

LA SIGARETTA ELETTRONICA

*^oG. Biondi Zoccai, *R. Carnevale, *^oS. Sciarretta, *^oG. Frati

*Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche,
Università degli Studi "La Sapienza" di Roma.
^oDipartimento di AngioCardioNeurologia,
IRCCS NEUROMED, Pozzili - IS.

Abstract

Nonostante decennali sforzi, il fumo di sigaretta rimane altamente prevalente. Disincentivare l'uso di qualsiasi prodotto del tabacco è sicuramente lo strumento più efficace in questa battaglia per la sanità pubblica, ma atteggiamenti totalmente proibizionisti non sono percorribili. Ancor più complesso è l'approccio ai fumatori cronici, soprattutto se affetti da malattia cardiovascolare. Per supportare al meglio questi soggetti nel loro percorso clinico fino alla totale cessazione, è importante inquadrare ciascun paziente dal punto di vista clinico e psicologico, presentargli i migliori approcci per incentivare e supportare l'astinenza, come vareniclina e terapia nicotinic sostitutiva, e quindi procedere ad una raccomandazione individualizzata. La recente introduzione di sistemi elettronici per il rilascio di nicotina o il riscaldamento del tabacco (globalmente definibili sigarette elettroniche) pone un'importante sfida. In quanto plausibilmente un prodotto a rischio ridotto, la sigaretta elettronica potrebbe diventare uno strumento utile per accompagnare il paziente fumatore nel suo percorso fino all'astinenza dal tabacco, permettendo peraltro di individualizzare l'uso dei diversi tipi di sigarette elettroniche in funzione delle diverse caratteristiche del fumatore stesso. Tale tecnologia non va però sottovalutata alla luce degli specifici effetti potenzialmente lesivi sulla salute, e il suo uso va esplicitamente sconsigliato nei non fumatori, soprattutto di giovane età. Questo approccio cauto e pragmatico alla sigaretta elettronica, che eviti demonizzazioni ma anche facili entusiasmi, potrà auspicabilmente dare i risultati più favorevoli nella costante lotta al fumo di sigaretta.

Nonostante importanti progressi nella ricerca di base e in quella clinica, il fumo continua a rappresentare una sfida formidabile per la salute globale co-

me per il singolo soggetto¹. Solo in Italia, si stima che il fumo causi giornalmente almeno 200 decessi, che sarebbero totalmente evitabili se le persone si astenessero dal fumare, e se i fumatori cessassero immediatamente tale dipendenza. Nonostante le migliori intenzioni, è evidente che approcci totalmente proibizionisti sarebbero fallimentari se non addirittura controproducenti, come già dimostrato con le bevande alcoliche negli Stati Uniti quasi un secolo fa. Di qui la strategia adottata nella maggior parte delle nazioni di disincentivare l'uso delle sigarette e di altri prodotti del tabacco attraverso divieti specifici (ad esempio quello di fumare in luoghi pubblici), di rendere più costosi tali prodotti mediante tasse dedicate, di modificare la percezione soggettiva del fumatore (attraverso pacchetti dissuasivi, e vietando il fumo nei programmi di intrattenimento), e di informare in modo dettagliato e incisivo i potenziali fumatori². Complessivamente tali misure si sono mostrate abbastanza efficaci e hanno globalmente ridotto la prevalenza di fumatori, ma in modo solo parziale (tab. I). Importanti sforzi sono ancora necessari per ridurre ulteriormente il

Tabella I - Sintesi delle evidenze cliniche sulla prevenzione e sulla cessazione del fumo di sigaretta*.

<i>Tipologia</i>	<i>Strategie di sicura efficacia</i>	<i>Strategie incerte</i>	<i>Strategie inefficaci o dannose</i>
Terapia farmacologica	<ul style="list-style-type: none"> - Bupropione - Citisina - Clonidina - Nortriptilina - Terapia nicotinic sostitutiva[°] - Vareniclina[°] 	<ul style="list-style-type: none"> - Mecamilamina 	<ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetina - Iperico - Lobelina - Moclobemide - Naltrexone - Paroxetina - Selegilina - Sertralina - Vaccini nicotinici - Venlafaxina
Terapia non farmacologica	<ul style="list-style-type: none"> - Psicoterapia comportamentale - Sigarette elettroniche - Terapia psicosociale 	<ul style="list-style-type: none"> - Agopuntura - Terapia riabilitativa/ fisica 	
Altri interventi	<ul style="list-style-type: none"> - Campagne di mass media - Divieti legislativi - Formazione del personale sanitario - Incentivi economici - Materiali educativi cartacei - Programmi interattivi via internet o smartphone - Regolamenti istituzionali - Screening istituzionali - Uso delle cartelle cliniche elettroniche 	<ul style="list-style-type: none"> - Coinvolgimento di parenti e caregiver - Interviste motivazionali 	<ul style="list-style-type: none"> Coinvolgimento del partner

* basata su uno screening sistematico delle revisioni Cochrane sul tema del fumo.

