstellingsconcentratie van 0,3 mg/m<sup>3</sup> wordt gezien als een LOAEL. Systemische effecten zijn niet beschreven voor formaldehyde.

##### - *Risico op effecten op de luchtwegen*

Voor e-vloeistof nr. 6 is voor een zware damper de MOE voor irritatie van de bovenste luchtwegen 0,11. Voor een gemiddelde of matige damper is de MOE 0,24.

Voor e-vloeistof nr. 172 is voor een zware damper de MOE voor irritatie van de bovenste luchtwegen 2,3. Voor een gemiddelde of matige damper is de MOE 5.

Voor e-vloeistof nr. 90 is de dampconcentratie (en daarmee samenhangend ook de alveolaire concentraties) een factor 8 hoger dan de dampconcentratie van e-vloeistof nr. 6; de MOE-waarden zijn dan een factor 8 lager dan die voor e-vloeistof nr. 6.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling, het gebruik van een LOAEL in plaats van een NOAEL en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers. Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment versus dagelijks gebruik van de e-sigaret.

Op basis van de MOE voor de zware damper kan geconcludeerd worden dat een risico op schadelijke effecten op het luchtwegepitheel als gevolg van blootstelling aan formaldehyde aanwezig is voor e-vloeistof nr. 6, ook als rekening wordt gehouden met het feit dat voor de zware damper is uitgegaan van een continue blootstelling van vier uur aan de maximale alveolaire concentratie. Voor de gemiddelde en matige dampers van e-vloeistof nr. 6 is de alveolaire concentratie hoog, maar de tijdsduur van de blootstelling is relatief kort en intermitterend. Effecten in de luchtwegen kunnen in deze scenario's worden ervaren en de mogelijkheid van schade aan het luchtwegepitheel kan niet worden uitgesloten. Er is echter onvoldoende informatie beschikbaar om hierover een definitieve uitspraak te kunnen doen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het dampgedrag.

Voor e-vloeistof nr. 172 kan een risico op schadelijke effecten op het luchtwegepitheel voor de zware damper niet worden uitgesloten. Voor de gemiddelde en matige dampers van e-vloeistof nr. 172 is de tijdsduur van de blootstelling relatief kort (totaal respectievelijk 10 en 2,5 min) en intermitterend. Irritatie van de luchtwegen kan in deze scenario's worden ervaren, maar de kans op schade aan het luchtwegepitheel wordt klein geacht.

Voor e-vloeistof nr. 90 zijn de berekende concentraties zodanig hoog dat voor de zware damper een risico aanwezig is op schade van het luchtwegepitheel. Ook voor de matige en gemiddelde damper is er een risico op schade aan het luchtwegepitheel.

- *Evaluatie van carcinogene effecten:*

Formaldehyde is door het IARC geclassificeerd als een groep-1 kankerverwekkende stof ('carcinogenic to humans') (IARC, 2004). Dierstudies laten zien dat de belangrijkste effecten in dieren na langdurige blootstelling aan formaldehyde irritatie van de zintuigen en door cytotoxiciteit geïnduceerde hyper- en metaplasie van het neus- en ademhalingspitheel gevolgd door neustumoren zijn. Opgemerkt dient te worden dat de vorming van neustumoren gerelateerd is aan ernstige schade (Gezondheidsraad, 2003). Cross-sectionele morbiditeitsstudies laten zien dat symptomen van irritatie van de bovenste luchtwegen bij de mens al optreden na acute blootstelling aan niveaus die lager zijn dan 1,2 mg/m<sup>3</sup>. Met behulp van meta-analyses van een groot aantal epidemiologische studies is gekeken naar de mogelijke relatie tussen blootstelling aan formaldehyde en kanker. De Gezondheidsraad heeft geconcludeerd dat er op basis van deze meta-analyses geen aanwijzingen zijn die bij de mens de relatie tussen neus- en keelholtekanker en blootstelling aan (werkgerelateerde) formaldehyde onderbouwen (Gezondheidsraad, 2003).

Schade aan het luchtwegepitheel gaat vooraf aan de mogelijke vorming van tumoren. Mensen kunnen al bij relatief lage concentraties gevoelens van irritatie ervaren. In hoeverre er dan ook sprake is van daadwerkelijke schade aan het luchtwegepitheel is niet bekend. Het risico op tumoren voor de mens bij blootstelling aan formaldehyde kan niet gekwantificeerd worden.

De berekende alveolaire concentraties voor e-vloeistof nr. 172 zijn zodanig laag dat niet wordt verwacht dat deze blootstellingen aanleiding geven tot een verhoogd risico op tumorvorming. Ook voor de gemiddelde en matige damper wordt geen verhoogde tumorvorming verwacht voor e-vloeistof nr.6. Voor de zware damper kan voor deze e-vloeistof geen uitspraak worden gedaan.

De berekende alveolaire formaldehydeconcentraties voor e-vloeistof nr. 90 zijn zodanig hoog dat de blootstelling gepaard kan gaan met een verhoogd risico op tumorvorming, maar deze conclusie kan niet met zekerheid worden getrokken.

### Acroleïne

#### - *Blootstelling:*

De hoeveelheid acroleïne die in de damp van een e-sigaret gemeten is, bedraagt 0,006 mg/l voor e-vloeistof nr. 6. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 0,25 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt dan uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper 0,27 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 0,12 mg/m<sup>3</sup>.

De hoeveelheid acroleïne die in de damp van een e-sigaret gemeten is ligt onder de detectielimiet voor e-vloeistof nr. 172.

Acroleïne was in slechts een van de overige gemeten dampmonsters (nr. 90) gedetecteerd, de gemeten dampconcentratie voor deze e-vloeistof is een factor 8 hoger dan voor e-vloeistof nr. 6.

#### - *Point of departure:*

Een 13 weken durende studie waarbij ratten werden blootgesteld aan acroleïne (6 uur/dag, 5 dagen/week) in concentraties van 0, 0,9, 3,2 en 11 mg/m<sup>3</sup> resulteerde in effecten op de bovenste luchtwegen (structurele verandering in neusepitheel en laesies in de neus) met een LOAEL van 0,9 mg/m<sup>3</sup> (Feron *et al.* (1978), volgens USEPA (2003)). In deze studie werden geen systemische effecten waargenomen.

#### - *Risico op effecten op de luchtwegen:*

Voor e-vloeistof nr. 6 is de MOE voor irritatie van de bovenste luchtwegen voor een zware damper 3, en voor een gemiddelde of matige damper is de MOE 7.

Voor e-vloeistof nr. 90 is de MOE 0,4 voor een zware damper en 0,9 voor een gemiddelde of matige damper.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling, het gebruik van een LOAEL in plaats van een NOAEL als PoD, interspecies extrapolatie en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers. Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment en humane studie enerzijds en bij het dagelijks gebruik van de e-sigaret anderzijds.

Op basis van de MOE voor de zware damper kan geconcludeerd worden dat een risico op schadelijke effecten op het luchtwegepitheel als gevolg van blootstelling aan acroleïne aanwezig is voor e-vloeistoffen nr. 6 en nr. 90, ook als rekening wordt gehouden met het feit dat voor de zware damper is uitgegaan van een continue blootstelling van vier uur aan de maximale alveolaire concentratie.

Voor de gemiddelde en matige dampers van e-vloeistof nr. 6 is de alveolaire concentratie hoog, maar de tijdsduur van de blootstelling is relatief kort en intermitterend. Irritatie van de luchtwegen kan in deze scenario's worden ervaren en de mogelijkheid van schade aan het luchtwegepitheel kan niet worden uitgesloten. Er is echter onvoldoende informatie beschikbaar om

hierover een definitieve uitspraak te kunnen doen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het dampgedrag.

Voor e-vloeistof nr. 90 kan voor de zware damper dezelfde conclusie worden getrokken als voor e-vloeistof nr. 6, het risico op schade aan het luchtwegepitheel is hoger dan bij e-vloeistof nr. 6. Voor de gemiddelde en matige damper zijn de alveolaire concentraties zodanig hoog dat schade aan het luchtwegepitheel niet kan worden uitgesloten.

### Acetaldehyde

#### - *Blootstelling:*

De hoeveelheid acetaldehyde gemeten in de damp van een e-sigaret voor e vloeistof nr. 6 en nr. 172 ligt onder de detectielimiet. Acetaldehyde kon worden aangetoond in de damp van één van de 17 geanalyseerde e vloeistoffen, nr. 90; de dampconcentratie is 0,07 mg/l. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 2,8 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 3,1 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 1,4 mg/m<sup>3</sup>.

#### - *Point of departure:*

Een 4 weken studie waarbij ratten werden blootgesteld aan acetaldehyde (6 uur/dag, 5 dagen/week) in concentraties van 0, 273, 913 mg/m<sup>3</sup> resulteerde in effecten op de bovenste luchtwegen (schade aan het reukepitheel) met een NOAEL van 273 mg/m<sup>3</sup> (Appelman *et al.* (1986), volgens USEPA (1991)). Een 28 maanden durende studie waarbij ratten werden blootgesteld aan acetaldehyde (6 uur/dag, 5 dagen/week) in concentraties van 0, 1365, 2730, 5460 mg/m<sup>3</sup> resulteerde in effecten op de bovenste luchtwegen (schade aan het reukepitheel) met een LOAEL van 1365 mg/m<sup>3</sup> ((Woutersen *et al.* (1986), volgens USEPA (1991)). In beide studies werden geen systemische effecten waargenomen.

#### - *Risico op effecten op de luchtwegen:*

Voor e-vloeistof nr. 90 is de MOE voor irritatie van de bovenste luchtwegen voor een zware damper 89 (op basis van de 4 weken durende rattenstudie) of 445 (op basis van de 28 maanden durende rattenstudie). Voor een gemiddelde of matige damper is de MOE 196 (4 weken durende rattenstudie) of 979 (28 weken durende rattenstudie).

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling (alleen 4 weken durende studie), het gebruik van een LOAEL in plaats van een NOAEL als PoD (alleen 28 maanden durende studie), interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij e-sigaretgebruikers. Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment en humane studie enerzijds en bij het dagelijks gebruik van de e-sigaret anderzijds.

Op basis van de MOE voor e-vloeistof nr. 90 kan voor een zware, gemiddelde en matige damper geconcludeerd worden dat er geen risico is op schadelijke effecten op de luchtwegen als gevolg van blootstelling aan acetaldehyde.

## Diacetyl

### - *Blootstelling:*

De hoeveelheid diacetyl gemeten in de damp van een e-sigaret is beneden de detectielimiet voor e-vloeistof nr. 6 en nr. 172. Diacetyl is gemeten in de damp van twee e-vloeistoffen, nr. 114 en 181, in vergelijkbare concentraties. De hoogst gemeten dampconcentratie diacetyl is 0,23 mg/l (e-vloeistof nr. 114). De initiële alveolaire concentratie wordt dan 9,52 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt dan uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 10,5 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 4,76 mg/m<sup>3</sup> voor deze e-vloeistof.

De dagelijks geabsorbeerde dosis bedraagt 80 µg/kg lg voor een zware damper van e-vloeistof nr. 114, 9,6 µg /kg lg voor een gemiddelde damper en 2,4 µg /kg lg voor een matige damper.

### - *Point of departure:*

De beschikbare toxicologische (inhalatie)data voor diacetyl zijn erg beperkt. Een inhalatiestudie is beschikbaar waarbij ratten gedurende één dag blootgesteld zijn aan diacetyl in concentraties tot 1307 mg/m<sup>3</sup> (6 uur tijdgewogen gemiddelde (tgg)). De ratten werden blootgesteld 1) gedurende 6 uur aan een vaste concentratie, 2) gedurende vier 15 minuten durende periodes in een totale tijdsperiode van 6 uur of 3) via een eenmalige 15 minuten durende pulsblootstelling. In deze studie werd ernstige schade (necrose) van de luchtwegen (met name het neusepitheel) waargenomen; de NOAEL is 356 mg/m<sup>3</sup> voor een blootstelling van zes uur aan een vaste concentratie. Een eenmalige pulsblootstelling aan ongeveer 1800 mg/m<sup>3</sup> (6-uurs tgg: ongeveer 330 mg/m<sup>3</sup>) induceerde duidelijke effecten op de luchtwegen (Hubbs *et al.*, 2008).

Een 90 dagen durende orale studie is beschikbaar waarbij ratten gedurende 90 dagen via gavage blootgesteld zijn aan diacetyl in doseringen van 0, 10, 30, 90 en 540 mg/kg lg/dag. In deze studie werden een verlaagd lichaamsgewicht, verhoogde water-consumptie, anemie, verhoogd aantal leukocyten, toename van relatieve orgaangewichten van lever, nieren, bijnieren, hypofyse, en laesies in de maag (necrose en ontsteking) waargenomen; de NOAEL is 90 mg/kg lg/dag (Colley *et al.*, 1969).

### - *Risico op effecten op de luchtwegen:*

De MOE voor lokale effecten op de luchtwegen bedraagt 34 voor een zware damper en 75 voor een gemiddelde en matige damper van de e-vloeistof met de hoogste dampconcentratie diacetyl.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling in het dierexperiment (slechts eendaagse blootstelling), interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij de e-sigaretgebruikers. Daarnaast wordt bij de beoordeling van de MOE rekening gehouden met de verschillen in blootstellingspatroon tussen dierexperiment en humane studie enerzijds en bij het dagelijks gebruik van de e-sigaret anderzijds.

