



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling van de verslavende werking van nicotinezakjes

Risicobeoordeling aangevraagd door:	BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	13-10-2021
Datum risicobeoordeling:	12-11-2021 (concept) 24-11-2021 (definitief)
Projectnummer:	V/093130

Onderwerp

Nicotinezakjes zijn relatief nieuw op de Nederlandse markt, het is een marktsegment dat in opkomst is. In Scandinavische landen zijn producten als deze al langer op de markt. Sinds de introductie op de Nederlandse markt zijn er een aantal meldingen geweest bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) over een nicotinevergiftiging. In een eerdere FO aanvraag is gevraagd om een beoordeling van nicotinezakjes, waarbij gevraagd werd hoeveel nicotine er in een nicotinezakje mag zitten opdat de acute reference dose (ARfD) van EFSA niet wordt overschreden. Een ander aspect is de verslavende werking van nicotine, waardoor gezondheidsschade kan ontstaan.

Vraagstelling

1. *Uitspraak met betrekking tot de volgende vraag:*
 - 1.1 Wat is het farmacologische mechanisme van nicotine?
 - 1.2 Wat is het farmacologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor een nicotineverslaving?
 - 1.3 Heeft het toevoegen van menthol aan een nicotineproduct een effect op het farmacologische mechanisme van nicotine?
 - 1.4 Indien het farmacologisch mechanisme van nicotine anders is dan het mechanisme voor een nicotineverslaving: Heeft het toevoegen van menthol aan een nicotineproduct een effect op het farmacologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor een nicotineverslaving?
 - 1.5 Bestaat er een minimale nicotineconcentratie die nodig is om een verslaving te veroorzaken? Zo ja, wat is deze concentratie?
 - 1.6 Wat is de gezondheidsschade die ontstaat door een nicotineverslaving? Niet gericht op de toxicologie van nicotine.

2. *Elementen die in het antwoord moeten worden meegenomen:*

Onderscheid tussen mannen en vrouwen en tussen leeftijdsgroepen: volwassenen en jongeren onder 18 jaar. Onderscheid tussen tabaksproducten met nicotine en tabaksloze producten met nicotine zoals nicotinezakjes.



Conclusies

1. Nicotine heeft veel verschillende effecten in het lichaam en de hersenen via verschillende farmacologische mechanismes, zie paragraaf 1.
2. Langdurige blootstelling aan nicotine leidt tot neurale veranderingen die de respons van het mesolimbische circuit in de hersenen op nicotine vergroten en er daardoor voor zorgen dat een gebruiker zeer gevoelig wordt voor het belonende effect van nicotine. Ook ontstaat er conditionering van het gedrag en de omstandigheden tijdens het innemen van nicotine. Vooral jongeren en jongvolwassenen (tot 25 jaar) zijn gevoelig voor het ontwikkelen van een nicotineverslaving, dus vormt nicotine voor deze groep het grootste risico.
- 3/4. Menthol beïnvloedt nicotinereceptoren, functioneert als geconditioneerde stimulus en vertraagt het nicotinemetabolisme. Hierdoor versterkt het de verslavende werking van nicotine. Nicotineproducten die ook menthol bevatten zullen dus verslavender zijn dan producten met enkel nicotine.
5. Het is niet mogelijk een exacte nicotineconcentratie aan te geven waarboven nicotine verslavend is. Studies hebben laten zien dat sigaretten die minder dan 2,4 mg nicotine per gram tabak bevatten minimaal verslavend zijn. De hoeveelheid nicotine die wordt opgenomen na gebruik van één nicotinezakje is omgerekend hoger dan de hoeveelheid nicotine in deze minimaal verslavende sigaretten en kan net zo hoog of zelfs hoger zijn dan na het roken van een gewone sigaret. Dit maakt het aannemelijk dat nicotinezakjes een verslavende werking hebben. De snelheid waarmee nicotine wordt opgenomen in het bloed van de gebruiker is bij zakjes echter lager dan bij het roken van een sigaret, wat impliceert dat het gebruik van nicotinezakjes minder verslavend is dan roken.
6. Nicotineverslaving kan leiden tot het gebruik van andere, meer schadelijke, nicotinehoudende producten. Nicotinezakjes zouden bijvoorbeeld kunnen functioneren als opstapproduct naar het roken van sigaretten.

