

ABSTRACT

Nikotinposer er røgfrie nikotinprodukter, der i modsætning til snus ikke indeholder tobak. Det er ulovligt at sælge snus i hele EU, bortset fra Sverige, mens det er lovligt at sælge nikotinposer til unge over 18 år. I de seneste år er forbruget af røgfrie nikotinprodukter steget markant, især blandt de helt unge. Formålet med denne systematiske oversigtsartikel er at kortlægge eksisterende evidens vedrørende brug af nikotinposer og orale helbredsrisici forbundet hermed. Litteratursøgningen blev udført i PubMed, MEDLINE og Embase. Kun 10 ud 16 identificerede artikler opfyldte kriterierne for inklusion. Litteratursøgningen viser, at der endnu er et beskedent antal videnskabelige artikler om nikotinposers potentielle skadelige virkninger på det orale helbred, og de er primært baseret på tværsnitstudier og eksperimentelle studier. Mange af dem er forbundet med stærke interessekonflikter, da de er skrevet af tobaksindustrien. Resultaterne indikerer, at nikotinposer er mindre skadelige end både snus og cigaretter. De kan dog ikke anbefales som alternativ på grund af afhængighedsrisiko, negative effekter på hjernens udvikling, hjerte-kar-systemet og udfaldet af en graviditet. Andre resultater peger i retning af øget risiko for udvikling af inflammatoriske og toksiske reaktioner i mundslimhinden. Denne oversigtsartikel understreger behovet for yderligere forskning, især for longitudinelle studier, udført af uafhængige forskere. For at beskytte især børn og unge, er der i Danmark netop vedtaget en lov, der med ikrafttræden fra 1. april 2025 skal øge reguleringen af nikotinprodukters indhold af nikotin og aromastoffer.

EMNEORD

Nicotine | nicotine pouches | oral mucosa | oral health, humans



Korrespondanceansvarlig sidsteforfatter:
ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN
amlp@sund.ku.dk

Nikotinposer og det orale helbred

ZAHER ATRACH*, tandlæge

CHARLOTTA PISINGER, professor, Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse, Bispebjerg-Frederiksberg Hospitaler, Region Hovedstaden, og Syddansk Universitet, Statens Institut for Folkesundhed

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, professor, ph.d., Oral Patologi og Medicin, Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

*Artikeludkast udfærdiget i forbindelse med kandidatspeciale ved Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, foråret 2024.

► Accepteret til publikation den 22. januar 2025

[Online før print]

N

IKOTINPOSER ER RØGFRIE NIKOTINPRODUKTER, DER IKKE INDEHOLDER TOBAK.

Anvendelsen af nikotinposer er steget markant de seneste år, især blandt de helt unge (1). Det skønnes, at ca. 13 % af alle danske unge mellem 15 og 29 år brugte nikotinposer dagligt eller lejlighedsvis i 2023 (2). Det vækker bekymring, idet børn og unge er særligt udsatte på grund af nikotins skadelige virkninger på hjernens udvikling (3). Det er således vist, at brug af nikotin øger risikoen for at udvikle kognitive problemer, herunder forringet koncentrationsevne, samt angst og depression (3). Nikotin aktiverer det sympatiske nervesystem, som fører til udskillelse af katekolaminer, hvilket resulterer i øget puls og systolisk blodtryk, øget vaskulær tonus samt øget kontraktion af myokardiet og øget iltbehov til myokardiet. Desuden er det vist, at nikotin medfører endotel dysfunktion, øget insulinresistens, øget total kolesterol og LDL-kolesterol, hvilket bidrager til udvikling af aterosklerose (4). Graviditeten påvirkes også negativt af nikotin, idet der bl.a. er påvist øget risiko for tidlig fødsel, dødfødsel og nedsat udvikling af lungefunktion hos fosteret (5).

Der er derfor også en stigende bekymring for, at brug af nikotinposer har skadelige virkninger på det orale helbred. Det er veldokumenteret, at brug af konventionelle snusposer, der indeholder tobak og tobaksspecifikke nitrosaminer, fører til for-

andringer i mundslimhinden, dér hvor snusposen appliceres, typisk i sulcus alveolobuccalis og på gingiva ("snuff dippers lesion") (6,7). Et eksperimentelt studie på bukkale fibroblaster, der blev stimuleret med snusekstrakt, fandt, at niveauerne af vækstfaktorer (henholdsvis "hepatocyte" og "keratinocyte growth factor") øges i takt med stigende snuskoncentrationer, og de antages derfor at udgøre vigtige parakrine vækstfaktorer ved den epitheliale hyperplasi, som ses ved brug af snus (8). Risikoen for oral cancer ved brug af snus er omdiskuteret. En nyere systematisk oversigtsartikel og metaanalyse fandt ingen signifikant sammenhæng mellem brug af svensk snus og oral cancer (9). Et mindre svensk studie fandt dog, at oral cancer i

alle tilfælde var opstået samme sted i mundhulen, hvor mændene placerede deres snus (10). Derimod er der fundet en signifikant højere risiko for udvikling af cancer i oesophagus, pancreas, ventrikel og rectum hos mænd med mangeårigt brug af svensk snus end hos mænd, der ikke bruger snus (11). Salg og markedsføring af snus er forbudt i hele EU med undtagelse af Sverige.