Voor een zware damper kan geconcludeerd worden dat voor e-vloeistof nr. 114 een risico op ernstige schade aan het luchtwegepitheel aanwezig is, ook als rekening wordt gehouden met het feit dat voor de zware damper is uitgegaan van een continue blootstelling aan de maximale alveolaire concentratie. Voor de gemiddelde en matige damper zijn de alveolaire concentraties hoog, maar de tijdsduur van de blootstelling is relatief kort en

intermitterend. De MOE ten opzichte van de eenmalige pulsblootstelling (ongeveer 1800 mg/m<sup>3</sup> gedurende 15 min) is ongeveer 380. Irritatie van de luchtwegen kan in deze scenario's ervaren worden en de mogelijkheid van schade aan het luchtwegepitheel kan niet worden uitgesloten. Er is echter onvoldoende informatie beschikbaar om hierover een uitspraak te kunnen doen. Dit zal mede afhankelijk zijn van het dampgedrag.

- *Risico op systemische effecten:*  
De MOE voor systemische effecten bedraagt 1125 voor een zware damper, 9375 voor een gemiddelde damper, 37.500 voor een matige damper van de e-vloeistof met hoogste dampconcentratie diacetyl.

Factoren die de minimale waarde voor een MOE bepalen, zijn less-than-lifetime blootstelling in het dierexperiment, route-naar-route extrapolatie, interspecies extrapolatie (rat naar mens) en interindividuele variabiliteit in gevoeligheid bij de e-sigaretgebruikers.

Op basis van de MOE-waarden kan geconcludeerd worden dat voor een zware, gemiddelde en matige damper van e-vloeistof nr. 114 er geen risico aanwezig is op systemische effecten.

#### **Samenvatting risicobeoordeling aldehydes**

De blootstelling tijdens dampen aan de aldehydes formaldehyde, acetaldehyde en acroleïne kan niet worden gerelateerd aan het gebruik van specifieke e-vloeistoffen. Deze aldehydes zijn niet of in minimale concentraties aanwezig in e-vloeistoffen, maar de dampconcentraties zijn voornamelijk een gevolg van het ontstaan van aldehydes tijdens het verhittingsproces. Met name formaldehyde kon regelmatig in de damp worden gedetecteerd. Acetaldehyde en acroleïne werden in de damp van één en dezelfde van de 17 geanalyseerde e-vloeistoffen aangetroffen; deze damp bevatte ook verreweg de hoogste concentratie formaldehyde. Daarnaast werd acroleïne ook in de damp van een tweede e-vloeistof (nr. 6) aangetroffen, maar in een tienmaal lagere concentratie. Indien formaldehyde werd gedetecteerd, was de concentratie in damp voldoende hoog om effecten op de luchtwegen tot gevolg te kunnen hebben. De dampconcentraties van acroleïne waren eveneens voldoende hoog om effecten op de luchtwegen tot gevolg te hebben.

Indien acetaldehyde en acroleïne samen met formaldehyde in de damp voorkomen in zodanige concentraties dat zij schade aan de luchtwegen kunnen veroorzaken, kan dit het risico op tumoren door formaldehyde vergroten.

Diacetyl werd aangetroffen in de damp van twee e-vloeistoffen; diacetyl is wel afkomstig uit de e-vloeistof. De concentraties in damp waren voor deze twee e-vloeistoffen voldoende hoog om effecten op de luchtwegen te kunnen induceren bij de zware damper. Voor de gemiddelde en matige damper kunnen deze effecten niet worden uitgesloten. Voor systemische effecten was geen risico aanwezig.

#### 10.3.1.4 Risicobeoordeling tabakspecifieke nitrosamines (TSNA's)

- *Blootstelling:*  
Er zijn vier tabakspecifieke nitrosamines geanalyseerd: (N'-nitrosonornicotine, NNN; 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNK; N'-nitrosoanabasine, NAB; N'-nitrosoanatabine, NAT). In de damp van e-vloeistof nr. 6 is 0,23 ng/l NNK en 0,010 ng/l NAT gemeten. De dampconcentraties van NNN en NAB waren beneden de detectielimiet. De

initiële alveolaire concentratie wordt dan 9,5 ng/m<sup>3</sup> NNK en 0,40 ng/m<sup>3</sup> NAT. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 10,5 ng/m<sup>3</sup> NNK en 0,44 ng/m<sup>3</sup> NAT gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 4,76 ng/m<sup>3</sup> NNK en 0,20 ng/m<sup>3</sup> NAT.

De dampconcentratie van zowel NNN, NNK, NAB als NAT was beneden de detectielimiet voor e-vloeistof nr. 172.

De tabakspecifieke dampconcentraties nitrosamine (en daarmee samenhangend ook de alveolaire concentraties) van enkele van de overige gemeten e-vloeistoffen zijn hoger dan voor e-vloeistof nr. 6. De hoogste dampconcentraties voor drie van de vier nitrosamines werden gemeten in e-vloeistof nr. 157. De gemeten concentraties waren 3,81 ng/l NNN, 1,74 ng/l NNK en 1,21 ng/l NAT; NAB werd niet aangetroffen. Het totaalgehalte aan nitrosamines in de damp was bij deze e-vloeistof verreweg het hoogst. De initiële alveolaire concentratie voor de drie gemeten nitrosamines wordt 159 ng/m<sup>3</sup> NNN, 73 ng/m<sup>3</sup> NNK, 50 ng/m<sup>3</sup> NAT voor e-vloeistof nr. 157. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 175 ng/m<sup>3</sup> NNN, 80 ng/m<sup>3</sup> NNK en 55 ng/m<sup>3</sup> NAT gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 79 ng/m<sup>3</sup> NNN, 36 ng/m<sup>3</sup> NNK en 25 ng/m<sup>3</sup> NAT.

- *Point of departure:*

De tabakspecifieke nitrosamines NNK, NNN en NAB induceren tumoren in proefdieren; meestal gaat het om longtumoren onafhankelijk van de blootstellingsroute (Hoffmann *et al.*, 1994). NNK en NNN worden beschouwd als genotoxische carcinogenen en zijn door IARC geclassificeerd als groep-1 ('carcinogenic to humans') kankerverwekkende stoffen. NAB en NAT zijn geclassificeerd als groep-3 ('Not classifiable as to its carcinogenicity to humans') kankerverwekkende stoffen (IARC, 2007). In-vitro genotoxiciteitsstudies laten zien dat NNK een vergelijkbare mutagene potentie heeft als N-nitrosodimethylamine (NDMA) en een sterker mutagene potentie heeft dan NNN. Van de vier genoemde tabakspecifieke nitrosamines heeft NNK de hoogste carcinogene potentie, gevolgd door NNN. NAB wordt beschouwd als een carcinogeen met een gematigde potentie, terwijl er weinig tot geen aanwijzingen zijn dat NAT kankerverwekkend is (Hoffmann *et al.*, 1994).

De beschikbare adequate toxicologische (inhalatie)data voor de genoemde vier tabakspecifieke nitrosamines zijn zeer beperkt. Daarom is uiteindelijk gekozen om inhalatiedata van de nitrosamine N-nitrosodimethylamine (NDMA) te gebruiken voor de risicobeoordeling van de tabakspecifieke nitrosamines.

Een inhalatiestudie met ratten ( $n = 36$ /groep) die blootgesteld zijn aan NDMA is geselecteerd om het PoD af te leiden. Blootstelling aan 0, 120, 600 en 3000 µg/m<sup>3</sup> NDMA (4-5 uur/dag, 4 dagen/week) gedurende 207 dagen resulteerde in tumoren in met name de neus. Aangenomen wordt dat de 207 dagen betrekking hebben op het aantal blootstellingsdagen waarmee de totale studieduur op één jaar uitkomt. De tumorincidenties voor de neustumoren waren respectievelijk 0/36, 13/36, 31/36, 19/36 (Klein *et al.* (1991), zoals beschreven in Gezondheidsraad (1999)). Op de resultaten van deze studie is een BMD-analyse uitgevoerd en is een BMDL10 afgeleid. Een beschrijving van de BMD-analyse en een overzicht van de resultaten is te vinden in 11.4. De analyse resulteerde in een BMDL10 van 3 µg/m<sup>3</sup>.



- *Risico carcinogene effecten:*

De nitrosamines worden beschouwd als carcinogene stoffen waarvoor geen drempelwaarde kan worden afgeleid. Voor de tabakspecifieke nitrosamines is de long het primaire orgaan waar tumoren ontstaan, onafhankelijk van de route van blootstelling (Hoffmann *et al.*, 1994). Het is niet bekend of deze tumoren bij inhalatoire blootstelling gerelateerd zijn aan de blootstellingsconcentratie of aan de totale geïnhaleerde dosis. Voor de risicobeoordeling wordt gebruikgemaakt van een studie met NDMA waarbij neustumoren worden waargenomen. Aangenomen wordt dat deze tumoren gerelateerd zijn aan de blootstellingsconcentratie. Voor het berekenen van de MOE zijn de concentraties van de verschillende tabakspecifieke nitrosamines opgeteld (op molbasis) en omgerekend naar een equivalente concentratie NDMA ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) om een vergelijking te kunnen maken met de PoD. Hierbij wordt primair aangenomen dat de vier tabakspecifieke nitrosamines dezelfde carcinogene potentie hebben als NDMA.

Voor e-vloeistof nr. 6 is voor een zware damper de MOE voor tumorvorming 766. Voor een gemiddelde en matige damper is de MOE voor tumorvorming 1685.

Voor e-vloeistof nr. 157 is de MOE voor tumorvorming voor een zware damper 24. Voor een gemiddelde en matige damper is de MOE voor tumorvorming 54.

Voor carcinogene eindpunten kan bij een MOE van minimaal 10.000 ten opzichte van een BMDL10 de conclusie getrokken worden dat de stof 'of low concern' is, dat wil zeggen dat het tumorrisico zeer laag is (zie 11.2). Voor e-vloeistof nr. 6 bestaat de blootstelling bijna volledig uit blootstelling aan NNK, waarvoor niet kan worden uitgesloten dat de carcinogene potentie (bijna) gelijk kan zijn aan die van NDMA. Het blootstellingspatroon aan NNK bestaat voor de zware damper uit intermitterende, kortdurende piekblootstellingen gedurende een totale periode van vier uur, zeven dagen per week. Omdat tijdens deze periode ook momenten zijn tijdens welke de alveolaire concentratie gelijk is aan nul, is de blootstelling van vier uur per dag een conservatieve schatting. Daar staat tegenover dat de blootstelling in het dierexperiment slechts vier dagen per week plaatsvond gedurende één jaar. De consequenties van dit verschil in blootstellingspatroon op de te verwachten tumorincidentie kan niet worden ingeschat omdat de gegevens daarvoor ontbreken. Daarom wordt er vooralsnog van uitgegaan dat blootstelling van een zware damper aan tabakspecifieke nitrosamines, zoals gemeten in de damp van e-vloeistof nr. 6, kan leiden tot een verhoogde incidentie van tumoren in de luchtwegen. Vanwege de zeer korte blootstelduren voor de matige en gemiddelde damper wordt geconcludeerd dat voor deze groepen het additioneel risico op tumoren in de luchtwegen verwaarloosbaar is.

De MOE voor e-vloeistof nr. 157 is voor de drie groepen dampers veel kleiner dan voor e-vloeistof nr. 6. Op molbasis bestaat de nitrosaminecomponent in de damp voor e-vloeistof nr. 157 voor 59% uit NNN, voor 23% uit NNK en voor 18% uit NAT. De carcinogene potentie van NNK wordt als groter beschouwd dan van NNN, maar dit verschil kan niet worden gekwantificeerd. Van NAT is niet aangetoond dat deze nitrosamine kankerverwekkend is. Maar vanwege het beperkte aandeel van NAT aan de blootstelling zal een risicobeoordeling op basis van alleen NNN en NNK niet tot andere conclusies leiden. Aangenomen wordt dat de carcinogene potentie van zowel NNN als NNK niet significant veel minder is dan die voor NDMA.

Daarom wordt geconcludeerd dat voor de zware damper blootstelling aan tabakspecifieke nitrosamines, zoals gemeten in de damp van e-vloeistof nr. 157, kan leiden tot een verhoogde incidentie van tumoren in de luchtwegen. De MOE voor de gemiddelde en de matige damper is zeer laag. Hoewel onvoldoende informatie beschikbaar is om risico's op tumoren van de luchtwegen voor deze groepen gebruikers goed te kunnen schatten wordt er, vanwege de lage MOE, voornamelijk van uit gegaan dat ook voor deze beide groepen een verhoogd risico op tumoren in de luchtwegen niet valt uit te sluiten.

### **Samenvatting risicobeoordeling nitrosamines**

De concentratie van tabakspecifieke nitrosamines in de damp van e-vloeistoffen varieert sterk van niet-detecteerbaar tot concentraties die een verhoogd risico van tumoren in de luchtwegen geven. NNK, die wordt beschouwd als meest potente carcinogene stof van de vier nitrosamines, wordt het meest frequent aangetroffen (9 van de 13 geanalyseerde e-vloeistoffen). NNN werd in de damp van één e-vloeistof (nr. 157) aangetroffen, NAB in damp van drie e-vloeistoffen en NAT in damp van zes e-vloeistoffen. Nitrosamines werden niet aangetroffen in de damp van e-vloeistof nr. 172, terwijl NNK en NAT wel in de damp van e-vloeistof nr. 6 werden aangetroffen. Voor e-vloeistof nr. 6 werd geconcludeerd dat voor een zware damper een verhoogd risico op tumorvorming in de luchtwegen aanwezig is, voor een matige en gemiddelde damper kan dit risico als verwaarloosbaar worden beschouwd. De damp van e-vloeistof nr. 157 bevatte verreweg de hoogste concentraties aan NNN, NNK en NAT; NAB werd niet gedetecteerd. Gebruik van deze e-vloeistof gaat dan ook gepaard met het hoogste risico voor tumorvorming in de luchtwegen. Op basis van de gemeten gehalten aan tabakspecifieke nitrosamines in de damp van de overige e-vloeistoffen kan worden geconcludeerd dat gebruik van de overige geanalyseerde e-vloeistoffen gepaard gaat met een lager of vergelijkbaar risico op tumorvorming als gebruik van e-vloeistof nr. 6.