Inleiding

Nicotinezakjes zijn cellulosezakjes die een wit, nicotinehoudend poeder bevatten. De zakjes worden bij gebruik onder de (boven)lip geplaatst, waarbij er nicotine vrijkomt. Nicotine is verslavend en schadelijk voor de gezondheid (zie ook de FO beoordeling d.d. 1 november 2021 over het nicotinegehalte in nicotinezakjes in relatie tot de Acute Reference Dose (FO, 2021)). In Nederland zijn er, naast nicotinevrije varianten, nicotinezakjes verkrijgbaar met gehalten van 3 tot 50 mg/g (Snussers.nl). Dit komt overeen met een nicotinedosis van 1,6 tot 32,5 mg per zakje (Pauwels, 2020). Nicotinezakjes worden aangeboden in menthol/mint, kaneel, koffie, en verschillende fruitige en zoete smaken.

Een recent onderzoek van het RIVM geeft inzicht in verschillende aspecten van nicotinezakjes, zoals gebruik, marketing, aantrekkelijkheid en schadelijkheid, en advies met betrekking tot regulering (Pauwels, 2020). Relevante passages uit dit rapport zijn opgenomen in deze beoordeling; daarnaast is aanvullend niet-systematisch literatuuronderzoek gedaan.

1.1 Farmacologisch mechanisme van nicotine

Nicotine heeft vele verschillende effecten via verschillende werkingsmechanismes in het lichaam en de hersenen. Zo zorgt het bijvoorbeeld voor de afgifte van adrenaline, en een snelle stijging van de bloedglucose, bloeddruk, ademhaling en hartslag. Ook verlaagt het de insulineafgifte, wat zorgt voor een verminderde eetlust en versnelt het de stofwisseling (van Amsterdam J.G.C., 2009). In het vervolg van deze beoordeling wordt gefocust op het farmacologisch mechanisme van nicotine dat een rol speelt bij verslaving.

1.2 Farmacologisch mechanisme van nicotine dat verantwoordelijk is voor verslaving

Het farmacologisch mechanisme van nicotine is onder andere beschreven door Benowitz (Benowitz, 2008; Benowitz, 2010). Via de bloedstroom komt nicotine in de hersenen terecht. Daar verspreidt het zich en bindt het aan nicotine-acetylcholinereceptoren (nAChR's). Er bestaan verschillende nACh-receptorsubtypen. Wanneer nicotine deze receptoren activeert, komen er verschillende neurotransmitters vrij, afhankelijk van het receptorsubtype en waar in de hersenen die zich bevindt. Afhankelijk van het hersengebied en de neurotransmitters die vrijkomen kan nicotine onder andere opwindend (arousal) en verschillende cognitieve functies, zoals aandacht en werkgeheugen, beïnvloeden. Nicotine bindt vooral sterk aan receptoren van het $\alpha 4\beta 2$ -subtype, die, wanneer geactiveerd, zorgen voor afgifte van dopamine in de frontale cortex en de mesolimbische hersengebieden (o.a. striatum), ook wel bekend als het beloningssysteem. Dit zorgt voor het belonende gevoel dat ten grondslag ligt aan (nicotine)verslaving.

Herhaalde blootstelling aan nicotine veroorzaakt chronische veranderingen in de hersenen, die de overgang naar verslaving in gang zetten. Bij herhaaldelijke blootstelling blijven lage niveaus van nicotine de nAChR's omringen, waardoor die geleidelijk aan niet meer reageren wanneer nicotine eraan bindt. Als gevolg hiervan heeft toediening van dezelfde hoeveelheid nicotine afnemende effecten bij voortgezet gebruik; dit is tolerantie, ofwel acute afhankelijkheid. Het ongevoelig worden (desensitisatie) gebeurt alleen bij bepaalde nAChR's, waardoor activatie van dopamine neuronen (via de neurotransmitter glutamaat) aanhoudt, terwijl remming (via de neurotransmitter GABA) afneemt. Hierdoor wordt de belonende dopamine-respons op nicotine sterker. Bovendien komen er in reactie op de desensitisatie meer nAChR's en meer plaatsen op deze receptoren waar nicotine aan kan binden (upregulatie). Wanneer na een (korte) periode van onthouding (bijvoorbeeld na een nacht slapen) alle ongevoelig geworden nAChR's weer responsief worden, is er door het grotere aantal receptoren en bindingsplaatsen dus een verhoogde gevoeligheid voor nicotine en ontstaat er een sterk gevoel van hunkering. Ook treden er dan ontwenningverschijnselen op. Kortom, langdurige blootstelling aan nicotine leidt tot neurale veranderingen die de respons van het mesolimbische circuit op nicotine vergroten en er daardoor voor zorgen dat een gebruiker zeer gevoelig wordt voor het belonende effect van nicotine.

