

# Systematyczny przegląd literatury (lata 2012-2022) na temat doustnych, beztytoniowych woreczków nikotynowych

---

**Arkadiusz Dobosz**

Specjalista ds. rozwoju i analityki rynku  
Jagiellońskie Centrum Innowacji Sp. z o.o.

Data opracowania: 27.10.2022

Wersja: 1.0

Opracowano na zlecenie: Zbigniew Jankowski Maurent Public Relations

# Spis treści

Kluczowe informacje.....	3
Wstęp.....	4
Kontekst biznesowy omawianych badań.....	4
Cel .....	7
Metodyka.....	7
Wyniki przeglądu literatury.....	8
Wpływ saszetek nikotynowych NP na błonę śluzową jamy ustnej	
– badania z udziałem ludzi .....	8
Badania farmakokinetyki (z udziałem ludzi).....	9
Wpływ nikotynowych produktów beztytoniowych na zachowania palaczy.....	13
Bezpieczeństwo NP – badania cytotoksyczności .....	15
Popularność NP.....	18
Wnioski.....	23
Dodatek 1 – Strategie przeszukiwania baz publikacji naukowych .....	24
Dodatek 2 – Diagram selekcji publikacji PRISMA.....	25
Dodatek 3 – Lista afiliacji badaczy.....	26
Bibliografia .....	28

## Kluczowe informacje

- Do przeglądu włączono 29 publikacji naukowych, które można podzielić na 5 kategorii: badania ankietowe popularności wyrobów nikotynowych, analizy biologiczne *in vitro*, badania farmakokinetyki, badania wpływu woreczków nikotynowych na błonę śluzową jamy ustnej, badania zachowań i preferencji użytkowników wyrobów nikotynowych.
- Doustne, beztytoniowe woreczki nikotynowe przeznaczone są dla pełnoletnich osób, które nie chcą zerwać z nałogiem nikotynowym, ale mają stanowić dla takich ludzi mniej szkodliwą alternatywę w porównaniu do palenia papierosów czy cygar. W tym kontekście są podobne do e-papierosów. Woreczki nikotynowe nie służą do wspomaganie rzucania palenia.
- W ciągu ostatnich kilku lat świadomość konsumentów nt. beztytoniowych woreczków nikotynowych rośnie, chociaż wciąż ich użycie jest bardzo niskie. W wielu badaniach ankietowych poniżej 1% osób deklaruowało wybór tej formy nikotyny. Większość użytkowników woreczków to osoby młode i używające równocześnie innych form nikotyny, szczególnie e-papierosów.
- Doustne beztytoniowe woreczki nikotynowe wykazują słabsze działanie cytotoksyczne i genotoksyczne od produktów tytoniowych i dymu papierosowego w warunkach *in vitro*. Są też mniej drażniące dla komórek nabłonka jamy ustnej.
- W opisanych badaniach z udziałem ludzi woreczki nikotynowe nie wywołały żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych i były na ogół tolerowane lepiej od wyrobów tytoniowych.
- Beztytoniowe woreczki nikotynowe mają mniej szkodliwych składników od wyrobów tytoniowych, zwłaszcza od papierosów. Zawartość substancji toksycznych w woreczkach oraz szacunkowe narażenie organizmu w porównaniu z innymi źródłami nikotyny sugerują, że woreczki mogą być umiejscowione pomiędzy szwedzkim snusem i innymi wyrobami tytoniowymi a produktami nikotynowej terapii zastępczej pod względem bezpieczeństwa.
- Doustne beztytoniowe woreczki nikotynowe mogą dostarczyć do organizmu człowieka taką samą lub wyższą dawkę nikotyny niż papierosy. Dym papierosowy dostarcza nikotynę bardzo szybko – w ciągu kilku minut. Nikotyna z woreczków uwalnia się dłużej – kilkadziesiąt minut.

## Wstęp

Palenie papierosów jest silnie związane z chorobami płuc i układu krążenia.<sup>1</sup> Szkodliwym czynnikiem związanym paleniem tytoniu jest długotrwałe wdychanie dymu, który zawiera ponad 6500 zidentyfikowanych związków chemicznych,<sup>2</sup> w tym co najmniej 150 substancji toksycznych dla organizmu człowieka.<sup>3</sup> Szkodliwość nikotyny przejawia się głównie przez jej silne właściwości uzależniające,<sup>4</sup> co zwiększa ekspozycję organizmów palaczy na inne składniki dymu tytoniowego. Jednym ze sposobów na ominięcie tego problemu, oprócz całkowitego rzucenia palenia, jest dostarczenie nikotyny do organizmu w inny sposób.

Jednym z nich są produkty nikotynowej terapii zastępczej (NRT – Nicotine Replacement Therapy), najczęściej w postaci gum do żucia lub plastrów transdermalnych zawierających nikotynę.<sup>5,6</sup> Zadaniem tych produktów jest zmniejszanie objawów odstawienia tytoniu w procesie rzucania palenia. Nikotyna zawarta w produktach NRT jest syntetyczna, ma czystość farmaceutyczną i nie zawiera zanieczyszczeń związanych z produkcją i przetwarzaniem tytoniu. NRT dość często wywołują niewielkie reakcje niepożądane, głównie podrażnienia w miejscach stosowania danej formy NRT.

Pokrewną kategorią produktów są doustne beztytoniowe saszetki z nikotyną (NP - Nicotine Pouches), czyli rekreacyjna forma przyjmowania nikotyny bez szkodliwych substancji pochodzących z tytoniu. Nikotyna w tych produktach zazwyczaj ma pochodzenie syntetyczne. Nikotyna pochodząca z saszetek jest wchłaniana przez błonę śluzową jamy ustnej. Saszetki zawierają również substancje smakowe zapachowe. Od NRT odróżnia je cel stosowania – przeznaczone są dla osób, które nie chcą zerwać z nałogiem nikotynowym, ale mają stanowić dla takich ludzi mniej szkodliwą alternatywę, zwłaszcza w porównaniu do palenia papierosów czy cygar.<sup>7,8</sup> W tym kontekście są podobne do e-papierosów. Używanie NP jest jedną ze strategii ograniczania szkód wyrządzonych przez tytoń (tobacco harm reduction). NP są jednak stosunkowo nowym rodzajem produktów na rynku a ich wpływ na zdrowie i zachowanie palaczy nie jest tak dobrze poznany jak ma to miejsce w przypadku bardziej tradycyjnych form przyjmowania nikotyny, w tym NRT. W wielu badaniach porównuje się ze sobą NRT i NP ze względu na podobieństwa w stopniu czystości nikotyny oraz formie jej aplikacji do organizmu. Z drugiej strony NP porównywane są do rekreacyjnych form nikotyny takich jak e-papierosy – ze względu na podobny cel użytkowania.

### Kontekst biznesowy omawianych badań

Omawiane w dalszej części badania były finansowane w sumie przez 53 różne podmioty. Wśród nich rozpoznano 31 instytucji rządowych lub finansowanych ze środków publicznych, 6 organizacji pozarządowych (non-government organization; NGO) i 13 przedsiębiorstw z branży tytoniowej. Nie udało się ustalić charakteru 3 instytucji, ale współfinansowały one badania razem z podmiotami niekomercyjnymi.