#### 10.3.1.5 Risicobeoordeling vluchtige organische stoffen

##### **Benzeen**

- *Blootstelling:*  
Benzeen werd gemeten in de damp van één e-vloeistof (nr. 144) in een concentratie van 2,6 µg/l. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 0,11 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 0,12 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 0,055 mg/m<sup>3</sup>. De pulmonaire absorptie voor benzeen is ongeveer 50%. Hiermee rekening houdend bedraagt de dagelijks geabsorbeerde dosis 0,46 µg/kg lg voor een zware damper, 0,055 µg/kg lg voor een gemiddelde damper en 0,014 µg/kg lg voor een matige damper.
- *Risicobeoordeling niet-carcinogene effecten:*  
De belangrijkste niet-carcinogene effecten voor benzeen zijn effecten op bloedcellen en immuunparameters. In het EU-Risk Assessment Report wordt, op basis van diverse epidemiologische studies bij werkers, voor deze effecten een NOAEL voor de mens afgeleid van 3,2 mg/m<sup>3</sup> (EU, 2008). De berekende maximale alveolaire concentraties zijn ruim lager dan deze waarde. Voor een zware, gemiddelde en matige damper kan geconcludeerd worden dat er geen risico is op niet-carcinogene effecten als gevolg van blootstelling aan de gemeten benzeenconcentratie.

- *Risicobeoordeling carcinogene effecten:*

Benzeen wordt beschouwd als een humaan carcinogeen (leukemie) waarvoor geen veilige drempelwaarde kan worden afgeleid\*. Health Canada heeft op basis van epidemiologische gegevens bij werkers een TC<sub>05</sub> van 15 mg/m<sup>3</sup> afgeleid voor de algemene bevolking voor continue blootstelling aan benzeen (CEPA, 1993). Een TC<sub>05</sub> is de luchtconcentratie die geassocieerd met een 5% toename in incidentie van tumoren of mortaliteit bij levenslange blootstelling. De dagelijks geabsorbeerde dosis bij deze concentratie is (uitgaande van 50% pulmonaire absorptie, een ademvolume van 20 m<sup>3</sup> per dag en 70 kg lichaamsgewicht):  
 $0,5 \times 15 \times 20/70 = 2 \text{ mg/kg lg.}$  Ten opzicht van deze dosis is de MOE voor de zware, gemiddelde en de matige damper respectievelijk 4348, 36.364 en 142.857.

Voor carcinogene eindpunten kan bij een MOE van minimaal 10.000 ten opzichte van een BMDL10 de conclusie getrokken worden dat de stof 'of low concern' is, dat wil zeggen dat het tumorrisico zeer laag is (zie 11.2). Omdat de TC<sub>05</sub> afgeleid is van humane data, kan met een kleinere MOE dan 10.000 worden volstaan. Daartegenover staat dat de TC<sub>05</sub> gebaseerd is op een lagere tumorincidentie dan de BMDL10 (5 versus 10%) maar een meer onzekere waarde is. Rekening houdend met deze onzekerheden wordt geconcludeerd dat het risico op leukemie voor de zware damper als gevolg van blootstelling aan benzeen 'of low concern' is.

Een alternatieve benadering om het risico op leukemie te schatten is aan de hand van de EU-norm van 5 µg/m<sup>3</sup> (jaargemiddelde concentratie in de buitenlucht) (EU,2010). Deze norm is verbonden met een additioneel kankerrisico van ongeveer één op de miljoen (verwaarloosbaar risico). De dagelijks geabsorbeerde dosis bij deze concentratie is (uitgaande van 50% pulmonaire absorptie, een ademvolume van 20 m<sup>3</sup> per dag en 70 kg lichaamsgewicht)  $0,5 \times 5 \times 20/70 = 0,7 \text{ µg/kg lg.}$  De dagelijks geabsorbeerde doses voor de zware damper is minder dan bij blootstelling aan de EU-norm. Deze vergelijking geeft aan dat het additionele risico op leukemie als gevolg van blootstelling door dampen aan de benzeenconcentratie die gemeten is voor e-vloeistof nr. 144 verwaarloosbaar klein is.

## **Tolueen**

- *Blootstelling:*

Tolueen werd gemeten in de damp van één e-vloeistof (nr. 20) in een concentratie van 0,13 µg/l. De initiële alveolaire concentratie wordt dan 0,005 mg/m<sup>3</sup>. Voor de risicobeoordeling wordt uitgegaan van een blootstelling voor een zware damper van 0,006 mg/m<sup>3</sup> gedurende vier uur. Voor een gemiddelde en matige damper wordt de blootstellingsconcentratie 0,003 mg/m<sup>3</sup>.

- *Risicobeoordeling:*

Voor tolueen is een Air Quality Standard afgeleid van 0,26 mg/m<sup>3</sup> (WHO, 2000). De berekende maximale alveolaire concentraties zijn ruim lager dan deze norm. Voor een zware, gemiddelde en matige damper kan geconcludeerd worden dat er geen risico is op schadelijke effecten als gevolg van blootstelling aan tolueen in de gemeten concentratie.

\* In 2014 heeft de Gezondheidsraad geconcludeerd dat benzeen een carcinogene stof is waarvoor wel een drempelwaarde kan worden afgeleid. In dat geval kan worden gesteld dat er geen risico op carcinogene effecten is bij de berekende dagelijks geabsorbeerde dosis voor e-vloeistof nr. 144.

**Samenvatting risicobeoordeling vluchtige organische stoffen**

Benzeen en toluen werden gedetecteerd in de damp van één e-vloeistof (wel voor twee verschillende e-vloeistofnummers). De concentraties waren zodanig laag dat geen gezondheidsrisico's te verwachten zijn.

## 10.3.1.6 Discussie en conclusies

Voor twee e-vloeistoffen (nr. 6 en nr. 172) is de damp in alle analyses meegenomen, zodat voor deze twee e-vloeistoffen een totaalbeeld van de risico's van het gebruik van deze e-vloeistoffen kan worden opgesteld.

**E-vloeistof nr. 6**

Dampen van e-vloeistof nr. 6 leidt tot blootstelling aan polyolen (propyleenglycol, glycerol, di-ethyleenglycol en tri-ethyleenglycol), nicotine en tabakspecifieke nitrosamines (NNK, NAT). Daarnaast werden ook aldehydes (formaldehyde en acroleïne) in de damp aangetroffen, maar deze verbindingen ontstaan bij de verhitting van de e-vloeistof. De concentraties van deze aldehydes in de damp zijn waarschijnlijk afhankelijk van andere factoren dan het gebruik van een specifieke e-vloeistof en worden daarom niet beschouwd als specifiek voor e-vloeistof nr. 6. Door blootstelling aan de polyolen is een hoog risico aanwezig op schade aan de luchtwegen voor de zware damper; voor de matige en gemiddelde damper kan dit risico niet worden uitgesloten. Voor de zware damper kunnen systemische effecten (een verlaging van het aantal lymfocyten) als gevolg van blootstelling aan propyleenglycol niet worden uitgesloten. De blootstelling aan nicotine kan voor een zware damper effecten op de luchtwegen induceren, maar ook aanleiding geven tot systemische effecten (cardiovasculaire effecten, vruchtbaarheid, foetus). Deze risico's zijn vanwege onvoldoende geschikte gegevens niet goed te beoordelen. Voor de matige en gemiddelde damper kan dan ook geen definitieve conclusie worden getrokken. Ook vindt blootstelling aan de tabakspecifieke nitrosamines NNK en NAT plaats. Voor een zware damper leidt dit tot een verhoogd risico op tumorvorming in de luchtwegen; voor een matige en gemiddelde damper kan dit risico als verwaarloosbaar worden beschouwd.

**E-vloeistof nr. 172**

Dampen van e-vloeistof nr. 172 leidt tot blootstelling aan polyolen (propyleenglycol, glycerol) en nicotine. Daarnaast werd formaldehyde in de damp aangetroffen maar deze concentratie wordt niet als specifiek voor e-vloeistof nr. 172 beschouwd. De concentratie propyleenglycol in de damp was ongeveer een factor 4 tot 5 hoger dan bij e-vloeistof nr. 6, terwijl de dampconcentratie voor glycerol een factor 4 tot 5 lager was. Bij dagelijks gebruik is voor een zware damper een hoog risico aanwezig op schade aan het luchtwegepitheel; voor de matige en gemiddelde damper kan dit risico niet worden uitgesloten. De blootstelling aan propyleenglycol is zodanig hoog dat een risico op systemische effecten (een verlaging van het aantal lymfocyten) aanwezig is voor een zware damper. Ook voor de gemiddelde damper is dit risico niet uit te sluiten. De nicotineconcentratie in de damp van e-vloeistof nr. 172 is een factor 2 tot 3 lager dan in de damp van e-vloeistof nr. 6. Ook voor e-vloeistof nr. 172 wordt geconcludeerd dat voor een zware damper effecten op de luchtwegen kunnen optreden, maar ook systemische effecten (cardiovasculaire effecten, vruchtbaarheid, foetus). Deze risico's zijn vanwege onvoldoende geschikte gegevens niet goed te beoordelen. Evenals voor gebruik van e-vloeistof nr. 6 kan voor e-vloeistof nr. 172 geen definitieve conclusie worden getrokken voor de matige en gemiddelde damper.

### Overall analyse

Zowel voor e-vloeistof nr. 6 als voor e-vloeistof nr. 172 leidt blootstelling aan de gemeten dampconcentraties voor polyolen tot risico's op effecten op de luchtwegen. De dampconcentraties propyleenglycol en glycerol voor de overige geanalyseerde e-vloeistoffen zijn hoger dan voor e-vloeistof nr. 6 en nr. 172; alleen voor e-vloeistof nr. 90 lag de propyleenglycolconcentratie in damp onder de detectielimiet. De propyleenglycolconcentraties waren tot een factor 5 hoger dan voor e-vloeistof nr. 172 en de glycerolconcentraties tot een factor 5 hoger dan voor e-vloeistof nr. 6. Het risico op schade aan het luchtwegepitheel kan bij gebruik van deze e-vloeistoffen groter zijn dan bij gebruik van e-vloeistoffen nr. 6 of nr. 172. Het is aannemelijk dat de verschillende polyolen schade aan het luchtwegepitheel veroorzaken via eenzelfde mechanisme. Bij een gecombineerde blootstelling aan meerdere polyolen, zoals in damp van een e-vloeistof, moet hiermee rekening worden gehouden. Iedere glycol draagt dan bij aan het risico op schade aan het luchtwegepitheel, waardoor het totale risico van blootstelling aan een damp van een e-vloeistof, aanmerkelijk groter zal zijn dan geconcludeerd op basis van de individuele componenten. Propyleenglycol kan ook aanleiding geven tot een verlaging van het aantal lymfocyten.

Ethyleenglycol werd aangetroffen in één van de 17 gemeten e-vloeistoffen (e-vloeistof nr. 152). Gebruik van deze e-vloeistof gaat mogelijk gepaard met een risico op systemische effecten (nierschade) voor de zware damper. Voor de gemiddelde damper van deze e-vloeistof is een risico niet uit te sluiten, terwijl voor een matige damper een risico niet aanwezig is.

De nicotineconcentratie in damp was voor de meeste overige e-vloeistoffen lager dan of vergelijkbaar met de dampconcentratie voor e-vloeistof nr. 6. Voor twee e-vloeistoffen werden tot een factor 1,4 hogere nicotineconcentraties gevonden. Diacetyl werd aangetroffen in de damp van twee e-vloeistoffen. De concentraties in damp waren voor deze twee e-vloeistoffen voldoende hoog om schade aan de luchtwegen te kunnen induceren bij de zware damper. Voor de gemiddelde en matige damper kunnen deze effecten niet worden uitgesloten. Voor systemische effecten was geen risico aanwezig. De blootstelling tijdens dampen aan de aldehydes formaldehyde, acetaldehyde en acroleïne kan niet worden gerelateerd aan het gebruik van specifieke e-vloeistoffen. Deze aldehydes zijn niet of in minimale concentraties aanwezig in e-vloeistoffen, maar de dampconcentraties zijn voornamelijk een gevolg van het ontstaan van aldehydes tijdens het verhittingsproces. Formaldehyde werd regelmatig gedetecteerd, acroleïne en acetaldehyde incidenteel. Formaldehyde en acroleïne waren in zodanige concentraties aanwezig dat er schade aan de luchtwegen mogelijk is. Schade aan het luchtwegepitheel gaat vooraf aan de mogelijke vorming van tumoren als gevolg van blootstelling aan formaldehyde. In enkele gevallen zijn de formaldehyde concentraties zodanig hoog dat er een verhoogd risico op tumorvorming in de luchtwegen aanwezig is. Indien acetaldehyde, acroleïne en diacetyl samen met formaldehyde in de damp voorkomen in zodanige concentraties dat zij schade aan de luchtwegen kunnen veroorzaken, kan dit het risico op tumoren door formaldehyde vergroten.