Nikotinposer anvendes på samme måde som snus- og tyggetobaksposer. Blandt unge omtales nikotinposer ofte som "snus", selvom de indholdsmæssigt adskiller sig væsentligt fra de tobaksholdige produkter. Nikotinposer er oftest fremstillet af en semisyntetisk cellulose, som er tilsat en biologisk nedbrydelig polymer (bindemiddel), der smelter ved opvarmning og derved forsejler posens kanter. Indholdet i poserne omfatter, ifølge producenterne, nikotin, stabilisatorer og fortykningsmidler, pH-regulerende midler, fugtmidler, smagsstoffer, sødemidler og konserveringsmidler. I nogle tilfælde er der fundet formaldehyd og ammonium i nikotinposer (12). Brugere af nikotinposer anvender typisk en nikotinpose i under 30 minutter.

Der er rapporteret om et stigende antal tilfælde af mundslimhindeforandringer relateret til brug af nikotinposer i form af gingivale retraktioner og hyperkeratinisering og rødme af slimhinden i omslagsfolden, hvor nikotinposen appliceres (13). Den faktiske prævalens kendes dog endnu ikke. Nikotinposer markedsføres af producenterne som et sundere alternativ til tobaksrygning og som mindre skadelige end de tobaksholdige snusposer. Nikotinindholdet kan dog være højt (nogle nikotinposer på nettet indeholder 120 mg pr. pose), og samtidig giver de øvrige indholdsstoffer anledning til bekymring om mulige langtidsskadevirkninger.

Formålet med denne systematiske oversigtsartikel er at afdekke nyeste viden vedrørende nikotinposers mulige orale helbredsrisici. Sidstnævnte omfatter mundslimhindeforandringer, oral cancer, potentielt maligne orale tilstande, parodontale sygdomme, caries og xerostomi/nedsat spyttsekretion. De un- ▶

FAKTABOKS

Snus har været anvendt i flere hundrede år, og i 1973 blev svensk snus første gang portionspakket og solgt i poser (14). I 2008 kom nikotinposer for alvor på markedet.

En nikotinpose indeholder nikotinsalte, hydroxypropylcellulose, mikrokrySTALLINSK cellulose, maltitol, gummi arabicum, natriumkarbonat, natriumbikarbonat, acesulfam K, og aromastoffer (fx pebermynte) (15). Varierende nikotinindhold (op til 60 mg eller mere) og vandindhold og pH-værdi (16,17).

Koncentrationen af nikotin, der frigives til hjernen, er højere end ved rygning af cigaretter (18).

Nikotinabstinenser kan omfatte irritabilitet, uro, rastløshed, fornemmelse af stress og angst, hvilket øger risikoen for tilbagefald til tobaks-/nikotinfbrug (19).

Søgestrategi

Søgestreng		
Search:	nicotine AND pouch* or tobacco AND pouch* Filters: English, from 1985-2024 Sort by: Most Recent	((("nicotine"[MeSH Terms] OR "nicotine"[All Fields] OR "nicotine s"[All Fields] OR "nicotines"[All Fields]) AND "pouch*" [All Fields]) OR ("tobacco products"[MeSH Terms] OR "tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields] OR "tobacco"[All Fields] OR "nicotiana"[MeSH Terms] OR "nicotiana"[All Fields] OR "tobacco s"[All Fields] OR "tobaccos"[All Fields])) AND "pouch*" [All Fields]) AND ((english[Filter]) AND (1985:2024[pdat]))
Translations		
Nicotine	"nicotine"[MeSH Terms] OR "nicotine"[All Fields] OR "nicotine's"[All Fields] OR "nicotines"[All Fields]	
Tobacco	"tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields] OR "tobacco"[All Fields] OR "nicotiana"[MeSH Terms] OR "nicotiana"[All Fields] OR "tobacco's"[All Fields] OR "tobaccos"[All Fields]	

Tabel 1. Anvendt søgestrategi, herunder kombinationer af søgeord.

Table 1. Applied search strategy including combinations of search words.

derliggende mekanismer bag udvikling af orale forandringer relateret til nikotinposer diskuteres med udgangspunkt i viden fra studier om snus, dyreeksperimentelle studier og studier vedrørende nikotinposernes indholdsstoffer (Faktaboks).

PICO-model

Patient/ population	Personer, der bruger nikotinposer (inklusive rygere og ikkerygere)
Intervention	Brugen af nikotinposer
Comparison	Sammenlignet med brugere af snus og personer, der ikke anvender tobak
Outcome	Effekten af nikotinposer på det orale helbred

Table 2. PICO-model, som blev anvendt til indkredsning af forskningsspørgsmål og struktureret litteratursøgning.
Table 2. The PICO-model used for precision of the research questions and structured literature search.

METODER

Der er foretaget en systematisk søgestrategi for at identificere artikler omhandlende nikotinposer og deres effekt på det orale helbred. Litteratursøgningen blev gennemført i databaserne PubMed, MEDLINE og Embase. Den anvendte søgestreng fremgår af Tabel 1.