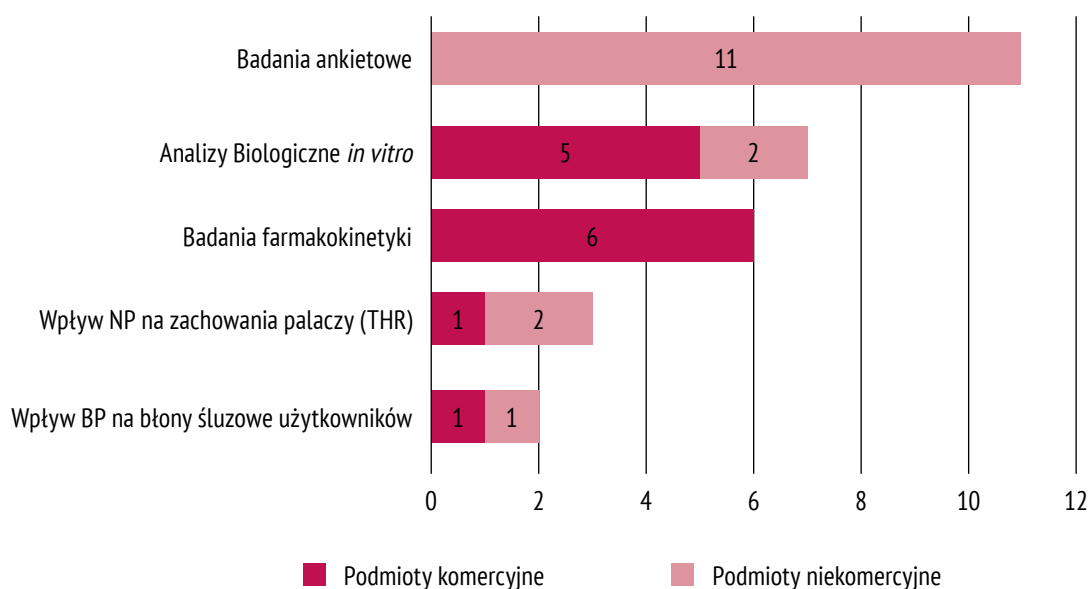
Tabela 1. Zestawienie sponsorów i liczba badań, które zostały przez nich sfinansowane. Dla jaśniejszego przekazu zgrupowano razem wszystkie instytucje rządowe. Suma badań przekracza liczbę publikacji zakwalifikowanych do przeglądu, ponieważ wiele badań ma kilku sponsorów.

Sponsor	Liczba badań
Instytucja rządowa lub finansowana ze środków publicznych	31
British American Tobacco i spółki zależne	6
Organizacja pozarządowa	6
Nie ustalono statusu sponsora	3
Altria Client Services	2
Imperial Brands	2
Swedish Match	2
Japan Tobacco	1

Firmy z branży tytoniowej finansowały głównie badania farmakokinetyki i analizy biologiczne *in vitro*. Podmioty niekomercyjne do tej pory skupiały się na badaniach ankietowych, które miały na celu zdrowotny monitoring populacji.

Wykres 1. Rodzaj badań z podziałem na źródła finansowania

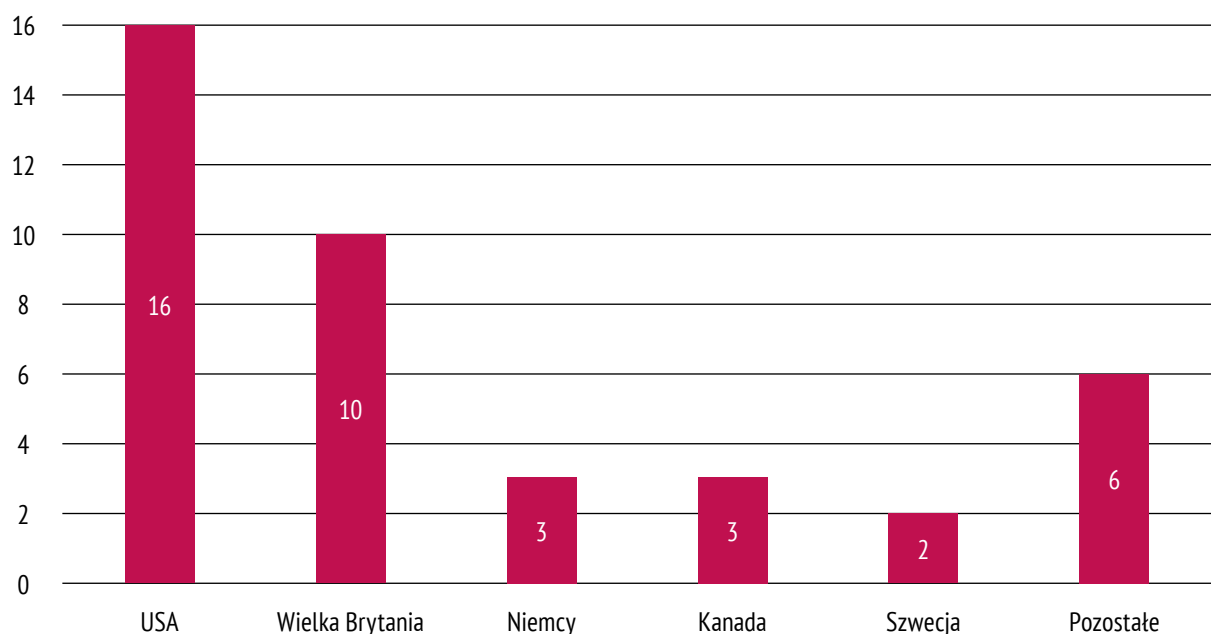
Poniższy wykres przedstawia liczbę badań włączonych do przeglądu literatury z podziałem na źródło finansowania. Podmioty niekomercyjne to organizacje rządowe, pozarządowe organizacje non-profit i konsorcja badawcze. Podmioty komercyjne to sponsorzy, którymi są głównie przedsiębiorstwa z branży tytoniowej



Badania zebrane w tej publikacji były wykonywane głównie przez badaczy z USA i Wielkiej Brytanii:

*Wykres 2. Liczba badań wykonywana w poszczególnych krajach*

*Poniższy wykres przedstawia liczbę badań, do których można przypisać chociaż jedną afiliację w danym kraju. Większość badań naukowych prowadzona jest przez duże międzynarodowe zespoły naukowców. Jeżeli autorami jednej publikacji było kilku badaczy z tego samego kraju, kraj ten był liczony jeden raz. Kategoria „pozostałe” obejmuje następujące kraje: Japonia, Szwajcaria, Australia, Dania, Holandia, Łotwa.*



Ogółem zidentyfikowano 67 różnych instytucji, w których prowadzono badania omówione w tym opracowaniu. Ich pełna lista znajduje się w Dodatkach. Instytucją, która prowadziła najwięcej badań (7) było British American Tobacco.

## Cel

Celem niniejszego opracowania jest zebranie i podsumowanie wiedzy zawartej w literaturze naukowej dotyczącej beztytoniowych saszetek nikotynowych. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury dotyczącej trzech problemów badawczych:

1. Porównanie wpływu palenia papierosów oraz używania beztytoniowych woreczków nikotynowych na organizm człowieka
2. Wpływ używania beztytoniowych woreczków nikotynowych na zachowania palaczy
3. Potencjalne zagrożenia dla zdrowia powodowane przez używanie beztytoniowych woreczków nikotynowych

## Metodyka

Przeprowadzono systematyczny przegląd trzech baz informacji medycznej: PubMed, Embase, Cochrane Library. Literaturę wyszukiwano w dniu 08.08.2022. Wyszukiwanie ponowiono w dniu 05.09.2022.