Wat betreft de tabakspecifieke nitrosamines, gaat alleen gebruik van e-vloeistof nr. 157 gepaard met een beduidend hoger risico op tumorvorming in de luchtwegen dan gebruik van e-vloeistof nr. 6. Voor de overige elf geanalyseerde e-vloeistoffen kan worden geconcludeerd dat gebruik gepaard gaat met een lager of vergelijkbaar risico op tumorvorming als gebruik van e-vloeistof nr. 6. Opgemerkt wordt dat bij de risicobeoordeling is uitgegaan van een dagelijkse blootstelling aan een vaste samenstelling van dampcomponenten. Indien de samenstelling van de vloeistof van een e-vloeistof sterk varieert, zal uiteraard ook de samenstelling van de damp variëren.

### 10.3.2 *Vergelijking met de tabakssigaret*

De mogelijke gezondheidsrisico's voor de gebruiker van de e-sigaret zijn vergeleken met de gezondheidsrisico's voor een gebruiker van de tabakssigaret. Dit is op twee manieren geëvalueerd.

De eerste manier is een vergelijking van concentraties in damp van e-sigaretten met die in tabaksrook voor componenten die in de damp van e-sigaretten zijn aangetroffen. De tweede manier is op basis van een literatuurvergelijking van beschreven effecten voor het gebruik van tabakssigaretten en voor de individuele componenten in damp van e-sigaretten.

#### 10.3.2.1 Vergelijking op basis van blootstellingsscenario's

Voor de stoffen die zowel in de damp van de e-sigaret als in de rook van de tabakssigaret voorkomen, zijn damp- en rookconcentraties met elkaar vergeleken (uitgaande van de hoogst gemeten en/of gerapporteerde damp- en rookconcentraties). Deze vergelijking is gemaakt op basis van de initiële concentratie van een component in de alveolaire lucht ( $C_{alv,initial}$ ) voor een damper/roker volgens de methodiek zoals beschreven in dit hoofdstuk en zoals eerder gerapporteerd voor de roker (Bos *et al.*, 2012). Hierbij wordt aangenomen dat damp- en rookgedrag vergelijkbaar zijn, onder andere wat betreft aantal trekjes per dag en blootstellingsduur. De vergelijking is uitgevoerd voor enkele polyolen (glycerol en propyleenglycol), tabakspecifieke nitrosamines, aldehydes, vluchtige organische stoffen en enkele metalen (zie hieronder). Voor de overige stoffen waren onvoldoende adequate data beschikbaar om een vergelijking tussen de concentraties in de damp van de e-sigaret en die in de rook van de tabakssigaret te kunnen maken. Informatie over de stofspecifieke concentraties in de tabakssigaretrook is ontleend aan de wetenschappelijke literatuur en zoals voor enkele van deze stoffen eerder gebruikt bij de risicobeoordeling van tabaksadditieven (Counts *et al.*, 2005; Bos *et al.*, 2012) (Nitsch *et al.*, 1991; Wu *et al.*, 1997; Hoffmann en Hoffmann, 1998; Csalari en Szantai, 2002; Rustemeier *et al.*, 2002; Arista Laboratories Europe, 2003; Pappas *et al.*, 2006).

Uit deze vergelijking blijkt dat de dampconcentraties van glycerol tot een factor 17 hoger en van propyleenglycol tot een factor 25 hoger zijn dan de concentraties van deze stoffen in de rook van de tabakssigaret. Voor de tabakspecifieke nitrosamines is de dampconcentratie voor de e-sigaret tot een factor 400 lager dan de concentratie in de rook van de tabakssigaret. De dampconcentratie voor formaldehyde in een e-sigaret is tot een factor 3 hoger dan de concentratie in de rook van de tabakssigaret, terwijl voor acetaldehyde en acroleïne de concentratie in de rook van de tabakssigaret respectievelijk een factor 35 en 4 hoger is dan de dampconcentratie bij de e-sigaret. Voor de vluchtige organische stoffen benzeen en toluen is de dampconcentratie van de e-sigaret respectievelijk een factor 40 en factor 1500 lager dan de concentratie in de rook van de tabakssigaret. Voor de metalen cadmium en lood is de blootstelling via de e-sigaret tot respectievelijk een factor 155 en 3,5 lager dan de blootstelling via gebruik van de tabakssigaret.

Deze vergelijking laat zien dat over het algemeen de stofspecifieke dampconcentraties van de aldehydes acroleïne en acetaldehyde, tabakspecifieke nitrosamines, vluchtige organische stoffen en enkele metalen de e-sigaret (veel) lager zijn dan de concentraties in de rook van de tabakssigaret. Dit geldt niet voor de polyolen en formaldehyde waarbij de dampconcentraties hoger zijn dan de concentraties in tabaksrook.

## Metalen

Voor de metalen cadmium, lood, nikkel, chroom en arseen waren rookconcentraties van de tabakssigaret beschikbaar. Uit een vergelijking van de initiële alveolaire concentraties van de metalen bij dampen (van e-sigaret) en roken (van tabakssigaret) blijkt dat voor cadmium, lood en nikkel de concentraties bij dampen tot respectievelijk een factor 155, 12 en 7 lager zijn bij roken. Voor arseen lagen de gemeten dampconcentraties beneden de detectielimiet. Geconcludeerd kan worden dat de arseenconcentraties bij roken dan minimaal een factor 190 hoger zijn dan bij dampen. De risico's voor de e-sigaretgebruiker als gevolg van blootstelling aan de metalen cadmium, lood, nikkel en arseen zijn dan ook lager dan de risico's voor de tabakssigaretgebruiker. De chroomconcentratie bij dampen is tot een factor 1,7 hoger dan bij roken, op basis hiervan kan worden gesteld dat de risico's als gevolg van blootstelling aan chroom voor een e-sigaretgebruiker en een roker van een tabakssigaret redelijk vergelijkbaar zijn.

### 10.3.2.2 Vergelijking op basis van de huidige, bewezen gezondheidsrisico's van de tabakssigaret

In een tweede stap zijn de gezondheidsrisico's van de tabakssigaret in kaart gebracht op een wijze die vergelijking met de gezondheidsrisico's van de e-sigaret mogelijk maakt. Hiervoor is een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de huidige, bewezen gezondheidsrisico's van het gebruik van de tabakssigaret. De volgende informatie is hiervoor gebruikt:

- informatie over het optreden van bepaalde gezondheidseffecten (kanker, cardiovasculaire effecten, effecten op het luchtwegepitheel) in relatie tot rookgewoonten;
- stofspecifieke informatie voor individuele componenten van tabaksrook, die ook voor kunnen komen in damp van een e-sigaret, en de mogelijke relatie met het optreden van bepaalde gezondheidseffecten.

## Algemeen

De beschikbare kennis over de relatie tussen het roken van tabak en kanker bij de mens is primair gebaseerd op data uit epidemiologische studies. De kankersoorten waarvoor wordt aangenomen dat er voldoende bewijs is voor een causaal verband met het roken van tabak zijn zeer divers en omvatten kanker in de longen, mond- en neusholte, (naso-, oro-, hypo-) farynx, larynx, slokdarm, maag, alveesklier, colorectum, lever, nieren, urineleider en -blaas, baarmoederhals en ovarium, en myeloïde leukemie (IARC, 2012). Tevens is een positieve associatie aangetoond voor borstkanker bij vrouwen en roken van tabak. Voor endometriumkanker (post-menopauze) en schildklierkanker is er bewijs dat deze vormen van kanker niet gerelateerd zijn aan roken (IARC, 2012). Van roken is het ook bekend dat het naast kanker ook het risico op andere aandoeningen verhoogt, zoals hart- en vaatziekten (RIVM, 2014b). Daarnaast beïnvloedt roken de vruchtbaarheid van man en vrouw en is roken tijdens de zwangerschap een van de grootste te voorkomen oorzaken van onder andere een laag geboortegewicht, te vroege bevalling, neonatale morbiditeit en mortaliteit (Kramer, 1987; Cliver *et al.*, 1995; WHO, 2013). Tabel 5.3 presenteert een overzicht van de relatieve risico's voor een groot scala aan ziekten die vaker voorkomen bij rokers van tabakssigaretten dan bij niet-rokers (RIVM, 2014b).

Tabel 5.3: overzicht van ziekten waarvoor roken van tabakssigaretten een risicofactor is (RIVM, 2014b)

Ziekten waarvoor roken een risicofactor is	Mannen		Vrouwen	
	relatief risico (RR)	opmerking	relatief risico (RR)	opmerking
Longkanker	11,9 - 29,3	Hoogste RR bij 60-64- jarigen	7,9 - 16,3	Hoogst RR bij 45-49-jarigen
COPD	3,1 - 13,7	Hoogste RR bij 70-74- jarigen	2,3 - 9,1	Hoogste RR bij 65-69- jarigen
Slokdarmkanker	2,6 - 8,5	RR daalt met leeftijd	2,6 - 8,5	RR daalt met de leeftijd
Larynxkanker	11,6		11,6	
Mondholte- en keelkanker	3,9 - 7,4	Hoogste RR bij 55-59- jarigen	3,9 - 7,4	Hoogste RR bij 55-59- jarigen
Coronaire hartziekten	1,3 - 4,5	RR daalt met de leeftijd	1,1 - 4,6	RR daalt met de leeftijd
Hartfalen	1,3 - 1,7	RR daalt met de leeftijd	1,3 - 1,7	RR daalt met de leeftijd
Beroerte	1,1 - 3,5	RR daalt met de leeftijd	1,0 - 3,7	RR daalt met de leeftijd
Blaaskanker	1,7 - 2,7	Hoogste RR bij 55-59- jarigen	1,7 - 2,7	Hoogste RR bij 55-59- jarigen
Maagkanker	1,0 - 1,5	Hoogste RR bij 55-59- jarigen	1,0 - 1,5	Hoogste RR bij 55-59- jarigen
Nierkanker	1,5 - 1,6	Hoogste RR bij 55-59- jarigen	1,5 - 1,6	Hoogste RR bij 55-59- jarigen
Alvleesklierkanker	1,2 - 2,5	RR daalt met de leeftijd	1,2 - 2,5	RR daalt met de leeftijd
Diabetes mellitus type 2	1,15		1,15	

Roken draagt niet alleen bij aan het ontstaan van bepaalde ziekten, maar draagt ook bij aan sterfte als gevolg van deze ziekten. In 2012 overleden in Nederland in totaal ongeveer 19.000 mensen ten gevolge van een aan roken gerelateerde aandoening, zoals longkanker (85% van de sterfgevallen door roken bij mensen boven 20 jaar), COPD (80% ), een aantal vormen van kanker in het hoofdhalsg gebied (54 tot 85%) en hart- en vaatziekten, waaronder coronaire hartziekten (17%), beroerte (8% ) en hartfalen (12%) (RIVM, 2014b). Het grootste deel van alle nieuwe ziektegevallen van longkanker (91%) en COPD (85% ) komt door roken (RIVM, 2014b). Ook een aanzienlijk deel van de incidentie van hart- en vaatziekten is toewijsbaar aan roken (acuut myocard infarct: 31% , beroerte: 20%, chronisch hartfalen: 18% ) (RIVM, 2014b).

### Stofspecifiek

Voor de e-sigaret zijn op dit moment geen epidemiologische studies beschikbaar. Om meer inzicht te krijgen in de mogelijke relatie tussen het gebruik van de e-sigaret en het optreden van bepaalde gezondheidseffecten (inclusief effecten die niet detecteerbaar zijn in dierexperimenten), is voor de individuele stoffen die zowel in de damp van de e-sigaret als in de rook van de



tabakssigaret voorkomen gezocht naar resultaten van stofspecifieke epidemiologische studies. Hiervoor is ook zoveel mogelijk gebruik gemaakt van evaluatierapporten van (inter)nationaal erkende organisaties (onder andere US EPA, AEGL, ATSDR, WHO, Gezondheidsraad).

Aanvullend informatie over effecten, anders dan die in paragraaf 10.3.1 worden beschreven, is zeer beperkt. Voor nicotine is in een patiënt-controleonderzoek een verhoogd risico op leukemie gerapporteerd voor boeren die nicotine sproeiden. Echter, de Nederlandse Gezondheidsraad is van mening dat het aantal onderzochte individuen (zowel patiënten als controles) in deze studie te klein is om een betrouwbare conclusie te trekken over een mogelijk verband tussen het werken met nicotine (als bestrijdingsmiddel/ gewasbeschermingsmiddel) en het ontstaan van leukemie (Gezondheidsraad, 2005). Een recente studie laat zien dat blootstelling aan acroleïne (bepaald door middel van het meten van de concentratie van de belangrijkste metaboliet van acroleïne in urine) geassocieerd is met parameters voor cardiovasculaire effecten, zoals activatie van bloedplaatjes en onderdrukking van circulerende angiogene cellen (DeJarnett *et al.*, 2014).

#### 10.4 Discussie en conclusie

Uit de stofspecifieke vergelijking in paragraaf 10.3.2.1 blijkt dat de dampconcentraties van een aantal stoffen die worden aangetroffen in damp van e-vloeistoffen (veel) lager zijn dan die in tabaksrook. De concentraties van glycerol en propyleenglycol (componenten van de dragervloeistof) zijn hoger in damp dan in tabaksrook. De belangrijkste effecten van deze twee stoffen betreffen schade aan het luchtwegepitheel en voor propyleenglycol ook een verlaging van het aantal lymfocyten. Daarnaast kan de concentratie formaldehyde tot een factor 3 hoger zijn in de damp van de e-sigaret vergeleken met de tabakssigarettenrook. Daar staat bijvoorbeeld tegenover dat de concentraties van de kankerverwekkende tabakspecifieke nitrosamines in tabaksrook tot 400 maal hoger zijn dan in damp van e-vloeistoffen. Daarnaast bevat tabaksrook nog duizenden andere stoffen waarvan er velen toxisch zijn (onder andere PAK's, butadien, benzeen).