Inklusionskriterierne omfattede engelsksprogede, peer-reviewed originalartikler fra 2010 og indtil november 2024 omhandlende humane studier (personer, der bruger nikotinposer, herunder sammenlignet med brugere af snus) samt eksperimentelle studier (effekten af nikotin og aromastoffer belyst ved hjælp af fx cellekulturer) med tobaksfrie nikotinposer. Desuden skulle der være et tilgængeligt abstract. Eksklusionskriterierne omfattede ikkeengelsksprogede artikler, utilgængeligt abstract, artikler, der ikke vedrørte tobaksfrie nikotinposer samt systematiske reviews og andre ikkeoriginale artikler. Screeningsprocessen med gennemgang af titler og abstract blev udført af forfatterne (ZA og AMLP). Der var stor overensstemmelse i forhold til valg af artikler, som opfyldte kravene til inklusion. Platformen RAYYAN blev anvendt til at systematisere de identificerede artikler og ekstrapolere data samt vægte dem i for-

PRISMA flowchart

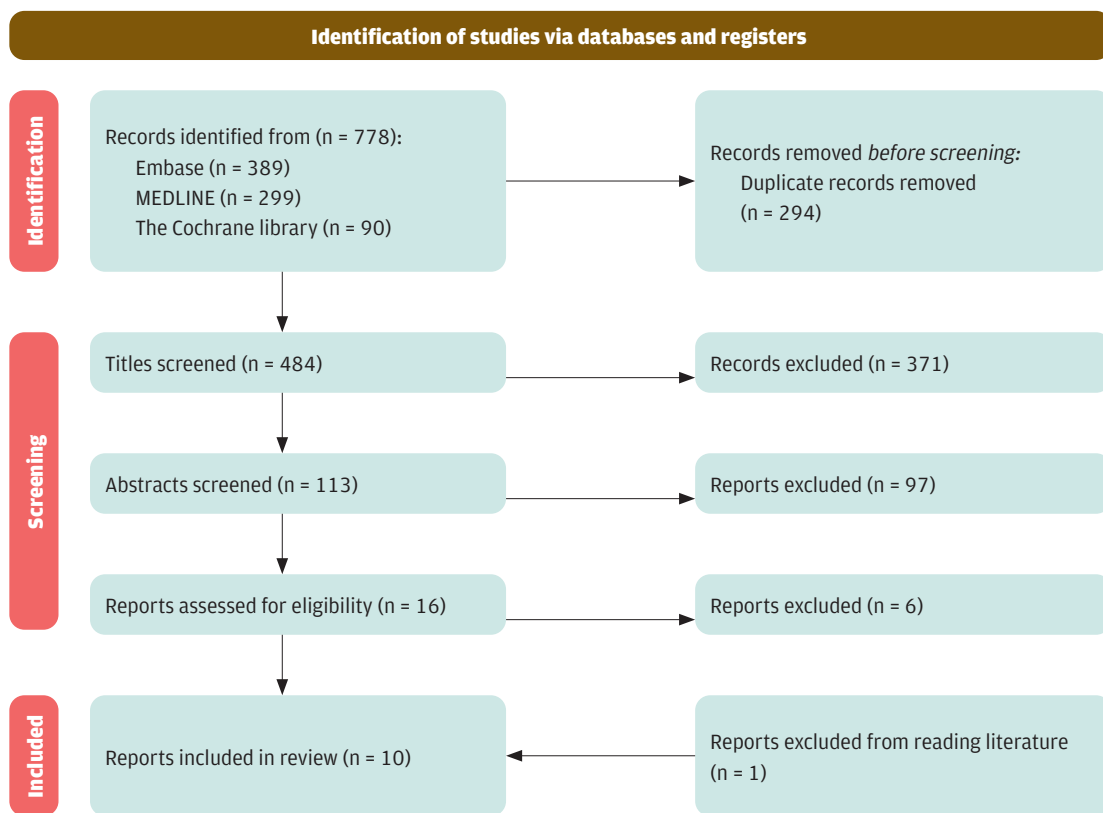


Fig. 1. PRISMA flowdiagram, der viser den systematiske gennemgang, databasesøgningerne, antallet af screenede abstracts og de fulde tekster, der er identificeret og inkluderet.

Fig. 1. The PRISMA flow diagram for the systematic review detailing the database searches, the number of abstracts screened, and the full texts retrieved and included.

hold til inklusion. En PICO-model blev anvendt til at indkredse vores forskningsspørgsmål og strukturere litteratursøgningen (Tabel 2).

RESULTATER OG DISKUSSION AF LITTERATURGENNEMGANG

Søgestrategien identificerede i alt 778 artikler, hvoraf 294 var dubletter. Efter en systematisk screening blev 10 artikler udvalgt, som opfyldte inklusionskriterierne. Fig. 1 viser et flowchart (PRISMA), der illustrerer antallet af artikler der blev identificeret og screenet. Fire artikler var kliniske tværsnitsstudier, mens de resterende seks var eksperimentelle. To eksperimentelle studier undersøgte effekten af nikotinposer på cellekulturer, og fire analyserede indholdsstoffer i nikotinposer, herunder toksicitet. To kliniske studier fokuserede på ændringer i specifikke biomarkører relateret til brugen af nikotinposer, og endelig undersøgte ét studie nikotinposernes effekt på mundslimhinden. Artiklerne blev publiceret mellem 2021 og 2023. Tabel 3 viser oversigt over de inkluderede artikler.