[°] strategie particolarmente efficaci.

fumo. Come clinici, la nostra sfida è non solo prevenire la dipendenza dal fumo, ma soprattutto informare e aiutare i nostri pazienti fumatori a smettere e a mantenersi in astinenza. In particolare, il paziente cardiopatico fumatore rappresenta una grande sfida, in quando molti cardiopatici continuano a fumare nonostante una storia clinica significativa per eventi cardiovascolari maggiori.

In effetti, nonostante l'utilità degli approcci basati sulle 5A (Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange) e delle 5R (Relevance, Risk, Rewards, Roadblocks, Repetition), pochi fumatori riescono autonomamente a smettere di fumare, e questo vale sfortunatamente anche per i fumatori con un recente evento cardiovascolare maggiore. Di qui l'importanza di un approccio combinato che oltre alla gestione integrata del paziente comprenda anche la terapia farmacologica (fig. 1). Tra i vari trattamenti testati per promuovere la cessazione e l'astinenza dal fumo, sicuramente appaiono tra i più efficaci la vareniclina e la terapia nicotinic sostitutiva, soprattutto se basata sull'associazione di strumenti complementari, come ad esempio gomme da masticare e cerotti. Anche il bupropione mostra di avere un ruolo favorevole nel promuovere cessazione ed astinenza, anche se di grado inferiore rispetto a vareniclina e terapia nicotinic sostitutiva³. Sfortunatamente, anche usando sistematicamente tali trattamenti, la probabilità per un fumatore cronico di smettere effettivamente di fumare è deludentemente bassa.

Recentemente, sono stati introdotti tra i consumatori nuovi sistemi elettronici per il rilascio di nicotina (globalmente definibili come sigarette elettroniche, E-Cig) che appaiono particolarmente attraenti per i fumatori di sigarette a combustione⁴. Le E-Cig sono state evidentemente sviluppate e commercializzate a fini di lucro, e attualmente si stima che il 5% della popolazione adulta usi abitualmente le E-Cig, con stime ancora maggiori in alcuni gruppi partico-

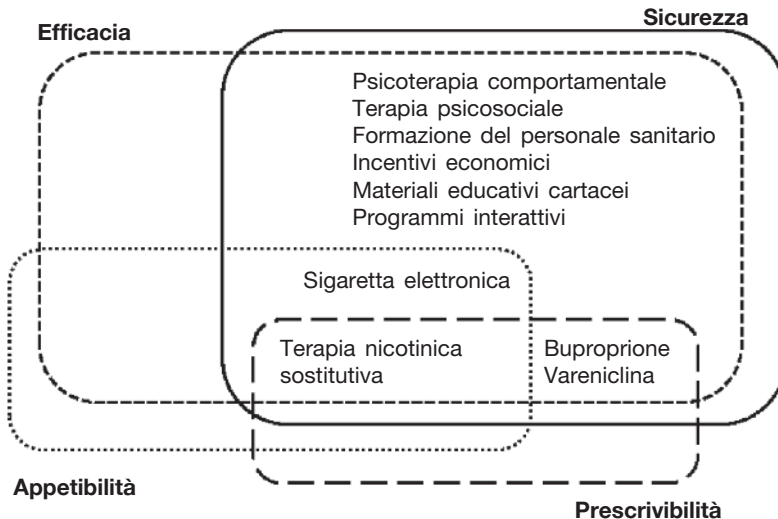


Fig. 1. Strategie per promuovere la cessazione e l'astinenza dal fumo di sigaretta nei soggetti fumatori, distinguendo 4 dimensioni principali: efficacia, sicurezza, prescrivibilità, ed appetibilità rispetto alla sigaretta tradizionale a combustione.