Uit de vergelijking in paragraaf 10.3.2.2 blijkt dat diverse gezondheidseffecten die aan tabaksgebruik zijn gerelateerd niet zijn beschreven voor de individuele componenten in damp van e-vloeistoffen. Opgemerkt wordt wel dat uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar gezondheidseffecten van tabaksgebruik beschikbaar is terwijl dat voor gebruik van de e-sigaret of voor de individuele componenten maar niet of beperkt beschikbaar is.

Op basis van de bevindingen in paragraaf 10.3.2.1 en 10.3.2.2 kan worden geconcludeerd dat de gezondheidsrisico's voor gebruik van tabakssigaretten beduidend hoger zijn dan voor gebruik van e-sigaretten. Hierbij dient te worden opgemerkt dat uitgegaan wordt van een vergelijkbaar gebruikspatroon (gelijk aantal trekjes gedurende een vergelijkbare periode). De gezondheidsrisico's zijn in sterke mate afhankelijk van de individuele damp- en rookgewoonten.

Desondanks is dagelijks gebruik van de e-sigaret niet zonder gezondheidsrisico's. Blootstelling aan de polyolen kan schade toebrengen aan het luchtwegepitheel en een verlaging van het aantal lymfocyten geven. De e-vloeistoffen die nicotine bevatten kunnen ook diverse gezondheidseffecten veroorzaken. Daarnaast zijn de dampconcentraties van tabakspecifieke nitrosamines weliswaar ordegrotten lager dan in tabaksrook, maar kunnen nog voldoende hoog zijn om een verhoogd risico te geven voor tumorvorming. Bovendien kunnen de dampconcentraties van aldehydes ook voldoende hoog zijn om effecten op de luchtwegen te induceren, echter deze concentraties zijn niet specifiek voor e-vloeistoffen, maar waarschijnlijk ontstaan door verhitting

van de vloeistof. De hoogte van het risico en de ernst van de te verwachten effecten zijn sterk afhankelijk van het gebruikspatroon van e-sigaretten. Gezondheidsrisico's zullen sterk toenemen naarmate een damper intensiever gebruikmaakt van e-sigaretten. Geschikte gegevens over dosis-responsrelaties om het complexe, fluctuerende blootstellingspatroon bij dampen te evalueren zijn nauwelijks beschikbaar.

Er zijn dertien verschillende metalen gedetecteerd in damp van e-sigaretten. Evenals voor de aldehydes geldt dat de metalen geen bestanddeel vormen van de e-vloeistof, maar afkomstig zijn van het verhittingselement. Voor de metalen kon binnen de beschikbare tijd geen zorgvuldige risicobeoordeling worden gemaakt. Voor vijf metalen kon, op basis van beschikbare adequate informatie, een vergelijking worden gemaakt tussen de initiële alveolaire concentratie bij dampen en bij roken. Hierbij wordt aangenomen dat het damp- en rookgedrag vergelijkbaar zijn (onder andere wat betreft aantal trekjes per dag en blootstellingsduur). Bij roken bleken de concentraties voor cadmium, lood, nikkel en arseen (ruim) hoger te zijn dan bij dampen; de chroomconcentraties waren vergelijkbaar. Indien bij de gemeten metaalconcentraties gezondheidsrisico's niet kunnen worden uitgesloten zijn deze bij dampen lager dan bij roken. Om het eventuele risico van metalen in e-sigaret damp beter te kunnen beoordelen zou nader onderzoek vereist zijn.

## 11 Bijlage bij hoofdstuk 10

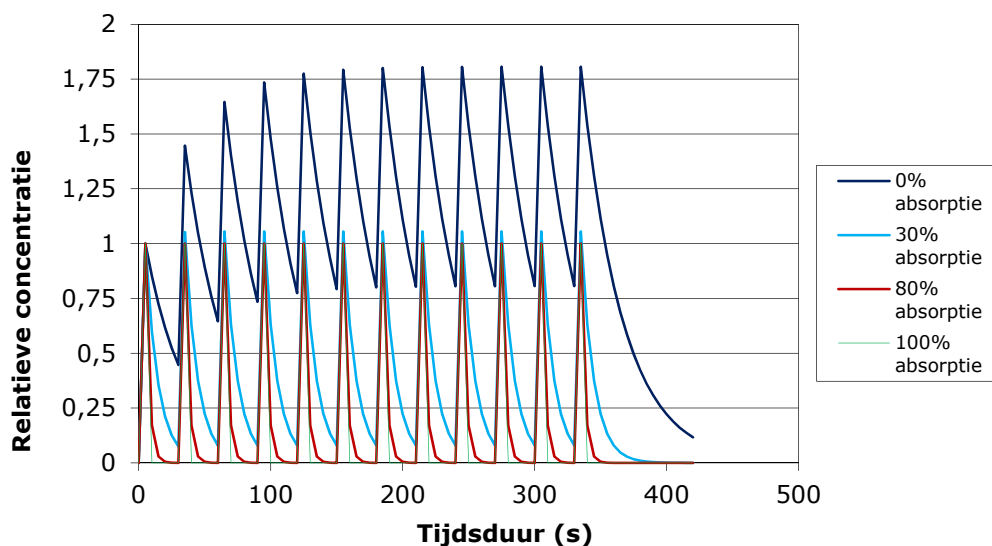
### 11.1 Blootstellingschatting voor het gebruik van een e-sigaret

#### Concentratieverloop in alveoli tijdens het gebruik van een e-sigaret

Bij het schatten van de concentratie van de dampcomponent in de luchtwegen direct na het nemen van een trekje is gebruikgemaakt van de methodiek voor het roken van tabakssigaretten zoals beschreven in Bos *et al.* (2012), met enkele kleine aanpassingen voor het gebruik van e-sigaretten.

De blootstelling tijdens het gebruik van e-sigaretten is een complex, dynamisch proces. De concentratie van de ingeademde stoffen in de longen neemt snel toe na het nemen van een trekje, waarna enkele ademhalingscycli volgen waarbij schone lucht wordt ingeademd. De concentratie van de stoffen in de longen daalt daardoor totdat opnieuw een trekje wordt genomen. Deze daling is afhankelijk van de snelheid waarmee een stof kan worden geabsorbeerd en van het tijdsinterval tussen twee trekjes. Bij een teugvolume van 500 ml in rust bereikt 350 ml (70%) de diepere luchtwegen waar gasuitwisseling kan plaatsvinden en vermengt zich met 2000 ml (zie ook Tabel 11.1). Aangenomen wordt dat daardoor bij iedere ademhaling met schone lucht de alveolaire concentratie met ongeveer 15% ( $100\% \times 350 \text{ ml}/2350 \text{ ml}$ ) afneemt.

Figuur 11.1 toont simulaties van de relatieve concentratie van een ingeademde stof in de diepere luchtwegen tijdens een 6 minuten durende dampsessie (twee trekjes per minuut) voor vier situaties: geen absorptie, 30% absorptie, 80% absorptie en 100% absorptie.



Figuur 11.1: geschatte relatieve alveolaire concentratie (initiële alveolaire concentratie = 1) tijdens een 6 minuten durende e-sigaret dampsessie (twee trekjes per minuut)

Indien er geen absorptie plaatsvindt, ontstaat na ongeveer vijf trekjes een stabiel patroon, waarbij de alveolaire concentratie varieert tussen 0,8 en 1,8 maal de initiële concentratie na het eerste trekje. Indien enige absorptie (30%) plaatsvindt, daalt de alveolaire concentratie tussen twee trekjes tot ongeveer 0,08 maal de initiële concentratie en bereikt uiteindelijk een maximum van ongeveer 1,1 maal de initiële concentratie. Bij 80 en 100% absorptie daalt

de concentratie na ieder trekje tot nul voordat een volgend trekje wordt genomen.

Voor de beoordeling van gezondheidsrisico's moeten effecten op de luchtwegen (lokale effecten) onderscheiden worden van effecten die elders in het lichaam optreden nadat een stof in het lichaam is opgenomen (systemische effecten). Voor lokale effecten is de concentratie en de duur van de blootstelling belangrijk; voor de meeste systemische effecten is dit de totale geabsorbeerde hoeveelheid.

#### *Berekening van de initiële en maximale alveolaire concentratie*

In Tabel 11.1 zijn de standaard parameterwaarden weergegeven die voor de berekening van de alveolaire concentratie worden gebruikt. De duur en volume van een trekje zijn conform de instellingen van de rookmachine (zie hoofdstuk 4).

*Tabel 11.1: standaardparameterwaarden gebruikt voor de blootstellingsschattingen voor het gebruik van e-sigaretten*

<b>Parameter</b>	<b>Defaultwaarden</b>
Volume van een trekje	70 ml
Duur van een trekje	4 s
Functionele Residuele Capaciteit (FRC)	2 l
Teugvolume (in rust)	500 ml
Ademfrequentie	12 min <sup>-1</sup>

De initiële en maximale alveolaire concentratie wordt dan als volgt geschat:

1. Na het nemen van een trekje van 70 ml van de e-sigaret wordt de damp van de e-sigaret bij inhalatie gemengd met een bepaald volume schone lucht (oftewel, een teugvolume in rust van 500 ml). Hierbij wordt aangenomen dat de vermenging van e-sigaret damp met de schone lucht snel verloopt en compleet is. De concentratie van een component in de damp van de e-sigaret ( $C_{damp}$ ) wordt op deze manier verdund met ongeveer een factor acht (570 ml/70 ml).
2. Gedurende een ademhalingscyclus bereikt ongeveer 70% van het geïnhaleerde volume de alveoli waar gasuitwisseling plaatsvindt; dit komt overeen met 400 ml. Dit volume mengt zich met de in de alveoli aanwezige lucht (oftewel, de functionele residuele capaciteit, dit bedraagt ongeveer 2 l). Dit heeft als gevolg dat de concentratie van dampcomponenten verder verdund wordt met een factor van maximaal 6 (2400 ml/400 ml). Omdat dit diffusieproces langzaam verloopt en waarschijnlijk niet helemaal volledig is voordat een nieuwe inademing plaatsvindt, zal de component niet gelijkmatig verdeeld worden over de luchtwegen. Op grond daarvan is een conservatieve verdunningsfactor van 3 in plaats van 6 gekozen om tot een gemiddelde schatting van de initiële alveolaire concentratie te komen ( $C_{alv, initial}$ ).
3. De initiële concentratie van een component in de alveolaire lucht ( $C_{alv, initial}$ ) wordt dus in totaal een factor 24 ( $8 \times 3$ ) lager ingeschat dan de concentratie in de damp van de e-sigaret, dus:  $C_{alv, initial} = C_{damp} / (24)$ .
4. De maximale concentratie van de component in de alveoli ( $C_{alv, max}$ ) wordt als volgt berekend:
  - $C_{alv, max} = 1,8 \times C_{alv, initial} = 0,075 \times C_{damp}$  bij 0% alveolaire absorptie;
  - $C_{alv, max} = 1,1 \times C_{alv, initial} = 0,046 \times C_{damp}$  bij 30% alveolaire absorptie.
 Naarmate de alveolaire absorptie lager is, wordt de schatting voor de maximale concentratie hoger. Ditzelfde geldt ook voor de tijdsduur dat een component in de alveoli aanwezig is, naarmate de alveolaire absorptie

afneemt, worden de pieken breder (Figuur 11.1). Voor een eerste conservatieve risicobeoordeling voor lokale effecten op de luchtwegen wordt pragmatisch gekozen voor een zo laag mogelijk absorptiepercentage. Een alveolaire absorptie van 0% is echter zeer onwaarschijnlijk, daarom wordt voor een conservatieve schatting van de alveolaire concentratie uitgegaan van 30% absorptie. Indien het absorptiepercentage voor een stof bekend is zal daarmee worden gerekend.

#### *Berekening van de geabsorbeerde dosis*

Vanwege het 'dood volume' bereikt een maximum van ongeveer 70% van een ingeademde hoeveelheid lucht de alveoli waar gasuitwisseling kan plaatsvinden en waar de ingeademde stof geabsorbeerd kan worden. Hieruit volgt dat maximaal 70% van een ingeademde hoeveelheid van een component in de damp in het lichaam kan worden opgenomen. Hoe hoger de absorptie, des te hoger de opgenomen dosis en dus des te hoger het risico op gezondheidseffecten. Voor een eerste conservatieve beoordeling van het risico op systemische effecten wordt pragmatisch uitgegaan van 100% alveolaire absorptie. Indien voor een stof het absorptiepercentage bij inhalatoire blootstelling bekend is, wordt deze gebruikt.

Analoog aan de methodiek zoals beschreven in Bos *et al.* (2012) voor tabakssigaretten, kan voor het gebruik van e-sigaretten de totale ingeademde dosis per dag ( $D_{inh}$  (in mg)) worden geschat als:

dampconcentratie (in mg/l)  $\times$  volume van één trekje (in l)  $\times$  aantal trekjes per dag ( $N$ )

ofwel:

$$D_{inh} = C_{damp} \times 0,07 \times N$$

Uitgaande van 100% alveolaire absorptie en het feit dat 70% van de ingeademde lucht de alveoli bereikt, kan de totale geabsorbeerde dosis ( $D_{abs}$  (in mg)) berekend worden als:

$$D_{abs} = 0,7 \times D_{inh} = 0,049 \times N \times C_{damp}$$

Indien de alveolaire absorptie lager is dan 100% wordt hiervoor gecorrigeerd.