### Kryteria włączenia artykułu do przeglądu:

- Artykuł musi dotyczyć problemu badawczego 1, 2 lub 3
- Artykuł musi być dostępny w pełnej wersji w języku angielskim lub polskim
- Artykuł musi być opublikowany w recenzowanym czasopiśmie naukowym
- Artykuł został opublikowany w latach 2012-2022

### Kryteria wyłączenia:

Brak poprawnie opisanej metodologii badawczej, brak związku z problemami badawczymi 1-3, brak informacji dotyczących beztytoniowych woreczków nikotynowych.

### Strategia wyszukiwania:

Wyszukiwanie literatury zostało przeprowadzone w języku angielskim na podstawie słów kluczowych utworzonych wg schematu PICO:

- **Patient:** osoby używające tytoń, szukający mniej szkodliwej alternatywy; palacze, którzy próbują wyjść z nałogu poprzez zastępcze stosowanie produktów beztytoniowych
- **Intervention:** stosowanie nikotynowych produktów beztytoniowych; stosowanie bezdymnych form przyjmowania nikotyny; polityka redukcji szkód (harm reduction)
- **Comparision:** Palacze
- **Outocme:** ogólny stan zdrowia, stan układu krążenia, stan układu oddechowego

Ponieważ wyszukiwania zbudowane wg. schematu PICO zwracały niewielką liczbę publikacji, wyszukiwanie poszerzono o ogólne frazy dotyczące woreczków nikotynowych. Zebrane publikacje poddano selekcji wg. schematu PRISMA. Dokładne zestawienie fraz używanych do wyszukiwania literatury oraz schemat selekcji publikacji zostały przedstawione w Dodatkach na końcu niniejszego opracowania.

## Wyniki przeglądu literatury

Literaturę dotyczącą saszetek nikotynowych można podzielić na kilka kategorii:

- Publikacje opisujące wpływ NP na błonę śluzową jamy ustnej
- Badania farmakokinetyki
- Badania wpływu beztytoniowych wyrobów nikotynowych na rzucanie palenia – zidentyfikowano tylko jedno takie badanie odnoszące się bezpośrednio do NP
- Analizy biologiczne *in vitro*
- Badania ankietowe oceniające popularność różnych form nikotyny i sprawdzające zachowania użytkowników nikotyny

Dla każdej kategorii przedstawiono krótkie podsumowanie oraz omówienie poszczególnych publikacji zakwalifikowanych do przeglądu.

### Wpływ saszetek nikotynowych NP na błonę śluzową jamy ustnej – badania z udziałem ludzi

Zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące tego tematu. Saszetki beznikotynowe powodują mniej podrażnień i są łagodniejsze dla błony śluzowej jamy ustnej niż produkty zawierające tytoń. Nie można jednak stwierdzić, że są całkowicie obojętne dla śluzówki, co wynika z wielu innych badań omówionych w niniejszym opracowaniu. Poniżej przedstawiono krótkie omówienie poszczególnych badań.

#### **The Correlation of Swedish Snus, Nicotine Pouches and Other Tobacco Products with Oral Mucosal Health and Salivary Biomarkers<sup>9</sup>**

Autorzy: Miluna S, Melderis R, Briuka L, et al.

Afliacje: Riga Stradins University, Pauls Stradins Clinical University Hospital

Sponsor badania: European Social Fund, Latvian state budget

Celem tego badania jest była ocena wpływu różnych wyrobów nikotynowych na błonę śluzową jamy ustnej oraz obecność biomarkerów zapalnych IL-6, IL-1, IL-8, TNF alfa i LRG-1 w ślinie. Badanie przeprowadzono na 76 osobach, które w ankiecie zadeklarowały używanie bezdymnych form nikotyny (w tym woreczków nikotynowych ale także innych produktów tego typu takich jak snus), papierosów lub e-papierosów od co najmniej 2 lat. Grupę kontrolną stanowiły osoby nieużywające produktów nikotynowych. Białe, chorobowe zmiany w błonie śluzowej były widoczne w grupie użytkowników woreczków, i dotyczyły tylko mężczyzn, którzy używali 5-10 jednostek tytoniowych dziennie przez 5-10 lat. Zmiany pojawiały się w miejscach, w których woreczki stykają się z błoną śluzową podczas normalnego używania. U osób ze zmianami w błonie śluzowej wykryto także zwiększoną obecność IL-6 w ślinie. Istotnym ograniczeniem tego badania jest to, że nie rozróżniano saszetek zawierających tytoń od tych beztytoniowych. Ponieważ jednak saszetki beztytoniowe są stosunkowo nowym produktem, osoby używające saszetek od kilku lat najprawdopodobniej częściej używali produktów powstałych na bazie tytoniu.



## The effect of a non-tobacco-based nicotine pouch on mucosal lesions caused by Swedish smokeless tobacco (snus)<sup>10</sup>

Autorzy: Alizadehgharib S, Lehrkinder A, Alshabeeb A, Östberg AK, Lingström P.

Afiliacje: University of Gothenburg

Sponsor badania: Swedish Match AB

Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej są powszechnie stwierdzane u szwedzkich użytkowników tytoniu bezdymnego (snus) w miejscu, w którym umieszczona jest saszetka. Zmiany te są odwracalne – kliniczne i histologiczne zmiany tkanek wracają do normy po zaprzestaniu używania tytoniu. W tym badaniu sprawdzano, jak zamiana saszetek tytoniowych na beztytoniowe wpływa na błonę śluzową jamy ustnej i nasilenie wcześniej istniejących zmian chorobowych. Sześćdziesięciu użytkowników szwedzkiego tytoniu bezdymnego zachęcano do zastąpienia snusu produktami z saszetkami nikotynowymi bez zawartości tytoniu przez okres 6 tygodni. W międzyczasie oceniano zmiany na śluzówce jamy ustnej. W trakcie badania zaobserwowano redukcję istniejących wcześniej zmian śluzówki.

Beztytoniowe woreczki nikotynowe w badaniu *in vitro* powodowały znacząco zmniejszoną produkcję cytokin prozapalnych w porównaniu do woreczków nikotynowych. Autorzy sugerują, że może to być mechanizm stojący za poprawą klinicznego wyglądu błony śluzowej jamy ustnej u uczestników badania, którzy stosowali testowe woreczki nikotynowe bez tytoniu.

### Badania farmakokinetyki (z udziałem ludzi)

Z badań farmakokinetyki wynika, że beztytoniowe saszetki nikotynowe są w stanie dostarczyć do organizmu taką samą dawkę nikotyny co papierosy i inne formy tytoniu. W porównaniu do papierosów, saszetki uwalniają nikotynę dłużej a maksymalne stężenie nikotyny w osoczu osób używających saszetek jest niższe niż u palaczy. Papierosy szybciej zaspokajają nikotynowy głód u osób uzależnionych, co może mieć znaczenie przy próbach rzucenia palenia. Biodostępność nikotyny z NP i z różnych produktów NRT jest porównywalna. Badanie te są cenne, ponieważ prowadzone są z udziałem ludzi – pozwala to na krótkoterminową ocenę bezpieczeństwa stosowania NP. W żadnym z tych badań nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane a NP uznano we wszystkich przypadkach za stosunkowo bezpieczne.