Jonge mensen tot rond de 25 jaar zijn extra gevoelig voor het ontwikkelen van verslaving. Dit komt doordat de hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor cognitieve controle (prefrontale cortex, PFC) nog niet volledig ontwikkeld zijn tot die leeftijd, terwijl subcorticale hersengebieden die geactiveerd worden door motivationele stimuli (ventrale striatum, onderdeel van het mesolimbische circuit) wel al eerder volledig ontwikkeld zijn (Casey & Jones, 2010). Door de disbalans tussen deze zich ontwikkelende systemen tijdens de adolescentie zijn jongeren meer geneigd tot het nemen van risico's en hebben ze een verhoogde gevoeligheid voor de motiverende eigenschappen van genotsmiddelen, waaronder nicotine. Er wordt ook gedacht dat jongeren een sterker belonend effect van nicotine ervaren door verhoogde activatie en verminderde remming van dopamineneuronen in het striatum, waardoor ze gevoeliger zijn dan volwassenen om langdurige

nicotine-afhankelijkheid te ontwikkelen (O'Dell, 2009). Hoe jonger iemand begint met roken, hoe afhankelijker hij of zij zal worden van nicotine en hoe moeilijker het wordt om te stoppen (Walker & Loprinzi, 2014).

Gedragsfactoren spelen ook een belangrijke rol bij het in stand houden van (nicotine) verslaving. Herhaald gebruik van nicotine leidt tot conditionering van gedrag; dat wil zeggen het belonende gevoel van de dopamineafgifte in het striatum wordt sterk geassocieerd met de handeling en sensorische prikkels die eraan vooraf gaan (Benowitz, 2010). Op deze manier kunnen ook andere aanwezige prikkels en omgevingsfactoren (stimulus) geassocieerd raken met het belonende gevoel. Na verloop van tijd wordt deze associatie zo sterk dat deze stimuluss de verwachting van het belonende effect van nicotine en dus een sterke hunkering naar nicotine kunnen opwekken. Ter illustratie; denk aan het bekende experiment van Pavlov waarbij hij steeds met een belletje rinkelde wanneer hij zijn hond eten gaf. Na verloop van tijd begon de hond al te kwijlen wanneer hij alleen het belletje hoorde: het belletje werd een geconditioneerde stimulus die geassocieerd is met de beloning (het eten).

1.3 & 1.4 Invloed van menthol op nicotineverslaving

In een eerder verschenen rapport van de Joint Action on Tobacco Control (JATC)(National Institute of Public Health and the Environment (RIVM); German Federal Institute for Risk Assessment (BfR); National Agency for Sanitary Safety of Food, 2020) is geconcludeerd dat menthol het inhaleren van tabaksrook en nicotine faciliteert. Menthol heeft ook op verschillende andere manieren invloed op nicotineverslaving (voor een overzichtsartikel, zie (Wickham, 2020)):

1. Menthol heeft invloed op nicotinereceptoren

Verscheidene studies hebben aangetoond dat menthol in combinatie met nicotine (toegediend aan muizen, of via het roken van menthol sigaretten bij mensen) leidt tot een hogere toename in nicotinereceptoren, gevoeliger receptoren en veranderingen in de structuur van de receptoren. Daarnaast kan menthol ook het functioneren van bestaande nicotine receptoren beïnvloeden en ook veranderen welke receptoren beschikbaar zijn voor nicotinebinding. Blootstelling aan menthol in combinatie met nicotine kan ook de activiteit van dopamine neuronen versterken. Dit suggereert dat in mentholrokers lagere doses nicotine dopamine-neuronen activeren en dus afgifte van dopamine kunnen opwekken, in vergelijking met niet-mentholrokers. Verder zijn er verschillende studies die aantonen dat menthol, wanneer toegediend met nicotine, onder andere nicotine inname in ratten kan beïnvloeden.