## **11.2 Risicobeoordeling volgens de Margin of Exposure (MOE)-benadering**

Voor de beoordeling van gezondheidsrisico's van het gebruik van e-sigaretten is gekozen voor een Margin of Exposure (MOE)-benadering, zoals beschreven in Bos *et al.* (2012). Bij de MOE-benadering wordt de ratio berekend van een relevante parameter voor de effectbeschrijving (de PoD: point of departure) en de geschatte humane blootstelling. De MOE wordt als volgt berekend:

$$MOE = \frac{PoD}{humane\ blootstelling}$$

De humane blootstelling is berekend aan de hand van de formules zoals beschreven in 5.2.2 en 5.2.3 van dit rapport. Voor de geselecteerde stoffen is een PoD gekozen aan de hand van beschikbare evaluatierapporten van internationaal erkende organisaties (onder andere US EPA, AEGL, ATSDR, WHO, Gezondheidsraad). Het verdient de voorkeur dat een PoD afgeleid wordt uit een humane studie (zoals een epidemiologische studie), maar meestal ontbreken

deze studies en zal een PoD worden afgeleid uit een dierexperiment. Als PoD kan bijvoorbeeld gekozen worden voor een BMD (*benchmark dosis*), een NOAEL (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*) of een LOAEL (*Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level*). Het is belangrijk dat het blootstellingspatroon in de studie die als basis voor de PoD wordt gekozen zoveel mogelijk overeenkomt met dat van de humane blootstelling. Indien er grote verschillen zijn, zal hiermee bij de evaluatie van de MOE rekening moeten worden gehouden.

#### *Evaluatie van de MOE voor niet-carcinogene eindpunten*

Indien voor de beoordeling van een levenslange humane blootstelling een dierexperiment beschikbaar is waarin proefdieren op vergelijkbare wijze levenslang zijn blootgesteld en waaruit een BMD of NOAEL als PoD kan worden afgeleid, wordt een minimale waarde van 100 aangehouden voor de MOE om te kunnen concluderen dat er geen gezondheidsrisico's te verwachten zijn. Deze factor 100 is gebaseerd op een factor 10 voor dier-mensextrapolatie en een factor 10 voor verschillen in gevoeligheid tussen mensen. Hoe kleiner een berekende MOE is, des te groter de kans op gezondheidsrisico's. Factoren die aanleiding kunnen geven dat een hogere MOE nodig is, zijn bijvoorbeeld een LOAEL als PoD of een PoD die gebaseerd is op een relatief kortdurende studie ('less-than-lifetime' blootstelling). Indien de risicobeoordeling voor systemische effecten gebaseerd is op een orale toxiciteitsstudie moet ook rekening worden gehouden met onzekerheden verbonden met route-naar-route extrapolatie. Aan de andere kant, indien de PoD bijvoorbeeld gebaseerd is op humane gegevens kan met een kleinere waarde voor de MOE voldoende worden geacht. Hierbij is gebruikgemaakt van de defaultfactoren zoals beschreven in ECHA (ECHA, 2012). Bij de beoordeling van een MOE zal worden meegewogen dat de blootstellingspatronen in het te beoordelen blootstellingsscenario en die voor de PoD vaak niet vergelijkbaar zijn. Bij de beoordeling van effecten op de luchtwegen, zoals bij roken of dampen, wordt de MOE berekend op basis van (lucht)concentraties. Echter, in een experimentele of epidemiologische setting is de dagelijkse blootsteldingsduur veelal een aantal aaneengesloten uren, bijvoorbeeld vaak zes uur in een dierexperiment. De blootstelling bij roken of dampen is daarentegen vaak van korte duur en intermitterend van aard. Dit verschil moet dan bij de beoordeling van de MOE worden meegewogen. Wel moet in gedachten worden gehouden dat in een dierexperiment, maar ook bijvoorbeeld bij epidemiologisch onderzoek bij werkers, blootstelling plaatsvindt gedurende vijf dagen per week terwijl roken of dampen dagelijks kan plaatsvinden.

#### *Evaluatie van de MOE voor carcinogene stoffen zonder drempelwaarde*

Voor carcinogene stoffen zonder drempelwaarde wordt de voorkeur gegeven aan een BMDL10 als PoD. Volgens EFSA (EFSA, 2005) kan dan bij een MOE van minimaal 10.000 de conclusie getrokken worden dat de stof 'of low concern' is, dat wil zeggen dat het tumorrisico zeer laag is. De factor 10.000 houdt rekening met factoren zoals interspecies verschillen, interindividuele variabiliteit en onzekerheden met betrekking tot de carcinogenese en in de PoD. Deze benadering wordt ook in de huidige beoordeling toegepast. Indien de PoD een andere parameter is dan een BMDL10 zal dit moeten worden meegewogen in de evaluatie van de MOE.



### 11.3 Overzicht van beschikbare dierstudies voor nicotine (gebaseerd op ACGIH (1994) en Gezondheidsraad (2005))

#### A- dierstudies

Species + geslacht	Blootstel- lingsroute	Blootstellings- duur	Dosis/ concentratie	Beschrijving effecten	Referentie
rat (v)	inhalatie	20 uur/dag, 5 dagen/week, gedurende 2 jaar	0,5 mg/m <sup>3</sup>	Verlaging lichaamsgewicht (5%); echter geen statistische analysedata gepresenteerd.	Waldum <i>et al.</i> , 1996
rat (m)	oraal (via drinkwater)	34 weken	1,14 en 4,56 mg/kg lg/dag	Minimale biochemische veranderingen in hartspier bij hoge dosering	Wenzel en Richards, 1970; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v) (jonge + oude dieren getest)	oraal (via drinkwater)	131 dagen	1,5 en 3,8 mg/kg lg/dag (jonge dieren) 1,1 en 2,8 mg/kg lg/dag (oude dieren)	Afname lichaamsgewicht Effecten op het gedrag, waaronder toename locomotorische activiteit	Welzl <i>et al.</i> , 1988; via Gezondheidsraad, 2005
muis (m)	oraal (via drinkwater)	50 dagen	60-65 mg/kg lg/dag (de nicotinedosering was gedurende de eerste 3 weken geleidelijk verhoogd)	Effecten op het gedrag, waaronder toename locomotorische activiteit, verhoogde concentraties van enkele monoaminen in de hersenen. Effecten waren reversibel binnen 12-24 uur na laatste dosering op dag 50	Gäddnäs <i>et al.</i> , 2000; via Gezondheidsraad, 2005
rat (m)	Subcutaan via mini-osmotische pomp	3 weken	1 mg/kg lg/dag	Immunologische effecten (remming van Conavaline A-geïnduceerde proliferatie van perifere bloedcellen en miltcellen)	Singh <i>et al.</i> , 2000; via Gezondheidsraad, 2005
muis (v)	subcutaan	2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> trimester van dracht	2,7 mg/kg lg/dag	Verminderde duur van de dracht Maternale toxiciteit niet beschreven	Nasrat <i>et al.</i> , 1986; via ACGIH, 1994



<b>Species + geslacht</b>	<b>Blootstel- lingsroute</b>	<b>Blootstellings- duur</b>	<b>Dosis/ concentratie</b>	<b>Beschrijving effecten</b>	<b>Referentie</b>
rat (v)	subcutaan	GD 4-20	6 mg/kg lg/dag	Verlaagd lichaamsgewicht moederdieren en pups Verminderde ontwikkeling hersenen bij pups Maternale toxiciteit niet beschreven	Slotkin <i>et al.</i> , 1986; via ACGIH, 1994
rat (v)	dermaal (via pleisters)	Gedurende dag 2-19 of dag 2-7 van de dracht	0, 1,75 en 3,5 mg/dag	Afgebroken dracht bij beide doseringsgroepen Foetussen niet beoordeeld Geen informatie over maternale toxiciteit	Witschi <i>et al.</i> , 1994; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	oraal (via drinkwater)	6 weken vóór voortplanting en gedurende de dracht	Nicotinedosering langzaam verhoogd gedurende eerste 3 weken tot 6 mg/kg lg/dag	Verlaagd aantal mannetjes pups Verlaagd lichaamsgewicht mannetjes pups Verminderde locomotorische activiteit in mannetjes pups Geen effecten in vrouwtjes pups Geen informatie over maternale toxiciteit	Peters en Tang, 1982; via Gezondheidsraad (2005)
rat (v)	oraal (via drinkwater)	1 week vóór de voortplanting en gedurende de dracht en lactatie	0 – 2,4 – 4,5 mg/kg lg/dag	Verminderd lichaamsgewicht en waterconsumptie gedurende lactatieperiode bij moederdieren Minder pups per nest Verminderd lichaamsgewicht gedurende dag 20, 30 en 40 na de geboorte bij de pups	Carr <i>et al.</i> , 1985; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	oraal (gavage)	dag 1-21 van dracht	0 en 3 mg/kg lg/dag	Verminderd lichaamsgewicht en voeriname bij moederdieren Verlaagd geboortegewicht pups en kleinere nesten (echter niet statistisch significant)	Leichter, 1991; via Gezondheidsraad, 2005

<b>Species + geslacht</b>	<b>Blootstel- lingsroute</b>	<b>Blootstellings- duur</b>	<b>Dosis/ concentratie</b>	<b>Beschrijving effecten</b>	<b>Referentie</b>
muis (v)	Oraal (via drinkwater)	Gedurende minimaal 2 weken vóór voortplanting en gedurende de dracht	0 – 5,7 – 17,2 – 28,6 mg/kg lg/dag	Afname gewicht placenta Afname lichaamsgewicht foetus Geen informatie over maternale toxiciteit	Rowell en Clark, 1982; via Gezondheidsraad, 2005
muis (v)	oraal (gavage)	Dag 8-12 van de dracht	0 en 35 mg/kg lg/dag	Letaliteit in 10/26 behandelde moederdieren Duidelijke toxiciteit en verminderd lichaamsgewicht bij moederdieren Aantal pups per nest, aantal levende pups op dag 1-3 na geboorte, en pupgewicht op dag 1 en 3 licht verhoogd (niet statistisch significant) vergeleken met controle	Seidenberg <i>et al.</i> , 1986; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	subcutaan	Dag 1-20 van de dracht	0 en 0,5 mg/kg lg/dag	Verminderd lichaamsgewicht pups Vertraagde opening van de ogen na geboorte bij de pups Verminderde sensorisch motorische reflexen, stimulatie motorische activiteit	Ajarem <i>et al.</i> , 1998; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	subcutaan (via mini-osmotische pomp)	Dag 6-12 van de dracht	0 en 3,6 mg/dag Zowel 'pair-fed' als onbehandelde controle-dieren waren meegenomen in deze studie	Verhoogde incidentie van beenvorming van borstbeen en schedel vergeleken met 'pair-fed' controles Geen informatie over maternale toxiciteit	Nash en Persaud, 1989; via Gezondheidsraad, 2005
rat (v)	Subcutaan (via mini-osmotische pomp)	Dag 6-12 van de dracht	0, 1,8 en 3,6 mg/dag Zowel 'pair-fed' als onbehandelde controle-dieren waren meegenomen in deze studie	Vertraagde ontwikkeling foetussen (hart, hersenen, oor en ogen, achterpoten) bij hoge dosis nicotine Geen informatie over maternale toxiciteit	Daeninck <i>et al.</i> , 1991; via Gezondheidsraad, 2005

<b>Species + geslacht</b>	<b>Blootstel- lingsroute</b>	<b>Blootstellings- duur</b>	<b>Dosis/ concentratie</b>	<b>Beschrijving effecten</b>	<b>Referentie</b>
resusaap (v)	Subcutaan (via mini- osmotische pomp)	Dag 26-134 van de dracht	0 en 1 mg/kg lg/dag	Effecten bij foetussen: Verminderd (8%) lichaamsgewicht Verminderd orgaangewicht hart, pancreas, (bij)nieren, hersenen. Verlaagde bipariëtale diameter en lichaamslengte Verlaagd gewicht en volume van longen (niet significant) Veranderde longstructuur waaronder long hypoplasie	Sekhon <i>et al.</i> , 1999; via Gezondheidsraad, 2005
muis (m)	oraal (via drinkwater)	7 weken vóór voortplanting 20 weken vóór voortplanting	0 en 2,7 mg/kg lg/dag  0 en 2,3 mg/kg lg/dag	Verhoogde incidentie van afwijkingen van ledematen in foetussen afkomstig van voortplanting gedurende post-treatment week 1 en 2 van mannetjes die gedurende 20 weken vóór de voortplanting behandeld zijn	Reddy <i>et al.</i> , 1998; via Gezondheidsraad, 2005
muis (m)	Intraperi- toneaal	15 dagen	0, 2, 4, 6 mg/kg lg/dag	Afname relatieve gewicht van testis, epididymis, zaadblaasjes, prostaat en zaadleiters Afname aantal spermatocyten en spermatiden	Hemsworth, 1981; via Gezondheidsraad, 2005

*B- humane studies*

<b>Personen</b>	<b>Blootstel- lingsroute</b>	<b>Dosis of concentratie</b>	<b>Blootstellings- duur</b>	<b>Beschrijving effecten</b>	<b>referentie</b>
niet-rokers	inhalatie	Eenmalige inademing van 0,01 ml van een vernevelde nicotine-oplossing (0, 1, 2, 4, 8, 16, 32 of 64 mg/ml)	Eenmalige inademing	Concentratieafhankelijke hoestreactie en vernauwing van de luchtwegen	Hansson <i>et al.</i> , 1994
niet-rokers	inhalatie	Een inademing van 0,01 ml van een vernevelde nicotine-oplossing (0, 2, 4, 8 mg/ml) per 15 seconden gedurende totaal 5 minuten (21 inademingen resulterend in een dosis van 0, 0,4, 0,8, of 1,7 mg nicotine/5 minuten)	Een inademing van 15 seconden gedurende totaal 5 minuten	Concentratieafhankelijke toename in hartfrequentie en systolische bloeddruk	Hansson <i>et al.</i> , 1994
niet gespecificeerd	intraveneus	0,6 mg	-	Kleine tot matige toename in ademfrequentie, hartslag en bloeddruk; misselijkheid	Ray 1991; via ACGIH 1994
niet gespecificeerd	intraveneus	3 mg	-	Toename bloeddruk en hartslag in 8 vrijwilligers; een initiële verlaging van de hartslag in 4 vrijwilligers; misselijkheid	Henningfield <i>et al.</i> , 1985; via ACGIH, 1994

#### 11.4 Dose response analysis of nasal tumour incidence data after inhalation exposure to NDMA

Dose response data are available from Klein *et al.* (1991) (table 11.2). Dose response models are fitted to these data to obtain a BMDL10, which corresponds to a BMR of 10% extra risk. A BMDL10 of 3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  is selected as a point of departure for further risk assessment. The analysis is performed according to the guidelines of EFSA (EFSA, 2009) unless otherwise stated.