Denne systematiske litteraturgennemgang viser, at der endnu er sparsomt med videnskabelige artikler, som belyser nikotinposers mulige skadelige virkninger på det orale helbred. En væsentlig forklaring herpå er, at brug af nikotinposer er et relativt nyt fænomen, og der går tid, før forandringerne kommer til udtryk, og før tandlæger og tandplejere identificerer en mulig sammenhæng. Der er formentlig også faktorer som graden af eksposition, der spiller en rolle. Desuden er det fortsat relativt nyt at spørge patienten om vaner med brug af nikotinposer, andre røgfrie nikotinprodukter og e-cigaretter. Det er også muligt,

klinisk relevans

De seneste år er brugen af nikotinposer blevet mere udbredt, især blandt de helt unge. Tandlæger spiller en central rolle i at identificere de orale helbredsrisici, der kan være forbundet med brug af nikotinholdige produkter. Det er selvsagt også vigtigt, at tandlæger er opdaterede i forhold til den seneste viden om de forskellige røgfrie nikotinprodukters mulige sundhedsskadelige virkninger for at kunne rådgive deres patienter bedst muligt. Denne oversigtsartikel understreger behovet for øget opmærksomhed på nikotinposers potentielle skadevirkninger samt rådgivning om afhængighed og sundhedsrisici.

at underrapportering fra patientens side både i forhold til brug i det hele taget, men også omfanget, som kan sløre identifikationen af sammenhænge. Hovedparten af de eksperimentelle studier analyserede nikotinposernes indholdsstoffer. De er naturligvis væsentlige som grundlag for at forklare potentielle toksiske effekter på mundslimhinden og kroppen i øvrigt. De kliniske studier, der er inkluderet, er alle tværsnitsstudier. Der blev ikke fundet longitudinelle studier, men disse må forventes at komme indenfor nærmeste fremtid. Longitudinelle studier er selvsagt af interesse til belysning af permanente skader ved brug af nikotinposer og risikoen for udvikling af oral cancer eller andre cancerformer. ▶

Inkluderede artikler

Forfatter og år	Studiedesign og -population	Formål	Konklusion
Kliniske studier			
Alizadehgharib S. et al. (22)	Klinisk tværsnitsstudie kombineret med et <i>in vitro</i> -studie. 60 raske brugere af snus, som skulle skifte til brug af nikotinposer.	Effekt af nikotinposer på snusinducerede mund-slimhindeforandringer.	Brug af nikotinposer synes at være forbundet med mindre udbredte kliniske slimhindeforandringer og lavere produktion af proinflammatoriske cytokiner end brug af tobaksholdig snus.
Azzopardi D. et al. 2022 (23) ▲	Klinisk tværsnitsstudie 97 brugere af Velo® nikotinposer 30 rygere, 29 tidligere rygere og 39 ikkerygere.	Sammenligning af biomarkører i udåndingsluft og blod (fractional exhaled nitric oxide), 8-epi-prostaglandin F2α Type III, carboxy-haemoglobin, white blood cell count, soluble intercellular adhesion molecule-1 og high-density lipoprotein samt biomarkører for N-nitrosamineksponering hos brugere af nikotinposer og tobaksrygere og ikkenikotinbrugere.	Brugere af nikotinposer er mindre eksponeret for tobakstoksiner og mere gunstige biomarkører end rygere.
Rensch J. et al. 2023 (20) ▲	Klinisk randomiseret kontrolleret studie. 29 cigaretrygere, 3 grupper (hhv. 28, 30 og 30 personer), stoppede med rygning og fik nikotinposer, med forskellige nikotinkoncentrationer. 29 stoppede med at ryge og brugte ikke andre nikotinprodukter.	Måling af ændringer i biomarkører for eksposition for nitrosaminer og tungmetaller, primært i urin hos cigaretrygere, rygere, der stopper og skifter til nikotinposer, og hos rygere, der stopper, men ikke anvender andre nikotinprodukter.	Der blev fundet en betydelig reduktion i eksponering for skadelige og potentielt skadelige komponenter, hvilket tyder på, at et skift fra cigaret-rygning til nikotinposer kan være gunstigt for voksne rygere.