2. Menthol is een geconditioneerde stimulus

Menthol veroorzaakt een kenmerkende sensorische ervaring (combinatie van mintsmaak en verkoeling) die, wanneer gepaard met het belonende effect van nicotine, een sterke geconditioneerde stimulus vormt die hunkering naar nicotine en terugvalgedrag kan stimuleren.

3. Menthol beïnvloedt de biologische beschikbaarheid van nicotine

Individuele verschillen in nicotinemetabolisme zijn een sterke voorspeller van nicotine-afhankelijkheid en succesvol stoppen met roken. Dat wil zeggen, een sneller nicotinemetabolisme is geassocieerd met grotere afhankelijkheid en minder succes met stoppen met roken. Er zijn een aantal studies die aantonen dat menthol het nicotinemetabolisme remt. Dit suggereert dat rokers van mentholsigaretten minder afhankelijk zouden zijn van nicotine, maar de meeste (pre)klinische studies laten juist zien dat menthol de belonende werking van nicotine versterkt en terugvalgedrag verhoogt. Mogelijk gebeurt dat via de mechanismes beschreven in 1 en 2.

De impact van menthol op het farmacologisch mechanisme van nicotine is dus complex, maar er zijn veel aanwijzingen dat menthol nicotineverslaving versterkt. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat menthol de opname van nicotine via tandvles en wangslimvlies verhoogt (bv. (Squier et al., 2010)).

Ook de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten (V.S.) concludeerde dat mensen die mentholsigaretten roken meestal afhankelijker zijn dan niet-menthol rokers (Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC), 2013). De Wereldgezondheidsorganisatie expertgroep voor tabakswetgeving (WHO TobReg) erkent dit effect onder adolescenten en beschrijft ook dat mentholrokers minder succesvol zijn in het stoppen met roken (WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg), 2016).

1.5 Concentratie waarboven nicotine verslavend is

De manier waarop nicotine wordt opgenomen in het lichaam is van invloed op de verslavendheid. Daarom wordt hier eerst de *farmacokinetiek van nicotine* beschreven. Daarna wordt verder ingegaan op de vraag of de concentratie nicotine in nicotinezakjes verslavend is.

Farmacokinetiek van nicotine

Nicotine uit nicotinezakjes wordt opgenomen via het tandvles en wangslimvlies in de mond. Op dit moment zijn er twee gepubliceerde studies waarin de farmacokinetiek van nicotinezakjes is onderzocht (Lunell et al., 2020; Rensch et al., 2021). Beide studies zijn opgezet in samenwerking met producenten van nicotinezakjes (ZYN en on!). In de studie van Lunell et al. zijn nicotinezakjes gebruikt met concentraties van 3 mg, 6 mg en 8 mg nicotine. Na een uur gebruik (onder de bovenlip) kwam er uit deze zakjes respectievelijk 1,6 mg (56%), 3,5 mg (60%) en 3,8 mg (50%) nicotine vrij. Bloedplasmametingen laten zien dat de concentratie nicotine in het bloed van de gebruikers geleidelijk toenam gedurende het uur van gebruik, met respectievelijke piekconcentraties van 7,7 ng/mL, 14,7 ng/mL en 18,5 ng/mL. In de studie van Rensch et al. zijn verschillende smaken nicotinezakjes gebruikt met een concentratie van 4 mg nicotine. In deze studie is niet gemeten hoeveel nicotine er tijdens het gebruik vrij is gekomen. In de bloedplasmametingen loopt de concentratie nicotine in het (veneuze) bloed van de deelnemers geleidelijk op gedurende het half uur van gebruik en de 10 minuten daarna tot een piekconcentratie tussen de 9,6 en 12,1 ng/mL. Deze waarden zijn gecorrigeerd voor de nicotineconcentraties die voor aanvang van de studie werden gemeten in het bloed van de deelnemers (maximaal 5,05 ng/mL), dus de werkelijke waarden liggen mogelijk hoger.