## A randomised study to assess the nicotine pharmacokinetics of an oral nicotine pouch and two nicotine replacement therapy products<sup>11</sup>

Autorzy: Azzopardi D, Ebajemito J, McEwan M, et al.

Afiliacje: BAT (Investments) Ltd, Imperial Tobacco Canada, BAT (Holdings) Ltd, R.J. Reynolds Tobacco Company

Sponsor badania: Imperial Tobacco Canada (ITC) – spółka zależna od BAT

W tym badaniu oceniana była farmakokinetyka wchłaniania nikotyny i jej biodostępność z trzech produktów: doustnych saszetek nikotynowych, nikotynowej gumy do żucia i nikotynowych pastylek. Dwa ostatnie

produkty należały do kategorii nikotynowej terapii zastępczej. W badaniu oceniono także bezpieczeństwo produktów i subiektywną ocenę zadowolenia uczestników. Przeprowadzono je na 34 zdrowych, dorosłych osobach uzależnionych od nikotyny (palacze). Było to badanie kliniczne naprzemienne (crossover study) z randomizacją.

Biodostępność nikotyny odzwierciedlały dwa parametry: maksymalne stężenie nikotyny w osoczu  $C_{MAX}$  oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia nikotyny od czasu  $AUC_{0-T}$ . W badaniu stwierdzono, że NP skutecznie dostarcza nikotynę. Średnie wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-T}$  dla NP wynosiły odpowiednio 8,5 ng/mL i 30,6, ng\*h/mL; wartości te były podobne do tych dla pastylki (odpowiednio 8,3 ng/mL ( $p = 0,6526$ ) i 31,5 ng\*h/mL ( $p = 1,0000$ )), ale znacznie wyższe od tych z gumy (odpowiednio 4,4 ng/mL i 14,3 ng\*h/mL;  $p < 0,0001$ ). Tym samym, doustne saszetki nikotynowe miały biodostępność porównywalną z pastylką nikotynową i były znacząco skuteczniejsze niż guma nikotynowa. Autorzy zaznaczają jednak, że skuteczność gum nikotynowych zależy od sposobu żucia i w innych badaniach, których metodologia uwzględniała sposób żucia, biodostępność nikotyny pochodzącej z gum jest porównywalna do pastylek. Autorzy zauważają także, że biodostępność nikotyny z NP może być porównywalna do papierosów.

Ocenę zadowolenia przeprowadzono za pomocą ankiety. Woreczki nikotynowe sumarycznie uzyskiwały większą liczbę pozytywnych odpowiedzi od konkurencyjnych produktów.

Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie występowania zdarzeń niepożądanych. Żaden z produktów w trakcie badania nie wywołał poważnych zdarzeń niepożądanych. NP były na ogół dobrze tolerowane, ale sześciu pacjentów zgłosiło szybko przemijające objawy takie jak zawroty głowy, ból głowy, uderzenia gorąca, nadpotliwość czy ból pleców. Mimo to, NP były tolerowane lepiej niż pozostałe produkty.

## **A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette<sup>12</sup>**

Autorzy: McEwan M, Azzopardi D, Gale N, et al.

Afiliaje: British American Tobacco (Investments) Limited, whatIF? Consulting Ltd, RAI Services Company

Sponsor badania: British American Tobacco (Investments) Limited

Randomizowane badanie kliniczne naprzemienne. Tym razem celem badania było porównanie farmakokinetyki nikotyny pochodzącej z saszetek nikotynowych NP (5 różnych komercyjnych produktów) i papierosów. Grupa badawcza liczyła 35 osób – palaczy i użytkowników tabaki. Mierzono maksymalne stężenie nikotyny w osoczu  $C_{MAX}$  oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia nikotyny od czasu  $AUC_{0-6h}$ . Za pomocą ankiety sprawdzano także stopień zadowolenia użytkowników z badanymi produktami.

Dla papierosów maksymalne stężenie nikotyny we krwi było osiągnięte krótko po zakończeniu 5 minutowej sesji palenia (mediana wynosiła 7 minut), dla woreczków czas ten wynosił 60-65 min. Maksymalne stężenie nikotyny w osoczu osiągnięte dzięki NP wynosiło między 11.9 (26.8) - 18.4 (30.1) ng/mL, dla papierosów

wynosił natomiast 13.9 (82.7) ng/mL. Autorzy zauważają, że zawartość nikotyny w saszetce nie koreluje z osiąganym stężeniem tej substancji w osoczu. Parametr  $AUC_{0-6h}$  dla woreczków mieścił się w zakresie 35.8 (30.6) - 53.7 (27.2) ng·h/mL a dla papierosów wynosił on 25.2 (60.1) ng·h/mL. Biodostępność nikotyny z NP, w zależności od produktu, może być porównywalna lub większa od papierosów, jednak palenie dostarcza nikotynę do organizmu w krótszym czasie. Ponadto w badaniu klinicznym pacjenci używali NP przez 60 min co jest dwukrotnie dłuższym okresem od typowego konsumenckiego zachowania. W realnych przypadkach biodostępność nikotyny z NP będzie więc niższa niż wynikałoby to z niniejszej publikacji.

W ankiecie uczestnicy badania wyżej oceniali papierosy od każdego z badanych woreczków nikotynowych i częściej wskazywali na ponowną chęć zapalenia papierosa niż na ponowne użycie NP.

Podczas badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Pacjenci zgłaszali objawy takie jak zawroty głowy, ból głowy i zespół niespokojnych nóg oraz astenię i zmęczenie. W większości przypadków objawy były łagodne.

### **A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety and tolerability profiles of tobacco-free oral nicotine pouches relative to cigarettes<sup>13</sup>**

Autorzy: Chapman F, McDermott S, Rudd K, et al.

Afilijacje: Imperial Brands PLC, Reemtsma Cigarettenfabriken GmbH, an Imperial Brands PLC Company

Sponsor badania: Imperial Brands PLC

Publikacja opisująca randomizowane badanie kliniczne typu cross-over (naprzemienne), z udziałem 24 zdrowych palaczy lub użytkowników tabaki. Oceniano profile farmakokinetyczne (stężenie nikotyny w osoczu do 8 godzin po użyciu), farmakodynamiczne (chęć palenia, upodobanie do produktu; do 4 godzin po użyciu) oraz krótkoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję. Celem było porównanie dwóch produktów NP oraz papierosów i oszacowanie potencjału zastąpienia wyrobów tytoniowych przez mniej szkodliwą formę nikotyny.

Poziomy nikotyny w osoczu pacjentów okazały się być niższe, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wolniejszy w przypadku saszetek z nikotyną w porównaniu z papierosem ( $C_{max}$  papieros: 11,6 ng/ml vs. #2: 5,2 ng/ml,  $p < 0,0001$ ; #3: 7,9 ng/ml,  $p < 0,0003$ ) ( $T_{max}$  papieros: 8,6 min vs #2: 26 min; #3: 22 min). Wszystkie produkty skutecznie zmniejszyły (subiektywnie ocenianą) chęć palenia u badanych i były pozytywnie oceniane przez pacjentów. Saszetki nikotynowe były również dobrze tolerowane po krótkotrwałym stosowaniu, tzn. nie stwierdzono wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych.