Tabel 3 fortsættes næste side

Fortsat fra forrige side

Forfatter og år	Studiedesign og -population	Formål	Konklusion
Eksperimentelle studier			
Azzopardi D. et al. 2021 (27) ▲	Eksperimentelt studie med analyse af nikotinposers skadelige og potentielt skadelige indholdsstoffer.	Evaluerings af nikotinposers toksiske stoffer i forhold til snus og andre nikotinprodukter.	Nikotinposer havde lavere niveauer af 10 HPHCs (Harmful and Potentially Harmful Constituents) end snusposer og sammenlignelige/ikke-målbare niveauer af yderligere 13 indholdsstoffer.
Mallock-Ohnesorg N. et al. 2023 (25)	Eksperimentelt studie med laboratorieanalyser af aromastoffer. Screening for aromastoffer i 48 forskellige nikotinposer vha. gaskromatografi og massespektrometri samt måling af toksicitet.	Måling af aromastoffer og toksikologisk vurdering af indholdsstoffer i nikotinposer.	Identifikation af 186 forskellige stoffer i nikotinposer, herunder nogle potentielt skadelige stoffer, der overskrider de acceptable daglige indtagelsesgrænseværdier fastsat af europæiske og internationale fødevarer-sikkerhedsorganisationer. Desuden identifikation af ikkegodkendte aromastoffer og muligt kræftfremkaldende stoffer.
Mallock N. et al. 2022 (17)	Eksperimentelt studie med laboratorieanalyse af nikotinposers indhold af nitrosaminer.	Undersøgelser af koncentrationen af nikotin og tobaks-specifikke nitrosaminer (TSNA).	Nikotinindholdet i produkterne varierede fra 3,8 til 47,4 mg/pose, og TSNA-niveauerne var lavere end i snus, men nikotinposer udgør stadig sundhedsrisici. Cytotoksicitet og oxidativt stressrespons blev observeret, især for smagsstoffer.
Miller-Holt J. et al. 2022 (27) ▲	Eksperimentelt <i>in vitro</i> -studie. Ekstrakter fra nikotinposer, snus og/eller 1R6F referencecigaret blev testet på en EpiGingival™ 3D vævsmodel.	Evaluerings af nikotinposers mutagene og cytotoksiske potentiale.	Resultaterne indikerede, at de testede produkter ikke var mutagene, genotoksiske eller cytotoksiske, hvorimod 1R6F (reference-cigaretten) var. Ekstrakterne fra produkterne blev klassificeret som ikkeirriterende i den gingivale vævsmodel.
Rinaldi S. et al. 2023 (24)	Eksperimentelt <i>in vitro</i> -studie på humane gingivale fibroblaster.	Bestemme toksiciteten og indholdet af smagsstoffer i nikotinposer, da der stadig er uklarhed om de tilknyttede risici med hensyn til toksicitet og afhængighedsrisiko.	Fund af cytotoksicitet i 2 af de 5 nikotinposer. Genekspressionen af in-terleukin 6 (IL-6) og heme-oxygenase 1 (HMOX1) var opreguleret. ROS-produktionen var enten øget eller reduceret af en nikotinpose. CRP1.1 forårsagede en opregulering af IL-6 og øget ROS-produktion. Toksicitet var ikke direkte afhængig af nikotinkoncentration og osmolaritet. Der blev påvist 56 smagsstoffer i de 5 nikotinposer, hvoraf 7 klassificeres som potentielt skadelige ifølge den europæiske klassificerings-, mærknings- og emballageregulering.
Shaikh S. et al. 2022 (29)	Eksperimentelt <i>in vitro</i> -studie på gingivale epitelceller og bronkiale epitelceller.	Analyse af effekten af nikotinposer på inflammation i oralt og bronkialt epitel.	Smagsvarianter i nikotin-poser har forskellig toksicitet og inflammatoriske virkninger på gingivale og bronkiale epitelceller. Der observeres øget ROS-produktion, cytokinfrigivelse og cytotoksicitet, afhængigt af smagsvarianten, og om den indeholder tobaksbaseret eller tobaksfri nikotin.
Stanfill S. et al. 2021 (16)	Eksperimentelt studie med laboratorieanalyse af nikotinposers nikotinindhold.	Biokemisk analyse af nikotinposer.	Variierende mængde af nikotin/fri nikotin, vandindhold og pH-værdi i nikotinposer. Totalt nikotinindhold 1,29-6,11 mg/pose. Frit nikotin 0,166-6,07 mg/pose. I nogle tilfælde samme nikotin- og pH-niveauer som i konventionelle tobaksprodukter. Alle indeholder smagsstoffer.

Table 3. Oversigt over de inkluderede artikler, herunder titel, førsteforfatter, publikationsår, studiedesign, formål med studiet og konklusion. Conflict of interest (COI) ▲

Table 3. Overview of the included articles, including title, first author, publication year, study design, and conclusion. Conflict of interest (COI) ▲

Resultaterne fra studiet af Rensch et al. (2023) indikerer, at forekomsten af skadelige og potentielt skadelige stoffer i blodet reduceres signifikant hos voksne tidligere cigaretrygere, der skifter til røgfrie nikotinprodukter, herunder nikotinposer, sammenlignet med voksne, der fortsætter med at ryge cigaretter (20). De testede nikotinposer er produceret af Helix Sweden, et datterselskab af Altria, der finansierede studiet. Dette er en stærk interessekonflikt (COI). Et studie, der undersøgte indhold af e-cigaretter, fandt, at odds for ikke at finde skadelige stoffer var 92 gange højere i artikler, hvor forfatterne havde stærk/moderat COI, end i artikler skrevet af uvildige forskere (21). De udvalgte biomarkører i studiet af Rensch et al. er primært anvendelige til belysning af stoffer, man eksponeres for ved tobaksrygning, og ikke ved brug af røgfrie nikotinprodukter, og derfor er resultatet med den signifikante reduktion forventeligt.