Er zijn ook nicotinezakjes op de markt met veel hogere nicotinegehaltenes (op dit moment tot 50 mg/zakje) dan beschreven in de hiervoor genoemde studies. Gebruik hiervan kan mogelijk leiden tot aanzienlijk hogere nicotineconcentraties in bloedplasma dan beschreven. De hoogte van nicotineconcentraties in bloedplasma bij gebruik van nicotinezakjes is ook afhankelijk van de duur van het gebruik: een langer gebruik van een nicotinezakje met een laag nicotinegehalte kan leiden tot eenzelfde opgenomen dosis nicotine als een korter gebruik van een nicotinezakje met een hoger nicotinegehalte. Uit studies met intraveneuze nicotine toedieningen blijkt dat opname van een dosis nicotine in kortere tijd (gedurende 10 minuten) (Lindgren et al., 1999), kan leiden tot hogere plasmaconcentraties en een grotere toename in hartslag dan opname van eenzelfde dosis verdeeld over een langere tijdsduur (gedurende 30 minuten) (Benowitz et al., 1982). Wanneer eenzelfde dosis nicotine wordt opgenomen bij een relatief kort gebruik van een nicotinezakje met een hoog nicotinegehalte als bij langer gebruik van een nicotinezakje met een laag nicotinegehalte, wordt dus verwacht dat in het eerste geval hogere plasmanicotineconcentraties worden bereikt (Pauwels, 2020). De hoeveelheid nicotine waaraan een gebruiker

wordt blootgesteld is dus afhankelijk van de hoeveelheid nicotine in het zakje en hoe lang het gebruikt wordt. Verder is ook de zuurgraad van het zakje van invloed. Een hogere pH-waarde zorgt ervoor dat een hoger percentage van de nicotine in 'vrije vorm' is. Deze vorm van nicotine wordt gemakkelijker opgenomen via het tandvlees en dit kan dus uiteindelijk leiden tot hogere nicotinegehaltenes in het bloed. Nicotinezakjes hebben verschillende pH waardes en verschillen dus van elkaar in hoeveelheid 'vrije' nicotine (Stanfill et al., 2021).

Ter vergelijking; uit één tabakssigaret wordt ongeveer 1-2 mg nicotine geïnhaleerd in een tijdsbestek van ongeveer 5 minuten (bv. (Benowitz & III, 1984; Hukkanen et al., 2005)). De piek plasmanicotineconcentratie (in veneus bloed) na het roken van één sigaret ligt tussen de 10 en 30 ng/mL en wordt bereikt binnen 5 tot 8 minuten na de eerste trek van een sigaret (bv. (Digard et al., 2012; Hukkanen et al., 2005)). De hoeveelheid nicotine waaraan gebruikers van nicotinezakjes worden blootgesteld ligt, zeker voor de zakjes met middelhoge tot hoge gehaltenes (≥ 4 mg per zakje), dus binnen dezelfde range als die waaraan rokers worden blootgesteld. Een verschil is wel dat piekconcentratie bij roken in hele korte tijd wordt bereikt, terwijl er bij het gebruik van nicotinezakjes een langzamere graduele toename is. Dit is een belangrijk verschil omdat juist die snelle piek roken zo verslavend maakt. Hoe sneller een verslavende stof wordt opgenomen en de hersenen bereikt, hoe groter de 'rush' die het veroorzaakt en hoe sterker het belonende effect is. Het snelle stijgen van nicotinegehaltenes maakt het voor rokers ook mogelijk om de nicotine-inname en gewenste effecten zelf te bepalen. Daarnaast zorgt een korte tijd tussen de handeling en de 'beloning' voor een sterke conditionering van gedrag (Benowitz, 2008). Nicotine bevattende producten die gebruikt worden bij het stoppen met roken, zoals nicotinekauwgums en pleisters zorgen juist voor een hele langzame opname van nicotine en zijn daardoor veel minder verslavend (Hukkanen et al., 2005). De snelheid waarmee nicotine uit nicotinezakjes wordt opgenomen lijkt meer in de buurt te liggen bij die van nicotinekauwgum (30-46 minuten tot de piek concentratie) dan bij die van sigaretten (Hukkanen et al., 2005; Lunell et al., 2020). Dit doet vermoeden dat nicotinezakjes dus minder verslavend zijn dan sigaretten (en andere inhaleerbare nicotinehoudende producten).