The observed incidence of nasal tumours decreases in the high dose (3,000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) compared to the mid dose (600  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). The survival curves in Klein *et al.* (1991) clearly show that the animals in the high dose group die earlier compared to the control, low and mid dose groups. The latter three dose groups show very similar survival rates. Although not explicitly stated, it seems that the animals die of other (than carcinogenic) toxicological effects of inhaled NDMA. We assume that the early deaths in the high dose group result in an unrealistic and relative low tumour incidence, the animals simply die before developing a tumour. The relatively low incidence in the high dose group hampers dose response analysis and the sound derivation of a BMDL (see below). Two alternative ways are proposed to treat the high dose group: 1) the high dose is omitted entirely from the analysis, 2) it is assumed that the high dose results in a 100% incidence, i.e. 36/36 animals with a tumour.

Table 11.2: experimental data from Klein *et al.* (1991)

Concentration		Nasal tumour incidence	No. of animals tested
$\mu\text{g}/\text{m}^3$	ppm		
0	0	0	36
120	0.04	13	36
600	0.2	31	36
3000	1	19	36

##### BMD analysis of the original nasal tumour incidences data

The usual set of models is applied to the original data as reported in Klein *et al.* (1991) (Tabel 11.2). Results of the analysis are reported in Table 11.3. Due to the low incidence at the high dose group and the fact that the classical models are designed to level off at an incidence fraction of 1.0, the classical models give a poor description of the data (see Table 11.3).

In contrast to the classical models, the exponential and Hill models are able to level off below a fraction of one (Figure 11.2). However, even the exponential and Hill models were only accepted after lowering the P-value for the goodness-of-fit (GoF) test from 0.05 to 0.001.

Furthermore, it should be noted that the number of parameters of the Hill model (LVM:H5) equals the number of parameters of the full model. Strictly speaking, this hampers performing the GoF test to determine if a model is accepted. To perform the GoF test, the full model should have more parameters than the fitted model. The Hill model is accepted based on the subjective judgement that the fit is equally good compared to the exponential model fit (LVM:E4). It also hampers the correct derivation of the BMD confidence interval by the likelihood profile method. Therefore, the BMDL and BMDU are derived using the bootstrap method.

Based on this dataset the BMDL10 is 45  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

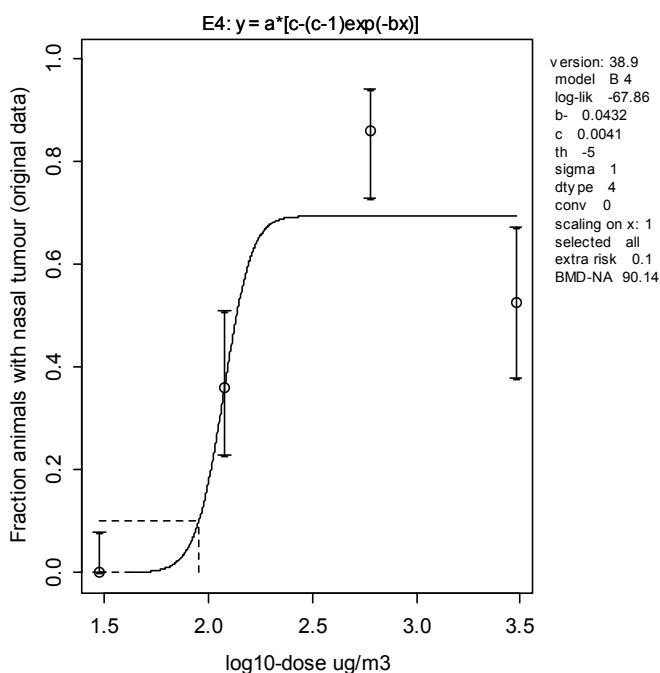
Table 11.3: results of the BMD analysis of the fraction of NDMA-treated animals with nasal tumour (original data). Value in bold represents the lowest BMDL10. <sup>a</sup> BMD confidence interval is derived from 1000 bootstraps.

model	Npar	loglik	accept	BMD	BMDL	BMDU
null	1	-98.69	--	NA	NA	NA
full	4	-62.95	--	NA	NA	NA
two-stage	3	-94.06	no	400	NA	NA
log-logist	3	-72.32	no	0.00449	NA	NA
Weibull	3	-72.45	no	2.66E-05	NA	NA
log-prob	3	-72.34	no	0.00671	NA	NA
gamma	3	-72.64	no	1.00E-06	NA	NA
logistic	2	-95.40	no	760	NA	NA
LVM:E4	3	-67.86	yes	90.1	<b>44.9</b>	101
LVM:H5 <sup>a</sup>	4	-67.86	yes	105	95.8	111

No covariate

BMR: 0.1 extra risk

constraint: no



P-value GoF: 0.001

Figure 11.2: dose-response curve (Exponential model) of the nasal tumour incidences plotted against the ( $\log_{10}$ ) dose NDMA ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), using the original data of Klein et al. (1991)

#### BMD analysis of nasal tumour incidences with the high dose group omitted

To circumvent the unwanted effects on the BMDL due to the unrealistically low incidence in the high dose group, the high dose is entirely omitted from the analysis, leaving only the control and two dose groups. Results are reported in Table 11.4 and Figure 11.2.

As described above for the Hill model, most models in this analysis have an equal or even larger number of parameters compared to the full model.

Therefore, the 'accepted' column is filled out based on expert judgement: loglikelihoods of the accepted models are (very) similar to the loglikelihood of the full model. Omitting the high dose group results in a BMDL10 of 3.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Table 11.4: results of the BMD analysis of the fraction of NDMA-treated animals with nasal tumour (high dose omitted). Value in bold represents the lowest BMDL10. <sup>a</sup>) BMD confidence interval is derived from 1000 bootstraps.

model	Npar	loglik	accept	BMD	BMDL	BMDU
null	1	-73.00				
full	3	-38.05				
two-stage <sup>a</sup>	3	-38.12	Yes	30.6	22.8	40.6
log-logist <sup>a</sup>	3	-38.05	Yes	40.2	13.7	73.2
Weibull <sup>a</sup>	3	-38.05	Yes	25.4	6.34	57
log-prob <sup>a</sup>	3	-38.05	Yes	42.7	14.8	74.2
gamma <sup>a</sup>	3	-38.05	Yes	23.8	<b>3.17</b>	61.31
Logistic	2	-44.19	No	100	NA	NA
LVM:E5 <sup>a</sup>	4	-38.05	Yes	107.2	31.7	112
LVM:H2 <sup>a</sup>	2	-38.14	Yes	46.4	29.9	65.7

No covariate

BMR: 0.1 extra risk

constraint: no

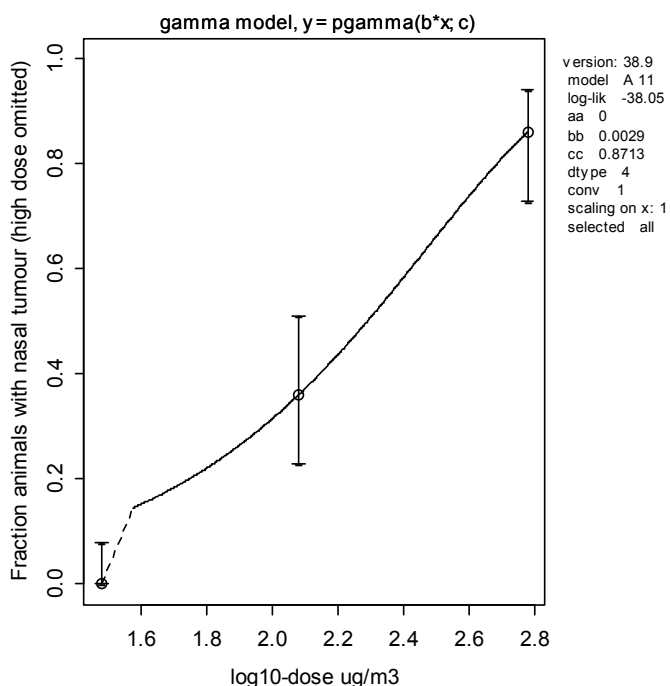


Figure 11.3: dose-response curve (Gamma model) of the nasal tumour incidence plotted against the ( $\log_{10}$ ) dose NDMA ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), based on the data of Klein et al. (1991) with the high dose group omitted

*BMD analysis of the nasal tumour incidence with the high dose group set at 100%*

Another approach to circumvent the unwanted effects on the BMDL due to the unrealistically low incidence in the high dose group is to assume that all animals develop nasal tumours at the highest dose. This seems a reasonable worst case since already 31 out of 36 animals develop tumours at a five times lower dose, i.e. in the mid dose group. Results are reported in Table 11.5 and Figure 11.4. In this analysis, no issues are encountered considering too few parameters in the full model or a too high p-value for the GoF test.

Setting the incidence at the high dose group to 100% results in a BMDL10 of 3.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

*Table 11.5: results of the BMD analysis of the fraction of NDMA-treated animals with nasal tumour (high dose frac.=1). Value in bold represents the lowest BMDL10.*

<b>model</b>	<b>npar</b>	<b>loglik</b>	<b>accept</b>	<b>BMD</b>	<b>BMDL</b>	<b>BMDU</b>
null	1	-98.92	--	NA	NA	NA
full	4	-38.05	--	NA	NA	NA
two-stage	3	-38.12	yes	30.6	23.30	40.7
log-logist	3	-38.48	yes	45.2	20.50	73.2
Weibull	3	-38.06	yes	25.3	6.71	56.2
log-prob	3	-38.22	yes	45.9	20.40	74.6
gamma	3	-38.06	yes	23.9	<b>3.11</b>	59.5
logistic	2	-44.19	no	100	NA	NA
LVM:E3	3	-38.08	yes	28.9	6.36	63.5
LVM:H2	2	-38.24	yes	46.4	29.70	64.9

No covariate

BMR: 0.1 extra risk

constraint: no

P-value GoF: 0.05



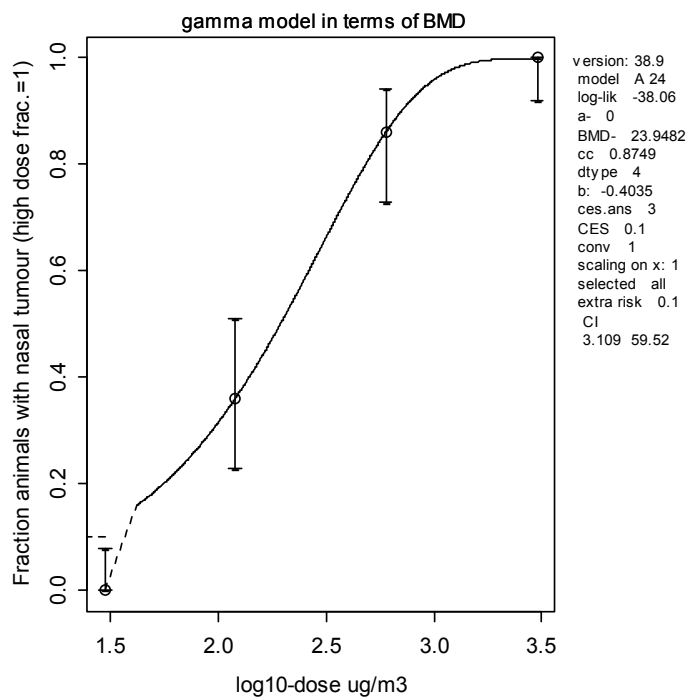


Figure 11.4: dose-response curve (Gamma model) of the nasal tumours incidence plotted against the ( $\log_{10}$ ) dose NDMA ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), based on the data of Klein et al. (1991) using the incidence of the high dose group set at 100%



## Dankbetuiging

De auteurs willen graag Lisette van Cooten en Peter van Lierop bedanken voor hun hulp bij de experimenten, Wim Mennes, Dick Sijm en Theo Vermeire voor hun kritische review van hoofdstuk 10 (risicobeoordeling) en Bas Bokkers voor zijn hulp bij de BMD-analyse.