## **Nicotine pharmacokinetics and subjective response among adult smokers using different flavors of on!® nicotine pouches compared to combustible cigarettes<sup>14</sup>**

Autorzy: Rensch J, Liu J, Wang J, Vansickel A, Edmiston J, Sarkar M.

Afilacje: Altria Client Services LLC

Sponsor badania: Altria Client Services LLC

Celem tego badania była ocena farmakokinetyki nikotyny i subiektywnych efektów różnych wariantów smakowych woreczków nikotynowych NP w porównaniu z papierosami. Warto zaznaczyć, że woreczki te zawierały nikotynę pozyskiwaną z tytoniu. Badanie prowadzono metodą krzyżową, z pojedynczym zaślepieniem. Wzięło w nim udział 42 zdrowych, dorosłych ochotników, w tym 17 kobiet. Wszyscy palili wyłącznie papierosy minimum przez rok przed rekrutacją do badania. Maksymalne stężenia nikotyny w surowicy badanych osób wynosiły od 9,0 do 11,5 ng/mL dla woreczków oraz 16,3 ng/mL dla papierosów. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia nikotyny we krwi wynosił od 30,1 do 34,9 min. dla woreczków i 7,5 min dla papierosów. Woreczki wykorzystywane w badaniu zawierały 4 mg nikotyny. Z kwestionariuszy badających zachowanie uczestników badania wynika, że używanie woreczków nikotynowych zmniejszało chęć sięgania po papierosa lub cygaro. Warianty smakowe woreczków nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę nikotyny. W czasie badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. U 18 pacjentów odnotowano łącznie 25 łagodnych zdarzeń niepożądanych.

## **Nicotine pharmacokinetics and subjective responses after using nicotine pouches with different nicotine levels compared to combustible cigarettes and moist smokeless tobacco in adult tobacco users<sup>15</sup>**

Autorzy: Liu J, Rensch J, Wang J, et al.

Afilacje: Altria Client Services LLC

Sponsor badania: Altria Client Services LLC

Celem tego badania była ocena farmakokinetyki nikotyny pochodzącej z saszetek nikotynowych NP o różnej zawartości tej substancji. Nikotyna w woreczkach pochodziła z liści tytoniu, ale same woreczki były pozbawione tytoniu. Jako porównanie zastosowano papierosy i tytoń bezdymny. Maksymalne stężenia nikotyny w surowicy badanych osób wynosiły od 3,5 ng/mL (woreczki z 1,5 mg nikotyny) do 15,4 ng/mL (dla woreczków z 8 mg nikotyny) oraz 9,8 ng/mL dla tytoniu i 12,2 ng/mL dla papierosów. Czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia nikotyny we krwi wynosił od 32,5 do 34,4 min dla saszetek i tytoniu oraz 8,5 min dla papierosów. Żaden z NP nie zmniejszył istotnie chęci pacjentów do sięgania po papierosa. Papierosy i tytoń były też subiektywnie wyżej oceniane przez uczestników niż woreczki. W badaniu wzięło udział 30 palących osób, 28 uczestniczyło do zakończenia badania.

## Pharmacokinetic Comparison of a Novel Non-tobacco-Based Nicotine Pouch (ZYN) With Conventional, Tobacco-Based Swedish Snus and American Moist Snuff<sup>16</sup>

Autorzy: Lunell E, Fagerström K, Hughes J, Pendrill R.

Afilacje: CROEL AB, University of Uppsala, University of Vermont, Swedish Match

Sponsor badania: Swedish Match AB

Randomizowane badanie kliniczne prowadzone metodą krzyżową, którego celem była ocena farmakokinetyka nikotyny z beztyniowych saszetek. Badane woreczki zawierały 3 lub 6 mg nikotyny i porównywano je z bezdymnym tytoniem (General snus i Longhorn moist snuff). Saszetki z 6 mg nikotyny osiągały wartość AUC o 34% większą niż 8 mg General snus (tzn. że w czasie badania sumarycznie uwalniały więcej nikotyny do organizmu). Saszetki 8 mg wykazywały zbliżoną farmakokinetykę do Longhorn moist snuff, który zawiera 18 mg nikotyny w jednej dawce.

Badanie przeprowadzono zdrowych osobach w wieku powyżej 19 lat, które używały wcześniej bezdymnych form tytoniu. 18 osób uczestniczyło w części badania, gdzie porównywano saszetki nikotynowe do General snus, 29 osób w drugiej części badania z Longhorn moist snuff. W czasie badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Zgłoszono 16 zdarzeń niepożądanych, z czego 2 miały prawdopodobny związek z badanymi produktami.

### Wpływ nikotynowych produktów beztyniowych na zachowania palaczy

Jak zaznaczono we wstępie, Nikotynowa Terapia Zastępcza jest dość dobrze udokumentowana w literaturze i uznawana za bezpieczną oraz skuteczną, w określonych sytuacjach.<sup>17</sup> W ogólnodostępnej bazie PubMed można znaleźć ok 2000 publikacji na temat NRT (z lat 2012-2022). W przypadku NP badań jest znacznie mniej – zaledwie kilkadziesiąt, w tym nieliczne z udziałem ludzi. Cochrane Library dokumentuje natomiast kilkadziesiąt badań klinicznych z wykorzystaniem saszetek nikotynowych, ale większość z nich właśnie trwa lub jest na etapie rekrutacji; ich wyniki poznamy dopiero za kilka miesięcy lub lat. Zidentyfikowano jedno pilotażowe badanie tego typu dotyczące bezpośrednio NP oraz dwa inne dotyczące podobnych produktów. Badania te dotyczą wpływu beztyniowych wyrobów zawierających nikotynę na zachowania palaczy, w tym na zachowanie abstynencji od tytoniu i skłonność do zmiany formy przyjmowania nikotyny. Ich omówienie znajduje się poniżej. Należy zaznaczyć, że woreczki nikotynowe zgodnie z intencją producentów nie służą do rzucania palenia. Naukowcy badają jednak potencjał stosowania tego typu wyrobów w tzw. strategii ograniczenia szkodliwości tytoniu (Tobacco harm reduction – THR).

## **A randomized phase II clinical trial of high-dose nicotine patch therapy for smokeless tobacco users<sup>18</sup>**

Autorzy: Ebbert JO, Croghan IT, Schroeder DR, Hurt RD.

Afilacje: Mayo Clinic

Sponsor badania: National Institutes of Health

W tym badaniu klinicznym sprawdzano jak nikotynowa terapia zastępcza przy użyciu plastrów dostarczających 42mg nikotyny dziennie wpływa na skuteczność rzucania palenia w porównaniu do placebo. Badanymi osobami było 52 użytkowników bezdymnych wyrobów tytoniowych. Wyniki sugerują, że plastry z wysoką zawartością nikotyny zwiększają szansę na rzucenie palenia krótkoterminowo – w czasie 8 tygodni (okres badania) i do 3 miesięcy po badaniu. Po 6 miesiącach nie było znaczących różnic między grupą badaną a kontrolną w abstynencji od tytoniu. Wśród osób, które po 3 i 6 miesiącach zachowały abstynencję, pacjenci z grupy przyjmującej plastry nikotynowe wykazywali mniejszy przyrost wagi ciała w porównaniu do grupy placebo. Podczas badania nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych. Należy zaznaczyć, że plastry nikotynowe i saszetki nikotynowe różnią się drogą podania nikotyny do organizmu, wyników tych nie można więc bezpośrednio odnosić do NP.