Bij welke concentratie is nicotine verslavend?

Aangezien er een aanzienlijke individuele variabiliteit is in gevoeligheid voor nicotine (zoals voor alle drugs en geneesmiddelen), is het niet waarschijnlijk dat er één enkele drempelwaarde is voor verslavendheid van nicotine. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat er doses nicotine zijn die geen zelftoediening bij dieren of psychoactieve of belonende effecten bij mensen veroorzaken (Donny et al., 2012; Hatsukami et al., 2010). Bovendien suggereren recente gegevens dat het verlagen van nicotinegehaltenes in sigarettentabak tot 0,4 mg/g (en maximaal 2,4 mg/g) leidt tot verminderde verslaving (Donny et al., 2015). Bij een sigarettengewicht van 0,7 gram komt dat omgerekend uit op 0,3-1,7 mg per sigaret, waarvan er zo'n 10% door rokers wordt geïnhaleerd, dus 0,03-0,17 mg. Dit is ver onder de hoeveelheid nicotine die wordt afgegeven door het nicotinezakje met het laagste nicotinegehalte dat op dit moment verkrijgbaar is (zie farmacokinetiek van nicotine), namelijk 1,6 mg. Hieruit kan worden aangenomen dat de hoeveelheid nicotine die een gebruiker van een nicotinezakje binnen krijgt, voldoende is om een verslavende werking te hebben. Echter, de mate van verslavendheid van nicotinehoudende producten hangt ook af van het type (en dus de snelheid) van de blootstelling (zie farmacokinetiek van nicotine) en individuele factoren zoals leeftijd (zie verslavend mechanisme van nicotine), geslacht en etniciteit. Zo zijn er aanwijzingen dat vrouwen een sneller nicotinemetabolisme hebben dan mannen en dat mensen van Afrikaans-Amerikaanse afkomst afhankelijker worden van nicotine terwijl mensen met een Aziatische etniciteit juist minder sterk afhankelijk worden van nicotine, zie (Benowitz, 2008). Het is dus zeer

waarschijnlijk dat gebruikers van nicotinezakjes een hoeveelheid nicotine binnen krijgen die verslavend werkt. Echter door de langzamere opname van nicotine zullen nicotinezakjes waarschijnlijk minder verslavend zijn dan sigaretten.

1.6 Gezondheidsschade door nicotineverslaving

Voor een beschrijving van de gezondheidseffecten van nicotine, zie het RIVM rapport (Pauwels, 2020) en de FO beoordeling gericht op het nicotinegehalte in nicotinezakjes waarbij de Acute Reference Dose van EFSA niet overschreden wordt (FO, 2021). Een bijkomend risico van nicotineverslaving is dat het kan leiden tot het gebruik van andere, meer schadelijke, nicotinehoudende producten. Nicotinezakjes zouden bijvoorbeeld kunnen functioneren als opstapproduct naar het roken van sigaretten (zoals wordt gesuggereerd voor e-sigaretten (Leventhal et al., 2015; Soneji et al., 2017)). Ook kunnen nicotinezakjes juist een alternatief zijn voor meer schadelijke producten zoals sigaretten. Er is meer onderzoek nodig om te bevestigen hoe nicotinezakjes gebruikt worden en wat de langetermijn effecten zijn met betrekking tot het al dan niet overstappen naar andere tabaks- en aanverwante producten.