lari di soggetti, come gli adolescenti⁵. In un'ottica molto pragmatica, poco dopo la loro introduzione si è ipotizzato un loro potenziale uso per supportare i fumatori di sigarette tradizionali nel loro percorso di cessazione⁶. Scopo di questa breve rassegna è appunto riassumere le caratteristiche principali delle E-Cig, evidenziandone punti di forza e criticità e proponendo un approccio pragmatico per un loro uso consapevole da parte dei nostri pazienti⁷. Preliminarmente, va chiarito però che con il presente lavoro vogliamo illustrare la possibilità di usare in modo prudente le E-Cig come strategia di riduzione del rischio tra i fumatori cronici, ma in nessun modo incentivare o mantenere una neutralità verso l'uso delle E-Cig tra i non fumatori⁶⁻⁸. Tale uso va fortemente scoraggiato onde evitare nei prossimi decenni una nuova pandemia legata al possibile abuso di E-Cig, ad esempio tra gli adolescenti o insieme ai prodotti derivanti dalla cannabis.

Che cosa sono le E-Cig?

La maggior parte delle E-Cig sono sistemi elettronici operanti a batteria e capaci di generare un aerosol contenente nicotina scaldando mediante un filamento metallico a temperatura controllata (50°-250° C) una soluzione dedicata. Precisamente, vengono talora chiamate anche Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS). Tra le E-Cig più di successo attualmente possiamo citare ad esempio Blu (Blu, Charlotte, NC, USA) e Juul (PAX Labs, San Francisco, CA, USA)^{6,9}.

In tali dispositivi, la nicotina è dissolta in un liquido contenuto in un serbatoio, insieme a vari additivi. Tale liquido viene vaporizzato e poi surriscaldato dal filamento sopradescritto, generando quindi più precisamente un aerosol ricco di micro-goccioline con una consistenza, un sapore e un odore relativamente simili a quello del fumo generato dalla combustione del tabacco. Tali E-Cig non comportano quindi combustione, e comunemente si usa il termine vapare o svapare piuttosto che fumare, quando ci si riferisce alle E-Cig. Le caratteristiche dei liquidi per E-Cig sono altamente variabili, e conosciute in modo incompleto. Sono disponibili liquidi privi di nicotina, altri con concentrazioni e quantità variabili di nicotina, e liquidi variamente aromatizzati. I liquidi possono essere anche customizzati, e addirittura non è infrequente tra gli adolescenti l'aggiunta di prodotti della cannabis al liquido per E-Cig.

Di recente, alcune aziende del tabacco hanno proposto una variante alla E-Cig tradizionale, basata sul riscaldamento controllato di foglie di tabacco. Tali dispositivi elettronici vengono definiti Heat-Not-Burn (HNB) o Heat-Not-Smoke (HNS), e i più rappresentativi di questi sono glo (British American Tobacco, London, UK) e IQOS (Philip Morris International, Neuchatel, Svizzera)¹⁰. La peculiarità di questi dispositivi è l'uso di sigarette dedicate monouso, il cui tabacco viene scaldato in modo controllato da una lamina metallica fino a 350° C. Le E-Cig tipo HNB producono un fumo più simile a quello delle sigarette tradizionali, anche in termini di appetibilità, a fronte di una drastica riduzione (ma non completa eliminazione) del processo di combustione. Inoltre, non sono presenti gli stessi additivi che si trovano nei liquidi per E-Cig tradizionali, anche se sono ovviamente rintracciabili i contaminanti tipici delle foglie di tabacco. Si tratta quindi per molti aspetti di un prodotto intermedio tra E-Cig

tradizionali e sigarette a combustione, sia in termini di tossicità che di appetibilità. In altre parole, è verosimile che le E-Cig tipo HNB siano meno tossiche delle sigarette a combustione ma più tossiche delle E-Cig tradizionali, a fronte di un'appetibilità per il fumatore di sigarette tradizionali maggiore rispetto a quella delle E-Cig tradizionali.

Quali sono i rischi legati all'uso di E-Cig?

È difficile stabilire quali sono i reali rischi delle E-Cig, essendo state commercializzate solo alcuni anni orsono⁹⁻¹⁰. Pertanto, si possono valutare con una certa sicurezza solo i rischi a breve termine di tali dispositivi, mentre i rischi a lungo termine rimangono sconosciuti (tab. II). Pragmaticamente, è utile comunque distinguere i rischi legati all'assunzione di nicotina (ricapitolandoli brevemente), i rischi specifici delle E-Cig tradizionali, e i rischi specifici delle E-Cig tipo HNB. Sono noti gli effetti dannosi della nicotina a livello del sistema nervoso centrale, periferico, gastrointestinale, ed endocrino, tra gli altri. La nicotina è anche considerata un cancerogeno indiretto, in quanto capace di promuovere la carcinogenesi indotta da altre sostanze. I rischi specifici delle E-Cig tradizionali dipendono sostanzialmente dalle caratteristiche dei dispositivi (ad esempio rischio di sovradosaggio di nicotina o di esplosione della batteria) e delle soluzioni (ad esempio presenza di diluenti con effetti tossici specifici come il glicole polietilenico). Invece, a parte i possibili inconvenienti legati al dispositivo, i rischi delle E-Cig tipo HNB sono più simili a quelli delle sigarette a combustione, anche se le emissioni di sostanze tossiche sono nettamente inferiori (con riduzioni anche del 95-99% rispetto a queste ultime).