## **Designing Studies to Inform Tobacco Harm Reduction: Learnings From an Oral Nicotine Pouch Actual Use Pilot Study<sup>19</sup>**

Autorzy: Campbell C, Feehan M, Kanitscheider C, Makena PS, Cai J, Baxter SA.

Afilacje: RAI Services Company, Cerner E-viza - an Oracle company, State University of New York at Buffalo, University of Utah School of Medicine

Sponsor badania: RAI Services Co-pany – spółka pośrednio powiązana z BAT

Celem tego badania pilotażowego było opracowanie i przetestowanie protokołu badania rzeczywistego użycia woreczków tytoniowych. 100 zdrowych dorosłych palaczy została zrekrutowana do udziału w 8-tygodniowym prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w 4 geograficznie rozproszonych lokalizacjach w Stanach Zjednoczonych. Badani mieli za zadanie wypełnianie elektronicznego dzienniczka zachowań związanych z przyjmowaniem nikotyny. W pierwszym tygodniu badania mogli palić jedynie papierosy, później pozwolono im korzystać z papierosów i woreczków nikotynowych – wybór był dowolny. Po zakończeniu badania 16% osób ograniczyło palenie papierosów o ponad połowę.

## **Randomised clinical trial of snus versus medicinal nicotine among smokers interested in product switching<sup>20</sup>**

Autorzy: Hatsukami DK, Severson H, Anderson A, et al.

Afilacje: University of Minnesota, Oregon Research Institute

Sponsor badania: National Cancer Institute

Badanie miało na celu porównanie skuteczności medycznej nikotyny (pod postacią gumy do żucia) i bezdymnego tytoniu (snus) w rzucaniu palenia oraz w ograniczeniu ekspozycji organizmu na rakotwórcze nikotynoaminy, które są związane z używaniem tytoniu. Badanie było randomizowane i wzięło w nim udział 391 palaczy; badanie trwało 12 tygodni. Po 26 tygodniach ponownie oceniono stan uczestników; do tego

momentu zakwalifikowano 258 osób. Po 12 tygodniach 7 dniową abstynencję od papierosów wykazało 21,9% użytkowników tytoniu i 24,6% użytkowników gum nikotynowych. Po 26 tygodniach było to odpowiednio 11,2% i 15,4%. W obu przypadkach różnica między produktami nie jest istotna statystycznie. Woreczki nikotynowe narażały organizm na dużo mniejszą ekspozycję na szkodliwe substancje od tytoniu. Gumy dostarczały również większej satysfakcji w porównaniu do tytoniu.

Chociaż badanie nie dotyczyło wprost beztynonowych woreczków nikotynowych, to pokazuje potencjał jaki mają bezdymne formy nikotyny, w tym produkty nikotynowej terapii zastępczej, w walce z nałogiem palenia papierosów.

## Bezpieczeństwo NP – badania cytotoksyczności

Badania cytotoksyczności i genotoksyczności prowadzone są w warunkach *in vitro* na liniach komórkowych. Ich zaletą jest to, że są stosunkowo tanie i szybkie, nie obowiązują tu formalności związane z badaniami klinicznymi oraz są powtarzalne – wykonuje się je wg. uznanych norm. Pozwalają na szybką ocenę działania różnych substancji na modele komórkowe, w tym na ocenę substancji smakowych i innych dodatków używanych przez producentów wyrobów nikotynowych. Z poniższych publikacji wynika, że doustne saszetki nikotynowe, które nie zawierają tytoniu, wywołują dużo mniejszą cytotoksyczność i genotoksyczność od produktów tytoniowych, chociaż nie są całkowicie obojętne. Są też mniej drażniące dla komórek nabłonka jamy ustnej.

### Reappraising Choice in Addiction: Novel Conceptualizations and Treatments for Tobacco Use Disorder<sup>21</sup>

Autorzy: Palmer AM, Toll BA, Carpenter MJ, et al.

Afiliacje: Medical University of South Carolina, Wake Forest School of Medicine, University of Minnesota, Yale School of Medicine, Johns Hopkins University, University of California

Sponsor badania: National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse, National Cancer Institute, Hollings Cancer Center

Jest to praca przeglądowa podsumowująca potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem produktów nikotynowych będących alternatywą dla tradycyjnych wyrobów tytoniowych. Największym zagrożeniem jest uzależniający wpływ nikotyny; im niższa zawartość nikotyny w produkcie tym niższy jego potencjał do wywołania uzależnienia i nie ma wyraźnej bezpiecznej granicy, poniżej której nikotyna nie może wywołać uzależnienia. Produkty beztynonowe, dostarczające do organizmu czystą nikotynę, są pomocne dla osób chcących ograniczyć palenie, bo łagodzą objawy odstawienia. Dotyczy to zarówno nikotynowej terapii zastępczej, jak i prawdopodobnie woreczków nikotynowych – autorzy zwracają jednak uwagę, że ciągle brakuje badań w tym zakresie na temat produktów takich jak woreczki czy e-papierosy. Beztynonowe woreczki nikotynowe mają mniej szkodliwych składników od wszystkich wyrobów tytoniowych. Trzeba jednak przeprowadzić więcej badań klinicznych by ocenić stosunek korzyści do ryzyka związanego z tymi produktami jako substytutami palenia lub potencjalnymi narzędziami do rzucania palenia.

## **A screening approach for the evaluation of tobacco-free ,mod'rn oral' nicotine products using Real Time Cell Analysis<sup>22</sup>**

Autorzy: East N, Bishop E, Breheny D, Gaca M, Thorne D.

Afiliaje: British American Tobacco, R&D

Sponsor badania: British American Tobacco

Artykuł omawia potencjał platformy RTCA (real time cell analysis) do szybkiego screeningu *in vitro* wielu próbek. Autorzy wykonali to narzędzie do oceny potencjału cytotoksycznego beztytoniowych szetek nikotynowych. Wykorzystano w tym celu ekstrakty pochodzące z kilku różnych produktów, które inkubowano z komórkami linii HGF (ludzkie fibroblasty dziąsłowe) oraz H292 (ludzkie komórki epitelialne pochodzące z płuc). Sprawdzano także, czy na cytotoksyczność ekstraktów miały wpływ dodatki smakowe/zapachowe. Badanie wykazało, że ani aromaty ani stężenie nikotyny (w zakresie 4-11 mg na szetkę) nie zwiększyły cytotoksyczności krótkoterminowo w badanych liniach komórkowych. Efekt cytotoksyczny nie wystąpił pomimo tego, że maksymalna dawka nikotyny, na którą były narażone komórki, była znacznie wyższa od dawki, którą może przyjąć człowiek. Przekraczała ok. 70x najwyższe fizjologiczne stężenie osiągnięte przez użytkowników woreczków nikotynowych (w innych badaniach). Wadą tego badania był jednak brak obserwacji innych parametrów takich jak genotoksyczność.

## **An approach for the extract generation and toxicological assessment of tobacco-free ,modern' oral nicotine pouches<sup>23</sup>**

Autorzy: Bishop E, East N, Bozhilova S, et al.