Conclusie

1. Nicotine heeft veel verschillende effecten in het lichaam en de hersenen via verschillende farmacologische mechanismes, zie paragraaf 1.
2. Langdurige blootstelling aan nicotine leidt tot neurale veranderingen die de respons van het mesolimbische circuit in de hersenen op nicotine vergroten en er daardoor voor zorgen dat een gebruiker zeer gevoelig wordt voor het belonende effect van nicotine. Ook ontstaat er conditionering van het gedrag en de omstandigheden tijdens het innemen van nicotine. Vooral jongeren en jongvolwassenen (tot 25 jaar) zijn gevoelig voor het ontwikkelen van een nicotineverslaving, dus vormt nicotine voor deze groep het grootste risico.
- 3/4. Menthol beïnvloedt nicotinereceptoren, functioneert als geconditioneerde stimulus en vertraagt het nicotinemetabolisme. Hierdoor versterkt het de verslavende werking van nicotine. Nicotineproducten die ook menthol bevatten zullen dus verslavender zijn dan producten met enkel nicotine.
5. Het is niet mogelijk een exacte nicotineconcentratie aan te geven waarboven nicotine verslavend is. Studies hebben laten zien dat sigaretten die minder dan 2,4 mg nicotine per gram tabak bevatten minimaal verslavend zijn. De hoeveelheid nicotine die wordt opgenomen na gebruik van één nicotinezakje is omgerekend hoger dan de hoeveelheid nicotine in deze minimaal verslavende sigaretten en kan net zo hoog of zelfs hoger zijn dan na het roken van een gewone sigaret. Dit maakt het aannemelijk dat nicotinezakjes een verslavende werking hebben. De snelheid waarmee nicotine wordt opgenomen in het bloed van de gebruiker is bij zakjes echter lager dan bij het roken van een sigaret, wat impliceert dat het gebruik van nicotinezakjes minder verslavend is dan roken.
6. Nicotineverslaving kan leiden tot het gebruik van andere, meer schadelijke, nicotinehoudende producten. Nicotinezakjes zouden bijvoorbeeld kunnen functioneren als opstapproduct naar het roken van sigaretten.

Referenties

- Benowitz, N. (2008). Clinical Pharmacology of Nicotine: Implications for Understanding, Preventing, and Treating Tobacco Addiction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(4), 531-541. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/clpt.2008.3>
- Benowitz, N. L. (2010). Nicotine Addiction. *New England Journal of Medicine*, 362(24), 2295-2303. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0809890>
- Benowitz, N. L., & III, P. J. (1984). Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 35(4), 499-504. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/clpt.1984.67>

- Benowitz, N. L., Jacob, P., 3rd, Jones, R. T., & Rosenberg, J. (1982). Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther*, 221(2), 368-372.
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the Adolescent Brain and Behavior: Implications for Substance Use Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189-1201.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.017>
- Digard, H., Proctor, C., Kulasekaran, A., Malmqvist, U., & Richter, A. (2012). Determination of Nicotine Absorption from Multiple Tobacco Products and Nicotine Gum. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(1), 255-261.
<https://doi.org/10.1093/ntr/nts123>
- Donny, E. C., Denlinger, R. L., Tidey, J. W., Koopmeiners, J. S., Benowitz, N. L., Vandrey, R. G., al'Absi, M., Carmella, S. G., Cinciripini, P. M., Dermody, S. S., Drobes, D. J., Hecht, S. S., Jensen, J., Lane, T., Le, C. T., McClernon, F. J., Montoya, I. D., Murphy, S. E., Robinson, J. D., Stitzer, M. L., Strasser, A. A., Tindle, H., & Hatsukami, D. K. (2015). Randomized Trial of Reduced-Nicotine Standards for Cigarettes. *New England Journal of Medicine*, 373(14), 1340-1349.
<https://doi.org/10.1056/NEJMsa1502403>
- Donny, E. C., Taylor, T. G., LeSage, M. G., Levin, M., Buffalari, D. M., Joel, D., & Sved, A. F. (2012). Impact of tobacco regulation on animal research: new perspectives and opportunities. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 14(11), 1319-1338.
<https://doi.org/10.1093/ntr/nts162>
- FO. (2021). *Beoordeling van het nicotinegehalte in nicotinezakjes waarbij de Acute Reference Dose niet overschreden wordt.*
- Hatsukami, D. K., Perkins, K. A., Lesage, M. G., Ashley, D. L., Henningfield, J. E., Benowitz, N. L., Backinger, C. L., & Zeller, M. (2010). Nicotine reduction revisited: science and future directions. *Tobacco control*, 19(5), e1-e10.
<https://doi.org/10.1136/tc.2009.035584>
- Hukkanen, J., Jacob, P., 3rd, & Benowitz, N. L. (2005). Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*, 57(1), 79-115.
<https://doi.org/10.1124/pr.57.1.3>
- Leventhal, A. M., Strong, D. R., Kirkpatrick, M. G., Unger, J. B., Sussman, S., Riggs, N. R., Stone, M. D., Khoddam, R., Samet, J. M., & Audrain-McGovern, J. (2015). Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA*, 314(7), 700-707.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.8950>
- Lindgren, M., Molander, L., Verbaan, C., Lunell, E., & Rosén, I. (1999). Electroencephalographic effects of intravenous nicotine--a dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)*, 145(3), 342-350.
<https://doi.org/10.1007/s002130051067>
- Lunell, E., Fagerström, K., Hughes, J., & Pendrill, R. (2020). Pharmacokinetic Comparison of a Novel Non-tobacco-Based Nicotine Pouch (ZYN) With Conventional, Tobacco-Based Swedish Snus and American Moist Snuff. *Nicotine Tob Res*, 22(10), 1757-1763. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa068>
- National Institute of Public Health and the Environment (RIVM); German Federal Institute for Risk Assessment (BfR); National Agency for Sanitary Safety of Food, E. a. L. A. (2020). *WP9: D9.3 Report on the peer review of the enhanced reporting information on priority additives.* J. A. o. T. Control. <https://jaotc.eu/wp-content/uploads/2021/04/D9.3-Report-on-the-peer-review-of-the-enhanced-reporting-information-on-priority-additives.pdf>
- O'Dell, L. E. (2009). A psychobiological framework of the substrates that mediate nicotine use during adolescence. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1(Suppl 1), 263-278.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.039>
- Pauwels, C. G. G. M. B.-t. H., I.M.E.; Hegger, I.; Bil, W.; Bos, P.M.J.; Talhout, R. (2020). *Nicotineproducten zonder tabak voor recreatief gebruik.*