Tabella II - Potenziali rischi e benefici legati all'uso delle sigarette elettroniche rispetto alle sigarette tradizionali a combustione.

<i>Rischi verosimili</i>	<i>Incertezze</i>	<i>Benefici verosimili</i>
- Epatotossicità*	- Rischio acuto e cronico globale	- Minor costo*
- Creazione di miscele artigianali (anche contenenti prodotti della cannabis o altri stupefacenti)	- Rischio cronico cardiovascolare	- Minore citotossicità
- Elusione di divieti al fumo	- Rischio cronico oncologico	- Minore contaminazione ambientale ed effetti da fumo passivo
- Rilascio di glicole propileno*	- Rischio cronico polmonare	- Minore disruzione endoteliale
- Aumento dei lipidi ematici proaterosclerotici	- Rischio legato al fumo durante gravidanza e allattamento	- Minore effetto proaggregante
- Rischio di sovradosaggio di nicotina	- Rischio legato al fumo passivo	- Minore emissione di carbonili (formaldeide, acetaldeide, propionaldeide, crotonaldeide, acroleina)
- Rischio di esplosione della batteria	- Rischio legato all'uso in età adolescenziale	- Minore emissione di monossido di carbonio
		- Minore emissione di nicotina*
		- Minore reazione infiammatoria sistemica e delle vie respiratorie
		- Minore stress ossidativo

*limitatamente ad alcuni tipi di sigarette elettroniche o specifiche modalità di utilizzo (ad esempio aspirazione non intensa).

Il nostro gruppo ha studiato in dettaglio gli effetti vascolari, ossidativi e piastrinici delle E-Cig tradizionali e di quelle tipo HNB negli studi SUR-VAPES (Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking)¹¹⁻¹⁴. Nello studio SUR-VAPES è stato confrontato l'effetto ossidante e piastrinico del fumo acuto di sigarette a combustione ed E-Cig tradizionali in 40 soggetti (20 fumatori e 20 non fumatori), evidenziando come queste ultime avessero un effetto ossidante e proaggregante meno intenso rispetto alle sigarette tradizionali, soprattutto nei fumatori¹¹⁻¹². In effetti, una specifica sotto-analisi dello studio SUR-VAPES ha evidenziato come l'effetto tossico di sigarette a combustione ed E-Cig sia tipicamente meno marcato nei fumatori cronici, mentre è chiaramente più accentuato nei soggetti naive.

Nello studio SUR-VAPES 2 sono stati randomizzati 20 fumatori a fumare sigarette a combustione, E-Cig tradizionali, ed E-Cig tipo HNB¹⁴. Tutti e tre i tipi di sigarette hanno dimostrato un impatto acuto sfavorevole su pressione arteriosa, vasodilatazione endotelio dipendente, stress ossidativo, e aggregazione piastrinica. Le E-Cig tipo HNB mostravano avere un effetto ipertensivo ed ossidante meno grave rispetto alle altre sigarette, mentre mostravano un effetto simile a quello delle E-Cig tradizionali in termini di vasodilatazione endotelio dipendente e aggregazione piastrinica. D'altronde, le E-Cig tipo HNB apparivano più appetibili e soddisfacenti delle E-Cig tradizionali. Pertanto, tali risultati supportano il potenziale uso delle E-Cig come prodotto a rischio ridotto (ma non nullo) per supportare la cessazione e l'astinenza dal fumo.

Come si possono usare consapevolmente le E-Cig nei fumatori cronici?

Le E-Cig non sono un dispositivo medico, non esistono domande di approvazione presso enti regolatori come strumenti per promuovere l'astinenza dal fumo di sigaretta tradizionale, e anche le richieste di indicazione come prodotto a rischio ridotto sono state negate⁶. Pertanto, sconsigliamo assolutamente dal considerare le E-Cig come uno strumento medico. La cessazione dal fumo deve basarsi piuttosto in prima istanza sugli strumenti con dimostrata efficacia e sicurezza (tab. I, fig. 1). Ciononostante, come rispondere pragmaticamente ad un fumatore cronico che ci chiede il nostro parere in merito alle E-Cig?