I studiet af Alizadehgharib et al. (2022) blev snusinducerede mundslimhindeforandringer mindre udtalte hos personer, som udskiftede (eller i overvejende grad udskiftede) brugen af almindelige tobaksholdige snusposer med nikotinposer, end hos dem, der brugte almindelige snusposer (22). Desuden blev der fundet en signifikant lavere produktion af proinflammatoriske cytokiner fra mononukleære celler isoleret fra perifert blod udtaget fra andre raske personer eksponeret for nikotinprodukter uden tobak sammenlignet med celler eksponeret for nikotinprodukter med tobak. Resultaterne af dette studie skal dog fortolkes med forsigtighed, idet studiet indbefatter få personer, det var tilladt at anvende snus samtidigt med nikotinposer, der blev ikke anvendt nikotinposer med samme indhold af bl.a. aromastoffer, og der mangler oplysninger om efterlevelse af produktanbefalinger fra forsøgsdeltagerne. Studiet understøtter dog de observationer, der allerede er rapporteret fra danske tandlæger. Det vil sige, at der kan ses slimhindeforandringer ved anvendelse af nikotinposer, som minder om dem, der ses ved tobaksholdigt snus (13). Resultaterne af *in vitro*-studiet kan ikke umiddelbart appliceres på *in vivo*-omstændigheder ved brug af nikotinposer.

I studiet af Azzopardi et al. (2022) sammenlignedes niveauer af forskellige biomarkører i udåndingsluft og i blod og ved eksponering for N-nitrosaminer mellem en gruppe brugere af nikotinposer (produceret af British American Tobacco), cigaretrygere, tidligere cigaretrygere og personer, der aldrig har røget (23). De fandt, at brugere af nikotinposer var signifikant mindre eksponeret for skadelige stoffer i tobak, herunder nitrosaminer, end tobaksrygere og antages derfor at være mindre eksponerede for udvikling af rygningrelaterede sygdomme. De udvalgte biomarkører er relevante for belysning af forhold relateret til tobaksrygning og ikke nødvendigvis repræsentative for eksposition af potentielt skadelige stoffer ved brug af nikotinposer. Resultaterne er derfor forventelige. Det er desuden uklart, hvilken betydning resultaterne har i forhold til de orale forhold. Studiet blev finansieret af British American Tobacco, som producerer de testede nikotinprodukter, og alle forfattere, som bidrog til studiet bortset fra én, var ansatte i virksomheden. Der er risiko for, at dette kan påvirke resultaternes validitet og pålidelighed. Desuden afgør en særlig komité, om data

kan udleveres og tilgængeliggøres for fx en metaanalyse (23).

Resultater af *in vitro*-studier fra Rinaldi et al. (2022) og Mallock-Ohnesorg et al. (2022 og 2023) indikerer, at der er potentielle sundhedsmæssige risici forbundet med brug af nikotinposer (17,24,25). Rinaldi et al. fandt flere smagsstoffer i nikotinposer, som er klassificeret som potentielt skadelige ifølge den europæiske klassificerings-, mærknings- og emballageregulering (24). Mallock-Ohnesorg et al. (2023) identificerede 186 forskellige substanser i 48 forskellige nikotinposer, hovedsageligt sødemidler, aromastoffer, fugtighedsbevarende stoffer, fyldstoffer (fx cellulose) og surhedsregulerende midler (25). Flere overskred grænserne fastsat af europæiske og internationale fødevarerikkerhedsorganisationer, og nogle var karcinogene (25). Mallock-Ohnesorg et al. (2022) fandt, at der i over 50 % af de undersøgte nikotinposer var karcinogene nitrosaminer (17). Koncentrationerne var dog lave. De højeste koncentrationer, der blev fundet, var 13 ng pr. pose for N-nitrosornicotine (NNN), altså en promille af en dosis på 0,022 mg af N-nitrosodimethylamin (NDMA), som er fundet karcinogen (26). Fundene giver imidlertid grundlag for overvejelser om en strammere regulering og kontrol af disse produkter.

Et andet *in vitro*-studie udført på en kommercielt tilgængelig 3D-vævsmodel fandt, at nikotinposer hverken har mutagene, cytotoxiske, genotoksiske eller oralt irritationspotentiale i modsætning til cigaretter (27). Det skal bemærkes, at alle forfatterne var ansatte i Japan Tobacco Group, som producerer de nikotinposer, som blev anvendt i studiet, hvilket udgør en stærk interessekonflikt.

Azzopardi et al. (2021) fandt færre skadelige og potentielt skadelige stoffer i nikotinposer sammenlignet med snus. Studiet blev finansielt støttet af British American Tobacco Group, som producerer alle de anvendte nikotinposer, og der er således en stærk interessekonflikt (28).

Shaikh et al. (29) og Stanfill et al. (16) fandt potentielle sundhedsskadelige virkninger af nikotinposer. Shaikh et al. observerede toksicitet og inflammatoriske reaktioner (i form af øgede niveauer af proinflammatoriske cytokiner, TNF- α , IL-6 og IL-8, i gingivale epitelceller og bronkiale epitelceller ved eksponering for visse aromastoffer og tilsætningsstoffer, som findes i nikotinposer (29). Stanfill et al. fandt, at nikotinstoffernes toksicitet varierer meget på baggrund af varierende nikotin- og vandindhold, mængde af fri nikotin og pH-værdier (16). En høj pH-værdi bidrager til at øge permeabiliteten af nikotin gennem mundslimhinden. Disse fund peger i retning af et behov for en strammere lovmæssig regulering af nikotinposers indhold for at beskytte forbrugerne. Sundhedsministeriet i Danmark har som konsekvens heraf, og især for at beskytte børn og unge, for nylig vedtaget en lov, som kan øge reguleringen af nikotinprodukters indhold af nikotin og aromastoffer. Lovgivningen træder i kraft den 1. april 2025 med virkning fra den 1. juli 2025 (30). Fra denne dato må lovlige nikotinposer kun indeholde 9 mg nikotin, hvilket er mindre end i cigaretter, der gennemsnitligt indeholder 10-14 mg (30).