Afiliaje: British American Tobacco, R&D

Sponsor badania: British American Tobacco

W tej publikacji przedstawiono metodę ekstrakcji substancji z woreczków nikotynowych oraz metody oznaczania wpływu tych ekstraktów na żywotność komórek, genotoksyczność, stres oksydacyjny i markery zdrowotne *in vitro*. Wyniki porównano do ekstraktu uzyskanego z tabaki (snus) i dymu tytoniowego. Badania przeprowadzono na liniach komórkowych HGF (human oral fibroblasts) i H292 (ludzkie komórki epitelialne pochodzące z płuc). Ekstrakt dymu tytoniowego wywoływał odpowiedź toksykologiczną w większości przeprowadzonych badań. Ekstrakt z tabaki miał wywoływać minimalne lub umiarkowane skutki, podczas gdy ekstrakt z woreczków wywoływał minimalną odpowiedź komórek lub nie wywoływał jej wcale, w zależności od rodzaju badania.



## **Characterization of Total and Unprotonated (Free) Nicotine Content of Nicotine Pouch Products<sup>24</sup>**

Autorzy: Stanfill S, Tran H, Tyx R, et al.

Afiliacje: Centers for Disease Control and Prevention

Sponsor badania: Centers for Disease Control and Prevention

Przebadano 37 rodzajów (marek) dostępnych na rynku w USA nikotynowych saszetek pod względem zawartości nikotyny. Produkty z saszetek nikotynowych różniły się masą, wilgotnością (1,12%-47,2%) i pH (6,86-10,1). Całkowita zawartość nikotyny wynosiła od 1,29 do 6,11 mg/woreczek. Wyniki te wskazują, że poziom nikotyny i pH w niektórych z tych saszetek nikotynowych jest podobny do tradycyjnych wyrobów tytoniowych, przy czym w przeciwieństwie do nich nie zawierają związków chemicznych charakterystycznych dla tytoniu.

## **Chemical characterization of tobacco-free „modern” oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums<sup>25</sup>**

Autorzy: Azzopardi D, Liu C, Murphy J.

Afiliacje: British American Tobacco (Investments) Limited, British American Tobacco (Investments) Limited

Sponsor badania: British American Tobacco

Badanie miało na celu ocenę poziomu toksyczności NPs w porównaniu do tabaki (snus) i produktów z kategorii nikotynowej terapii zastępczej. Wszystkie produkty zostały przeanalizowane pod kątem obecności 24-26 związków obecnych w tytoniu doustnym. Dwadzieścia z tych związków wykorzystano następnie do porównania profilu toksyczności NP z pozostałymi produktami tytoniowymi/nikotynowymi. Porównanie uwzględniało szacunkowe dzienne narażenie na substancje toksyczne pochodzące z badanych produktów.

Badacze stwierdzili, że NP mogą być mniej szkodliwym źródłem nikotyny dla obecnych palaczy, którzy szukają substytutu papierosów, w szczególności dla tych, dla których nikotynowa terapia zastępcza była nieskuteczna. Zawartość substancji toksycznych w NP oraz szacunkowe narażenie w porównaniu z innymi źródłami nikotyny sugerują, że NP mogą być umiejscowione pomiędzy szwedzkim snusem a produktami nikotynowej terapii zastępczej pod względem bezpieczeństwa.

## ***In vitro* evaluation of mutagenic, cytotoxic, genotoxic and oral irritation potential of nicotine pouch products<sup>26</sup>**

Autorzy: Miller-Holt J, Baskerville-Abraham I, Sakimura M, Fukushima T, Puglisi A, Gafner J.

Afiliacje: JT International SA, Japan Tobacco Inc

Sponsor badania: JT International SA

Badanie *in vitro*, którego celem było zbadanie właściwości ekstraktów z beztytoniowych saszetek nikotynowych i porównanie ich do woreczków z tytoniem (snus) i papierosów. Przeprowadzono test cytotoksyczności z absorpcją czerwieni obojętnej (NRU), test Ames (określenie genotoksyczności na

komórkach bakteryjnych) oraz w test ivMN (test genotoksyczności na komórkach ssaczych). Sprawdzono także działanie drażniące na jamę ustną przy pomocy modelu tkanki EpiGingival™. Wyniki wskazują, że produkty bezdymne nie wykazały działania mutagennego, cytotoksycznego ani genotoksycznego, w przeciwieństwie do referencyjnego papierosa. Żaden z testowanych produktów nie wykazał działania drażniącego.

### **Preclinical Assessment of Tobacco-Free Nicotine Pouches Demonstrates Reduced *In Vitro* Toxicity Compared with Tobacco Snus and Combustible Cigarette Smoke<sup>27</sup>**

Autorzy: Yu F, Rudd K, Pour SJ, et al.

Afiliacje: Imperial Brands PLC, Reemtsma Cigarettenfabriken GmbH

Sponsor badania: Imperial Brands PLC

W tym badaniu *in vitro* porównano biologiczną aktywność beztytoniowych woreczków nikotynowych (2 różne produkty), bezdymnego tytoniu (snus) oraz dymu papierosowego. Wykonano w tym celu trzy oznaczenia: test cytotoksyczności z absorpcją czerwieni obojętnej NRU, test genotoksyczności na komórkach ssaczych IVM i test Ames (test genotoksyczności na komórkach bakteryjnych). Dym papierosowy wykazał cytotoksyczność i genotoksyczność we wszystkich trzech testach. Woreczki nikotynowe i snus nie wykazały genotoksyczności, ale wywarły słaby efekt cytotoksyczny.

Badanie cytotoksyczności wykonano na komórkach BEAS-2B (ludzkie komórki nabłonka oskrzeli) i HepG2 (komórki pochodzące w ludzkiej wątroby). Woreczki nikotynowe miały wpływ cytotoksyczny na obie linie (ale słabszy niż dym tytoniowy), natomiast snus działał szkodliwie tylko na komórki HepG2.

## **Popularność NP**

Ostatnią kategorią publikacji związanych z saszetkami nikotynowymi są omówienia różnego rodzaju badań ankietowych. Wynika z nich, że w ciągu ostatnich kilku lat świadomość konsumentów nt. saszetek nikotynowych rośnie, chociaż wciąż ich użycie jest bardzo niskie. Największy odsetek osób próbujących NP to osoby młode i już używające innych form nikotyny. Wciąż jednak inne formy nikotyny – szczególnie e-papierosy – są w tej grupie konsumentów dużo popularniejsze.

### **Adolescent Use of Flavored Non-Tobacco Oral Nicotine Products<sup>28</sup>**

Autorzy: Harlow AF, Vogel EA, Tackett AP, et al.

Afiliacje: University of Southern California

Sponsor badania: National Institutes of Health (NIH)

Badanie ankietowe przeprowadzone między wrześniem a grudniem 2021 na nastolatkach mieszkających w Kalifornii. Uzyskano 3615 odpowiedzi. Wynika z nich, że 2% ankietowanych zadeklarowało, że używało kiedykolwiek form tytoniu, które się pali (np. papierosy), 3,4% używało jakiejkolwiek beztytoniowej, doustnej formy nikotyny a 9,6% używało niepalnych form tytoniu takich jak e-papierosy czy tabaka. Beztytoniowych woreczków nikotynowych spróbowało 0,6% ankietowanych.

## **Awareness, use and perceptions of cigarillos, heated tobacco products and nicotine pouches: A survey among Dutch adolescents and adults<sup>29</sup>**

Autorzy: Havermans A, Pennings JLA, Hegger I, et al.