Il primo approccio, caldeggiato ad esempio da Stanton Glantz, pioniere nella lotta al fumo, è di sconsigliare qualsiasi tipo di uso delle E-Cig, onde minimizzarne i rischi, motivando invece i fumatori all'astensione e all'adozione delle terapie con comprovato e favorevole rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio⁶. Ovviamente non siamo contrari a questa strategia, ma pragmaticamente e soggettivamente siamo convinti che rischi di buttare via il bambino con l'acqua sporca, e rischi di perdere un'opportunità importante.

In effetti, l'approccio alternativo, supportato ad esempio da Chris Bullen e altri^{6,15}, è di informare i pazienti fumatori che non riescono a smettere di fumare nonostante l'uso di terapie dedicate, sulla possibilità di usare le E-Cig con lo scopo di cessare l'uso di sigarette a combustione (fig. 2). Espandendo questo approccio, riteniamo utile l'uso delle E-Cig con i seguenti obiettivi, in ordine preferenziale decrescente:

- 1) cessare completamente l'uso della sigaretta tradizionale e passare temporaneamente all'uso di E-Cig, fissando in anticipo una data futura di cessazione di quest'ultima;

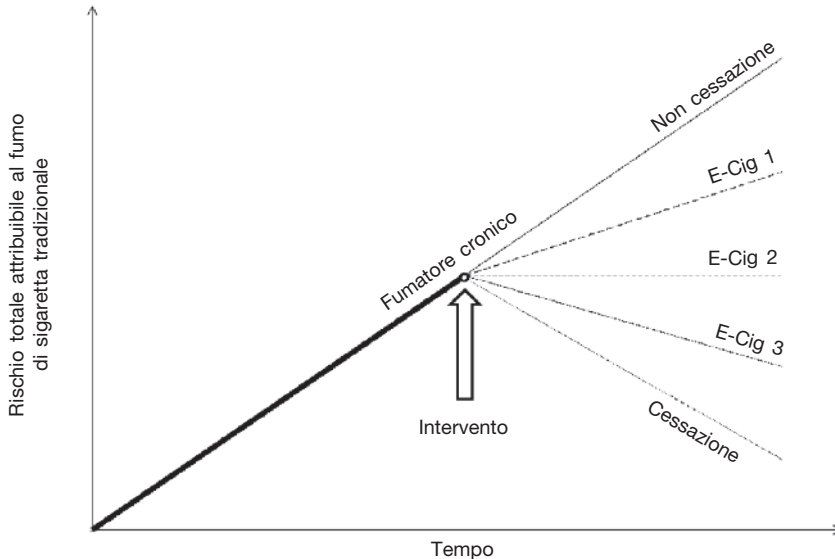


Fig. 2. Diagramma riassuntivo della riduzione del rischio clinico associato alla cessazione e l'astinenza dal fumo di sigaretta a combustione, e potenziale parziale riduzione di tale rischio passando alla sigaretta elettronica (E-Cig). La freccia indica il momento in cui il soggetto fumatore tenta di smettere di fumare, considerando varie possibilità in funzione della sua motivazione alla cessazione. Sono ipotizzabili scenari diversi in funzione della sicurezza e tollerabilità di ciascuna E-Cig, ma anche della capacità della stessa di motivare l'astinenza dalla sigaretta a combustione. Ad esempio, una E-Cig a maggior rischio di tossicità e solo parzialmente motivante all'astinenza dalla sigaretta a combustione (E-Cig 1) sarà associata a una riduzione del rischio inferiore rispetto ad una E-Cig particolarmente sicura e fortemente motivante all'astinenza dalla sigaretta a combustione (E-Cig 3). Prodotti con caratteristiche intermedie (E-Cig 2) conferiranno una riduzione del rischio intermedia tra questi due estremi.

- 2) cessare completamente l'uso della sigaretta tradizionale e passare all'uso di E-Cig, rivalutando periodicamente la dipendenza da quest'ultima onde fissarne eventualmente la cessazione;
- 3) ridurre temporaneamente l'uso di sigaretta tradizionale (ad esempio dimezzando il numero di sigarette fumate giornalmente) aggiungendo il concomitante uso di E-Cig, fissando in anticipo una data futura di cessazione di sigaretta tradizionale e, successivamente, di E-Cig.