De inkluderede studier har vist, at nogle nikotinposer indeholder op til 42 mg nikotin og andre op mod 60 mg og en betydelig del af denne nikotin frigives til hjernen. Nikotin ►

er stærkt afhængighedsskabende og har negativ indflydelse på hjernens modning (31). Nikotinposer kan derfor ikke anbefales som et alternativ til rygning. Derudover vil forbrug af nikotinposer øge risikoen for at begynde at ryge tobak samt indtage andre rusmidler, især hvis brugen af nikotinposer starter i de unge år (32).

Flere af de inkluderede studier blev finansieret af tobaksvirksomheder, og det udgør selvsagt et problem i forhold til stærke interessekonflikter og forventelige bias i resultaterne. Desuden varierer studierne i metodologi, hvilket vanskeliggør sammenligning af studier på tværs. Overordnet synes nikotinposer at være mindre skadelige og fremkalde mindre udtalte slimhindereaktioner end snusposer. Der er imidlertid behov for yderligere studier, herunder studier, som omfatter større populationer og longitudinelle studier.

KONKLUSION

Der er for nærværende få studier, der belyser nikotinposers skadelige virkning på det orale helbred, og en stor del af disse har stærke interessekonflikter. De kliniske studier indikerer, at skadevirkningerne er færre ved brug af nikotinposer end ved brug af snus og cigaretter. Eksperimentelle studier viser modstridende resultater, men der synes at være behov for nærmere undersøgelse af tilsætningsstofferne potentielle inflammatoriske og toksiske effekter og at have fokus på lovmæssig regulering af nikotinindholdet og indholdet af især aromastoffer. Dette ikke mindst af hensyn til børn og unge, der har et stigende forbrug af nikotinposer. Det er derfor positivt, at ny regulering på området træder i kraft 1. april 2025 i Danmark. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

ORAL NICOTINE POUCHES AND ORAL HEALTH

Nicotine pouches are smokeless nicotine products that, unlike snuff, do not contain tobacco. It is illegal to sell snuff throughout the EU, except for Sweden, while it is legal to sell nicotine pouches to young people above the age of 18. In recent years, the consumption of smokeless nicotine products has increased significantly, especially among the very young. The purpose of this systematic review article is to map existing evidence regarding the use of nicotine pouches and the associated oral health risks. The literature search was performed in PubMed, MEDLINE and Embase. Only 10 out of 16 identified articles met the criteria for inclusion. This review shows that there are still a few number of scientific articles on the potential harmful effects of nicotine pouches on oral health, and they

are primarily based on cross-sectional and experimental studies. Several of them pose conflict of interest as they are written by the tobacco industry. The results indicate that nicotine pouches are less harmful than snuff and cigarettes. However, they cannot be recommended as an alternative due to the risk of addiction, damaging effects on the immature brain, the cardiovascular system and pregnancy. This review article emphasises the need for further research, particularly for longitudinal studies, conducted by independent researchers. In Denmark, a legislative proposal has just been adopted which, with effect from 1 April 2025, will increase the regulation of the nicotine and flavoring content of nicotine products particularly to protect children and adolescents.