## Literatuur

- ACGIH (1994). American Conference of **Governmental Industrial Hygienist. Documentation of the Threshold Limit values and the biological Exposure Indices, 6th edition, april 1994.**
- Arista Laboratories Europe (2003). UK Smoke Constituents** Study. Part 11: Determination of Metals Yields in Cigarette Smoke by ICP-MS & CVAAS. Available from: <<http://www.thema.org.uk/benchmark/benchmarkresources/part11.pdf>>.
- ASH (2014). Use of electronic cigarettes in Great Britain. Factsheet. [http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH\\_891.pdf](http://www.ash.org.uk/files/documents/ASH_891.pdf).
- ATSDR (1997). Toxicological profile for propylene glycol. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, USA. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp189.pdf>.
- ATSDR (2007). Toxicological profile for acrolein. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp124.pdf>.
- ATSDR (2010). Toxicological profile for ethylene glycol. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp96.pdf>.
- Bos, P.M.J., Hernández, L.G., Mennes, W.C., Kienhuis, A.S., en Talhout, R. (2012). Risk Assessment of Tobacco Additives and Smoke Components. RIVM letter rapport 340031001/2012. Beschikbaar via: [http://www.rivm.nl/en/Library/Scientific/Reports/2012/oktober/Risk\\_assessment\\_of\\_tobacco\\_additives\\_and\\_smoke\\_components\\_a\\_method\\_proposal](http://www.rivm.nl/en/Library/Scientific/Reports/2012/oktober/Risk_assessment_of_tobacco_additives_and_smoke_components_a_method_proposal).
- Brown, C.J., en Cheng, J.M. (2014). Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations. *Tob Control* **23 Suppl 2**, ii4-10.
- Callahan-Lyon, P. (2014). Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control* **23 Suppl 2**, ii36-40.
- CEPA (1993). Canadian Environmental Protection Act. Priority Substances List Assessment Report. Benzene. [http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/benzene/benzene-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl1-lsp1/benzene/benzene-eng.pdf).
- Cheng, T. (2014). Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* **23 Suppl 2**, ii11-7.
- Cliver, S.P., Goldenberg, R.L., Cutter, G.R., Hoffman, H.J., Davis, R.O., en Nelson, K.G. (1995). The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol* **85**, 625-30.
- Colley, J., Gaunt, I.F., Lansdown, A.B., Grasso, P., en Gangolli, S.D. (1969). Acute and short-term toxicity of diacetyl in rats. *Food Cosmet Toxicol* **7**, 571-80.
- Counts, M.E., Morton, M.J., Laffoon, S.W., Cox, R.H., en Lipowicz, P.J. (2005). Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regul Toxicol Pharmacol* **41**, 185-227.
- Csalari, J., en Szantai, K. (2002). Transfer rate of cadmium, lead, zinc and iron from the tobacco-cut of the most popular Hungarian cigarette brands to the combustion products. *Acta Alimentaria* **31**, 279-88.
- DeJarnett, N., Conklin, D.J., Riggs, D.W., Myers, J.A., O'Toole, T.E., Hamzeh, I., Wagner, S., Chugh, A., Ramos, K.S., Srivastava, S., Higdon, D., Tollerud, D.J., DeFilippis, A., Becher, C., Wyatt, B., McCracken, J., Abplanalp, W., Rai, S.N., Ciszewski, T., Xie, Z., Yeager, R., Prabhu, S.D.,

- en Bhatnagar, A. (2014). Acrolein exposure is associated with increased cardiovascular disease risk. *J Am Heart Assoc* **3**.
- DKFZ (2013). *Electronic Cigarettes – An Overview*. Heidelberg: DKFZ (German Cancer Research Center).
- ECHA (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1, November 2012. ECHA, Helsinki, Finland.
- EFSA (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *The EFSA Journal* **282**, 1-31.
- EFSA (2009). Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the Scientific Committee. *The EFSA Journal* **1150**, 1-72.
- Etter, J.F., en Bullen, C. (2011). Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* **106**, 2017-28.
- EU Air Quality Standards (2010). European Commission. <http://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm>.
- EU (2008). European Union Risk Assessment Report BENZENE. <http://echa.europa.eu/documents/10162/be2a96a7-40f6-40d7-81e5-b8c3f948efc2>.
- Evans, S.E., en Hoffman, A.C. (2014). Electronic cigarettes: abuse liability, topography and subjective effects. *Tob Control* **23 Suppl 2**, ii23-9.
- Farsalinos, K.E., en Polosa, R. (2014). Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* **5**, 67-86.
- Farsalinos, K.E., Romagna, G., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., Spyrou, A., en Voudris, V. (2013a). Impact of flavour variability on electronic cigarette use experience: an internet survey. *Int J Environ Res Public Health* **10**, 7272-82.
- Farsalinos, K.E., Romagna, G., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., en Voudris, V. (2013b). 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* **10**, 2500-14.
- Farsalinos, K.E., Spyrou, A., Tsimopoulou, K., Stefopoulos, C., Romagna, G., en Voudris, V. (2014). Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep* **4**, 4133.
- Gezondheidsraad (1999). N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Health based calculated occupational cancer risk values. No. 1999/12OSH <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/OSH12.PDF>.
- Gezondheidsraad (2003). Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limit. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a Committee of the Health Council of the Netherlands, in cooperation with the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. No. 2003/02OSH <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0302oshr.pdf>.
- Gezondheidsraad (2005). Nicotine (CAS no: 54-11-5). Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits (Revised version). Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, a committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2000/15OSH/105(R). <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0015105OSHR.PDF>
- Gezondheidsraad (2007a). Diethylene glycol. Health-based recommended occupational exposure limit. Dutch Expert Committee on Occupational

- Standards, a committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2007/03OSH.  
<http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200703OSH.pdf>.
- Gezondheidsraad (2007b). Propylene glycol (1,2-Propanediol). Health-based recommended occupational exposure limit. The Health Council of the Netherlands. No. 2007/02OSH.  
<http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200702OSH.pdf>.
- Goniewicz, M.L., Kuma, T., Gawron, M., Knysak, J., en Kosmider, L. (2013a). Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* **15**, 158-66.
- Goniewicz, M.L., Lingas, E.O., en Hajek, P. (2013b). Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: an internet survey. *Drug Alcohol Rev* **32**, 133-40.
- Grana, R., Benowitz, N., en Glantz, S.A. (2014). E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* **129**, 1972-86.
- Hajek, P., Etter, J.F., Benowitz, N., Eissenberg, T., en McRobbie, H. (2014). Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction* **109**, 1801-10.
- Hansson, L., Choudry, N.B., Karlsson, J.A., en Fuller, R.W. (1994). Inhaled nicotine in humans: effect on the respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol* (1985) **76**, 2420-7.
- Hoffmann, D., Brunnemann, K.D., Prokopczyk, B., en Djordjevic, M.V. (1994). Tobacco-specific N-nitrosamines and Areca-derived N-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *J Toxicol Environ Health* **41**, 1-52.
- Hoffmann, D., en Hoffmann, I. (1998). Letters to the editor, tobacco smoke components. *Beitr. Tabaksforsch. Int.* **18**, 49-52.
- Hua, M., Yip, H., en Talbot, P. (2013). Mining data on usage of electronic nicotine delivery systems (ENDS) from YouTube videos. *Tob Control* **22**, 103-6.
- Hubbs, A.F., Goldsmith, W.T., Kashon, M.L., Frazer, D., Mercer, R.R., Battelli, L.A., Kullman, G.J., Schwegler-Berry, D., Friend, S., en Castranova, V. (2008). Respiratory toxicologic pathology of inhaled diacetyl in sprague-dawley rats. *Toxicol Pathol* **36**, 330-44.
- IARC (2004). IARC monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100F. Formaldehyde. Lyon, France.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-29.pdf>.
- IARC (2007). IARC monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 89. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-nitrosamines. Lyon, France.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/recentpub/mono89.pdf>.
- IARC (2012). Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>.
- JECFA (1976). Twentieth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 1976, WHO Technical Report Series No. 599, FAO Food and Nutrition Series No. 1. Glycerol and glycerol di-acetate.
- Klein, R.G., Janowsky, I., Pool-Zobel, B.L., Schmezer, P., Hermann, R., Amelung, F., Spiegelhalder, B., en Zeller, W.J. (1991). Effects of long-term inhalation of N-nitrosodimethylamine in rats. *IARC Sci Publ*, 322-8.
- Kosmider, L., Sobczak, A., Fik, M., Knysak, J., Zaciera, M., Kurek, J., en Goniewicz, M.L. (2014). Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res* **16**, 1319-26.

- Kramer, M.S. (1987). Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* **80**, 502-11.
- MAK (1998). Diethylene glycol. MAK-value documentation 1998. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb11146e0010/full>.
- MAK (2007). Triethylene glycol. MAK-value documentation 2007. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb11227e4214/full>.
- McNeill, A., Etter, J.F., Farsalinos, K., Hajek, P., Le Houezec, J., en McRobbie, H. (2014). A critique of a World Health Organization-commissioned report and associated paper on electronic cigarettes. *Addiction*.
- Nitsch, A., Kalcher, K., Greschonig, H., en Pietsch, R. (1991). Heavy metals in tobacco smoke II: trace metals cadmium, lead, copper, cobalt and nickel in Austrian cigarettes and in particle phase and smoke gas. *Beitr. Tabakforsch. Int.* **15**, 19-32.
- NVWA (2014). Marktverkenning navulverpakkingen voor e-sigaretten en shishapennen. <http://www.vwa.nl/onderwerpen/consumentenartikelen/dossier/e-sigaret/nieuwsoverzicht/nieuwsbericht/2048401/gevaarsymbool-giftig-ontbreekt-op-veel-navulverpakkingen-e-sigaret-met-nicotin>.
- OECD (2002). SIDS initial assessment report Glycerol. OECD, Paris, France. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/56815.pdf>.
- Orr, M.S. (2014). Electronic cigarettes in the USA: a summary of available toxicology data and suggestions for the future. *Tob Control* **23 Suppl 2**, ii18-22.
- Pappas, R.S., Polzin, G.M., Zhang, L., Watson, C.H., Paschal, D.C., en Ashley, D.L. (2006). Cadmium, lead, and thallium in mainstream tobacco smoke particulate. *Food Chem Toxicol* **44**, 714-23.
- Pellegrino, R.M., Tinghino, B., Mangiaracina, G., Marani, A., Vitali, M., Protano, C., Osborn, J.F., en Cattaruzza, M.S. (2012). Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM). *Ann Ig* **24**, 279-88.
- Pierce, J.S., Abelman, A., Spicer, L.J., Adams, R.E., en Finley, B.L. (2014). Diacetyl and 2,3-pentanedione exposures associated with cigarette smoking: implications for risk assessment of food and flavoring workers. *Crit Rev Toxicol* **44**, 420-35.
- Renne, R.A., Wehner, A.P., Greenspan, B.J., DeFord, H.S., Ragan, H.A., Westerberg, R.B., Buschbom, R.L., Burger, G.T., Hayes, A.W., Suber, R.L., en Mosberg, A.T. (1992). 2-Week and 13-week inhalation studies of aerosolized glycerol in rats. *Inhal Toxicol* **4**, 95-111.
- RIVM (2013). Risicoschatting van de shisha-pen. Factsheet. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Nederland.
- RIVM (2014a). E-sigaretten Factsheet. <http://www.rivm.nl/dsresource?type=pdf&disposition=inline&objectid=rivm:242776&versionid=&subobjectname=>.
- RIVM (2014b). Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl>, Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.17, 23 juni 2014.
- Rustemeier, K., Stabbert, R., Haussmann, H.J., Roemer, E., en Carmines, E.L. (2002). Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 2: chemical composition of mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* **40**, 93-104.
- Schripp, T., Markewitz, D., Uhde, E., en Salthammer, T. (2013). Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* **23**, 25-31.



- Schroeder, M.J., en Hoffman, A.C. (2014). Electronic cigarettes and nicotine clinical pharmacology. *Tob Control* **23 Suppl 2**, ii30-5.
- SCOEL (1995). Recommendation from Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Ethylene glycol. SEG/SUM/40.
- Sekhon, H.S., Jia, Y., Raab, R., Kuryatov, A., Pankow, J.F., Whitsett, J.A., Lindstrom, J., en Spindel, E.R. (1999). Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* **103**, 637-47.
- Suber, R.L., Deskin, R., Nikiforov, I., Fouillet, X., en Coggins, C.R. (1989). Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* **27**, 573-83.
- Toxnet (2014). Toxicology Data Network on Propylene Glycol. US National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+174>.
- Trehy, M.L., Ye, W., Hadwiger, M.E., Moore, T.W., Allgire, J.F., Woodruff, J.T., Ahadi, S.S., Black, J.C., en Westenberger, B. (2011). Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **34**, 16.
- USEPA (1991). Integrated Risk Information System (IRIS). Acetaldehyde. <http://www.epa.gov/iris/subst/0290.htm>
- USEPA (2003). Integrated Risk Information System (IRIS). Acrolein. <http://www.epa.gov/iris/subst/0364.htm#refinhal>.
- Waldum, H.L., Nilsen, O.G., Nilsen, T., Rorvik, H., Syversen, V., Sanvik, A.K., Haugen, O.A., Torp, S.H., en Brenna, E. (1996). Long-term effects of inhaled nicotine. *Life Sci* **58**, 1339-46.
- WHO (2000). WHO Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E71922.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf).
- WHO (2002). Concise International Chemical Assessment Document 45. ETHYLENE GLYCOL: HUMAN HEALTH ASPECTS. World Health Organization, Geneva, Switzerland <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad45.htm>.
- WHO (2013). WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and second-hand smoke exposure in pregnancy. World Health Organization, Geneva, Switzerland <http://www.who.int/tobacco/publications/pregnancy/guidelinestobacco/mokeexposure/en/>.
- Wills, J.H., Coulston, F., Harris, E.S., McChesney, E.W., Russell, J.C., en Serrone, D.M. (1974). Inhalation of aerosolized ethylene glycol by man. *Clin Toxicol* **7**, 463-76.
- Wu, D., Landsberger, S., en Larson, S.M. (1997). Determination of the elemental distribution in cigarette components and smoke by instrumental neutron activation analysis. *J. Radioanalytical Nuclear Chem.* **217**, 77-82.
- Zhu, S.H., Sun, J.Y., Bonnevie, E., Cummins, S.E., Gamst, A., Yin, L., en Lee, M. (2014). Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* **23 Suppl 3**, iii3-9.

**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*