Allo stesso modo, alla luce delle verosimili differenze in termini di sicurezza e appetibilità tra le diverse E-Cig, si possono distinguere due approcci alternativi:

- a) uso di E-Cig tradizionali;
- b) uso di E-Cig tipo HNB.

Ovviamente un approccio tipo 1a è per molti versi il più attraente, vista la possibilità di ridurre mediante le E-Cig i rischi associati alle sigarette tradizionali (ad esempio legati al monossido di carbonio e alla carcinogenicità), tuttavia una scelta pragmatica e individualizzata è essenziale per massimizzare l'efficacia clinica delle E-Cig. Ad esempio, in un soggetto con forte dipendenza (punteggio al test di Fagerström di 10), è plausibile che sia più efficace ten-

tare prima con le E-Cig tipo HNB che con quelle tradizionali, rimanendo pronti a lasciar temporaneamente coesistere sigaretta tradizionale e E-Cig, onde permettere al paziente di familiarizzare favorevolmente con queste ultime, e contemporaneamente disassuefarlo alle sigarette a combustione.

Conclusioni

La sigaretta elettronica, quale plausibilmente un prodotto del tabacco a rischio ridotto rispetto alla sigaretta a combustione, potrebbe diventare uno strumento utile per accompagnare il paziente nel suo percorso di astinenza dal tabacco. Tale tecnologia non va però sottovalutata alla luce degli specifici effetti potenzialmente lesivi sulla salute, e il suo uso va esplicitamente sconsigliato nei non fumatori. Questo approccio cauto e pragmatico alla sigaretta elettronica, che eviti demonizzazioni ma anche facili entusiasmi, potrà auspicabilmente dare i risultati più favorevoli nella lotta al fumo di sigaretta.

Appendice

Questa rassegna è stata basata su un'analisi dettagliata della letteratura scientifica, identificando revisioni sistematiche pertinenti le sigarette elettroniche indicizzate in PubMed usando la seguente stringa: (electronic AND cigarette) OR ecig OR e-cig e-cigarette OR ecigarette OR heat-not-burn OR iqos OR (“heat” AND “not” AND “smoke”) AND systematic[sb].

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Srivastava P, Currie GP, Britton J.* Smoking cessation. *BMJ* 2006; 332:1324-6
- 2) *Hoffman SJ, Tan C.* Overview of systematic reviews on the health-related effects of government tobacco control policies. *BMC Public Health* 2015; 15:744
- 3) *Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T.* Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD009329
- 4) *Glasser AM, Collins L, Pearson JL, et al.* Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2017; 52:e33-e66
- 5) *Mirbolouk M, Charkhchi P, Kianoush S, et al.* Prevalence and Distribution of E-Cigarette Use Among U.S. Adults: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016. *Ann Intern Med* 2018 Aug 28 (Epub ahead of print).
- 6) *Yeh JS, Bullen C, Glantz SA.* Clinical Decisions. E-Cigarettes and Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2016; 374:2172-4
- 7) *Biondi-Zoccai G, Peruzzi M, Frati G.* E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *N Engl J Med* 2018; 379:991-2
- 8) *Elias J, Ling PM.* Invisible smoke: third-party endorsement and the resurrection of heat-not-burn tobacco products. *Tob Control* 2018 Jun 6 (Epub ahead of print)
- 9) *Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K, Leischow SJ.* Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette. *Addiction* 2018 Jun 19 (Epub ahead of print)
- 10) *Newton JN, Dockrell M, Marczyklo T.* Making sense of the latest evidence on electronic cigarettes. *Lancet* 2018; 391:639-642

- 11) *Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, et al.* Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest* 2016; 150:606-12
- 12) *Nocella C, Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, et al.* Impact of Tobacco Versus Electronic Cigarette Smoking on Platelet Function. *Am J Cardiol* 2018 Aug 3 (Epub ahead of print)
- 13) *Mastrangeli S, Carnevale R, Cavarretta E, et al.* Predictors of oxidative stress and vascular function in an experimental study of tobacco versus electronic cigarettes: A post hoc analysis of the SUR-VAPES 1 Study. *Tob Induc Dis* 2018; 16:18
- 14) *Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, et al.* Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco cigarettes: the Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2018 - in press.
- 15) *Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS.* Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control* 2018 Sep 4 (Epub ahead of print)
- 16) *Collishaw N.* This should change everything: using the toxic profile of heat-not-burn products as a performance standard to phase out combustible cigarettes. *Tob Control* 2018 Jul 21 (Epub ahead of print)