LITTERATUR

1. SUNDHEDSSTYRELSEN. Brug af røgfrie nikotinprodukter blandt unge: Efterår 2022. København: Sundhedsstyrelsen, 2023. (Set 2024 november). Tilgængelig fra: URL: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Brug-af-røgfrie-nikotinprodukter-blandt-unge/Brug-af-roegfrie-nikotinprodukter-blandt-unge-efteraar-2022_-Sundhedsstyrelsen-2023.ashx.
2. Lund L, Jarlstrup N, Bast LS. SRØG – en undersøgelse af tobak, adfærd og regler. Udvalgte tendenser 2023, rapport 5. 2024 Statens Institut for Folkesundhed, SDU. Elektronisk udgave: ISBN 978-87-7899-660-2 Trykt udgave: ISBN 978-87-7899-661-669.
3. Vestbo J, Andreasen JT, Bast LS et al. Børn og unges nikotinbrug – konsekvenser og forebyggelse. København: Vidensråd for Forebyggelse, 2022;1-96.
4. Dorotheo EU, Arora M, Banerjee A et al. Nicotine and cardiovascular health: When poison is Addictive – a WHF Policy Brief. Glob Heart 2024;19:14).
5. Crosland BA, Garg B, Bandoli GE et al. Risk of adverse neonatal outcomes after combined prenatal cannabis and nicotine exposure. JAMA Netw Open 2024;7:e2410151.
6. Mörnstad H, Axéll T, Sundström B. Clinical picture of snuff dipper's lesion in Swedes. Community Dent Oral Epidemiol 1989;17:97-101.
7. FOLKEHELSEINSTITUTTET. Helseisiklo ved snusbrug. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2019. (Set 2024 november). Tilgængelig fra: URL: <https://www.fhi.no/globalassets/bilder/rapporter-og-trykksaker/2019/helseisiklo-ved-snusbrug-rapport-2019-v2.pdf>.
8. Dabelsteen S, Christensen S, Gron B et al. HGF is released from buccal fibroblasts after smokeless tobacco stimulation. Oral Oncol 2005;41:509-14.
9. Hirsch JM, Wallström M, Carlsson AP et al. Oral cancer in Swedish snuff dippers. Anticancer Res 2012;32:3327-30.
10. Araghi M, Galanti MR, Lundberg M et al. Association between moist oral snuff (snus) use and oral cancer: pooled analysis of nine prospective observational studies. Scand J Public Health 2021;49:833-40.
11. Valen H, Becher R, Vist GE et al. A systematic review of cancer risk among users of smokeless tobacco (Swedish snus) exclusively, compared with no use of tobacco. Int J Cancer 2023;153:1942-53.
12. MILJØSTYRELSEN. Nikotinposer – indhold og miljøkonsekvenser. København: Miljøstyrelsen; 2024. (Set 2024 november). Tilgængelig fra: URL: <https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2024/04/978-87-7038-614-2.pdf>.
13. TANDLÆGEFORENINGEN. Tandlægeforeningen advarer: Røgfri nikotin skader tænder og mund. 1. april 2022. (Set 2024 november). Tilgængelig fra: URL: <https://www.tandlaegeforeningen.dk/til-pressen/nyheder-og-pressemeldelser/pressemeldelse/2022/tandlaegeforeningen-advarer-roegfri-nikotin-skader-taender-og-mund/>.
14. SNUS OCH TÅNDSTICKS MUSEUM. Snus history. (n.d.). (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.snusochsticsticksmuseum.se/en/history/snus/snus-history/>.
15. Robichaud MO, Seidenberg AB, Byron MJ. Tobacco companies introduce "tobacco-free" nicotine pouches. Tobacco Control 2020;29:e145-6.
16. Stanfill S, Tran H, Tyx R et al. Characterization of total and unprotonated (free) nicotine content of nicotine pouch products. Nicotine Tob Res 2021;23:1590-6.
17. Mallock N, Schulz T, Malke S et al. Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. Tob Control 2024;33:193-9.
18. SUNDHED.DK. Nikotinafhængighed og rygestop. (Set 2024 november). Tilgængelig fra: URL: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/lunger/illustrationer/animationer/nikotinafhængighed-og-rygestop/>.
19. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009;49:57-71.
20. Rensch J, Edmiston J, Wang J et al. A Randomized controlled study to assess changes in biomarkers of exposures among adults who smoke that switch to oral nicotine pouch products relative to continuing smoking or stopping all tobacco use. J Clin Pharmacol 2023;63:1108-18.
21. Pisinger C, Godtfredsen N, Bender AM. A conflict of interest is strongly associated with tobacco industry – favourable results, indicating no harm of e-cigarettes. Prev Med 2019;119:124-31.
22. Alizadehgharib S, Lehrkinder A, Alshabeeb A et al. The effect of a non-tobacco-based nicotine pouch on mucosal lesions caused by Swedish smokeless tobacco (snus). Eur J Oral Sci 2022;130:e12885.
23. Azzopardi D, Haswell LE, Frosina J et al. Assessment of biomarkers of exposure and potential harm, and physiological and subjective health measures in exclusive users of nicotine pouches and current, former and never smokers. Biomarkers 2023;28:118-29.
24. Rinaldi S, Pieper E, Schulz T et al. Oral nicotine pouches with an aftertaste? Part 2: in vitro toxicity in human gingival fibroblasts. Arch Toxicol 2023;97:2343-56.
25. Mallock-Ohnesorg N, Rinaldi S, Malke S et al. Oral nicotine pouches with an aftertaste? Part 1: screening and initial toxicological assessment of flavorings and other ingredients. Arch Toxicol 2023;97:2357-69.
26. MINISTERIET FOR SUNDHED OG FOREBYGGELSE. Datablad: Nitrosaminer og nitraminer. (april 2023). (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://mst.dk/media/wl5pooxx/datablad-nitrosaminer-ognitraminer-april-2023.pdf>.
27. Miller-Holt J, Baskerville-Abraham I, Sakimura M et al. In vitro evaluation of mutagenic, cytotoxic, genotoxic and oral irritation potential of nicotine pouch products. Toxicol Rep 2022;9:1316-24.
28. Azzopardi D, Liu C, Murphy J. Chemical characterization of tobacco-free "modern" oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums. Drug Chem Toxicol 2022;45:2246-54.
29. Shaikh SB, Tung WC, Pang C et al. Flavor classification/categorization and differential toxicity of oral nicotine pouches (ONPs) in oral gingival epithelial cells and bronchial epithelial cells. Toxics 2022;10:660.
30. MINISTERIET FOR SUNDHED OG FOREBYGGELSE. Stop for nikotinposer med søde smage og højt nikotinindhold. (opdateret juni 2024). (Set 2025 januar). Tilgængelig fra: URL: <https://www.ism.dk/nyheder/2024/juni/stop-for-nikotinposer-med-soede-smage-og-hoejt-nikotinindhold>.
31. Vainio H, Weiderpass E. Smokeless tobacco: harm reduction or nicotine overload? Eur J Cancer Prev 2003;12:89-92.
32. SBU. Samband mellan snus, e-cigaretter och tobaksrökning: En systematisk översikt. Rapport 312/2020. (Set 2024 november). Tilgængelig fra: URL: www.sbu.se/312.