- Rensch, J., Liu, J., Wang, J., Vansickel, A., Edmiston, J., & Sarkar, M. (2021). Nicotine pharmacokinetics and subjective response among adult smokers using different flavors of on!® nicotine pouches compared to combustible cigarettes. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05948-y>
- Snussers.nl. Retrieved 05-11-2021 from <https://snussers.nl/kill-pablo.html>
- Soneji, S., Barrington-Trimis, J. L., Wills, T. A., Leventhal, A. M., Unger, J. B., Gibson, L. A., Yang, J., Primack, B. A., Andrews, J. A., Miech, R. A., Spindle, T. R., Dick, D. M., Eissenberg, T., Hornik, R. C., Dang, R., & Sargent, J. D. (2017). Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 171(8), 788-797. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1488>
- Squier, C. A., Mantz, M. J., & Wertz, P. W. (2010). Effect of menthol on the penetration of tobacco carcinogens and nicotine across porcine oral mucosa ex vivo. *Nicotine Tob Res*, 12(7), 763-767. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq084>
- Stanfill, S., Tran, H., Tyx, R., Fernandez, C., Zhu, W., Marynak, K., King, B., Valentín-Blasini, L., Blount, B. C., & Watson, C. (2021). Characterization of Total and Unprotonated (Free) Nicotine Content of Nicotine Pouch Products. *Nicotine & Tobacco Research*, 23(9), 1590-1596. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab030>
- Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC). (2013). *Preliminary Scientific Evaluation of the Possible Public Health Effects of Menthol versus Nonmenthol Cigarettes*. . <https://www.fda.gov/media/86497/download>
- van Amsterdam J.G.C., O. A., Koeter M.W.J., van Aerts L.A.G.J.M., van den Brink W.,. (2009). *Ranking van drugs: een vergelijking van de schadelijkheid van drugs*.
- Walker, J. F., & Loprinzi, P. D. (2014). Longitudinal Examination of Predictors of Smoking Cessation in a National Sample of U.S. Adolescent and Young Adult Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(6), 820-827. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu005>
- WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg). (2016). *Advisory note: Banning menthol in tobacco products*.
- Wickham, R. J. (2020). The Biological Impact of Menthol on Tobacco Dependence. *Nicotine Tob Res*, 22(10), 1676-1684. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz239>