Afiliacje: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Maastricht University/CAPHRI

Sponsor badania: Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS), The Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority (NVWA)

Badanie ankietowe przeprowadzone wśród holenderskiej młodzieży i dorosłych. Liczba ankietowanych wyniosła 5805 osób w wieku co najmniej 13 lat. Badanie miało na celu określenia poziomu świadomości na temat cygaretek, podgrzewanych wyrobów tytoniowych i woreczków nikotynowych oraz sprawdzenie popularności użytkowania tych produktów. Nikotynowe woreczki były najmniej popularne spośród wymienionych form nikotyny. Niecałe 7% ankietowanych o nich słyszało, 0,56% próbowało ich używać a tylko 0,13% było aktywnymi użytkownikami. Ankietę przeprowadzono jesienią 2020 roku.

## **Changes in cigarette smoking and smokeless tobacco use during the COVID-19 lockdown period among youth and young adults in Denmark<sup>30</sup>**

Autorzy: Andersen MB, Kjeld SG, Bast LS.

Afiliacje: University of Southern Denmark

Sponsor badania: TrygFoundation, National Institute of Public Health (University of Southern Denmark), Danish Cancer Society, the Heart Association, the Lung Association

Badanie ankietowe przeprowadzone między styczniem a marcem 2021 wśród obywateli Danii w wieku 15-29 lat. Celem było określenie zakresu zmian w używaniu papierosów i tytoniu bezdymnego (snus, nikotynowe woreczki) podczas pierwszego lock-downu z powodu COVID-19 w marcu i kwietniu 2020 w Danii. Rozpowszechnienie palenia papierosów wynosiło 17,8%, a 10,5% ankietowanych deklaroowało używanie tytoniu bezdymnego. Około 40% osób obecnie palących papierosy utrzymało ilość wypalanych papierosów w czasie zamknięcia na takim samym poziomie jak wcześniej, 24,5% zaczęło palić lub zwiększyło intensywność palenia, a 27,4% próbowało przestać lub paliło mniej. Około 37% użytkowników bezdymnego tytoniu utrzymało zużycie tytoniu na tym samym poziomie, 38,8% rozpoczęło użytkowanie lub używało więcej, a 14,1% próbowało przestać lub używało tytoniu mniej.

## **Differences in Young Adults' Perceptions of and Willingness to Use Nicotine Pouches by Tobacco Use Status<sup>31</sup>**

Autorzy: Vogel EA, Barrington-Trimis JL, Kechter A, et al.

Afilacje: University of Southern California, University of California

Sponsor badania: National Cancer Institute, the National Institute on Drug Abuse, the National Heart Lung, Blood Institute, the Tobacco-Related Disease Research Program

Jest to badanie ankietowe przeprowadzone w południowej Kalifornii na 1167 osobach w wieku 19-23 lat, które wcześniej nie używały saszetek nikotynowych. Jego celem było sprawdzenie, czy takie osoby są chętne do używania tego typu produktów. 33,8% osób, które były użytkownikami innych niepalnych form nikotyny deklarowały chęć spróbowania woreczków nikotynowych. Wśród palaczy odsetek ten wynosił 29,3%, a wśród użytkowników obu form nikotyny odsetek ten był najwyższy i wynosił 43,9%. Wśród osób nieprzyjmujących nikotyny chętnych do spróbowania NP było 14,7%. Prawie połowa ankietowanych nie była pewna, czy saszetki są mniej szkodliwe od papierosów a ponad połowa – czy są mniej szkodliwe od e-papierosów.

## **Does it come from tobacco? Young adults' interpretations of the term „tobacco-free nicotine” in a cross-sectional national survey sample<sup>32</sup>**

Autorzy: Morean ME, Bold KW, Davis DR, Kong G, Krishnan-Sarin S, Camenga DR.

Afilacje: Yale University School of Medicine

Sponsor badania: American Heart Association, National Institute on Drug Abuse of the National Institutes of Health and the Center for Tobacco Products of the U.S. Food and Drug Administration

Badanie ankietowe przeprowadzone w 2021 r na grupie 2464 osób w wieku 18-25 lat. Celem było sprawdzenie, czy konsumenci poprawnie rozumieją termin „Tobacco-free nicotine” i czy rozumieją, skąd pochodzi nikotyna w różnych nikotynowych produktach (czy jest uzyskiwana syntetycznie, czy z tytoniu). Dla saszetek nikotynowych źródło nikotyny poprawnie wskazało jedynie 23,6% osób. 57,8% ankietowanych poprawnie rozumiało termin „tobacco-free nicotine”.

## **Heated Tobacco Products and Nicotine Pouches: A Survey of People with Experience of Smoking and/or Vaping in the UK<sup>33</sup>**

Autorzy: Brose LS, McDermott MS, McNeill A.

Afilacje: King's College London, SPECTRUM Consortium

Sponsor badania: Cancer Research UK grant (C25586/A28505)

Badanie ankietowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii na grupie 3883 osób, które w czasie badania lub w przeszłości paliło. Miało na celu oszacowanie powszechności używania podgrzewanych wyrobów tytoniowych (np. e-papierosów) i saszetek nikotynowych. 34,8% ankietowanych było świadomych obecności podgrzewanych wyrobów tytoniowych na rynku, 15,9% ankietowanych wiedziało o saszetkach nikotynowych. Obecni użytkownikami było odpowiednio 3,2% i 2,7% ankietowanych. Autorzy doszli do konkluzji, że niska popularność tych produktów nie wpływa na zmniejszenie liczby palaczy w Wielkiej Brytanii.

## **Patterns of Non-Cigarette Tobacco and Nicotine Use Among Current Cigarette Smokers and Recent Quitters: Findings From the 2020 ITC Four Country Smoking and Vaping Survey<sup>34</sup>**

Autorzy: Li L, Borland R, Cummings KM, et al.

Afilacje: University of Melbourne, Medical University of South Carolina, University of Waterloo, Ontario Institute for Cancer Research, Roswell Park Comprehensive Cancer Center, King's College London, SPECTRUM Consortium

Sponsor badania: US National Cancer Institute, the Canadian Institutes of Health Research, National Health and Medical Research Council of Australia, O. Harold Warwick Prize, Tobacco Centers of Regulatory Science US National Cancer Institute grant

Badanie ankietowe przeprowadzone na 9112 palaczach i 1184 osobach, które rzuciły palenie. Osoby biorąc udział w badaniu pochodziły z Australii, Kanady, Anglii i USA. Ankietowanych pytano o ich nawyki i używanie różnego rodzaju form nikotyny innych niż papierosy, w tym o woreczki nikotynowe. Saszetki nikotynowe bez tytoniu były najrzadziej używanym produktem – zgłosiło go 0,8% ankietowanych.

## **Perceptions of Oral Nicotine Pouches on Reddit: Observational Study<sup>35</sup>**

Autorzy: Shao Y, Zou J, Xie Z, et al.

Afilacje: University of Rochester, University of Rochester Medical Center, National Cancer Institute (Bethesda, MD, USA),

Sponsor badania: WNY Center for Research on Flavored Tobacco Products (CRoFT) we współpracy z National Cancer Institute of the National Institutes of Health i US Food and Drug Administration

Niniejsze badanie dotyczyło postrzegania przez użytkowników Reddita doustnych saszetek z nikotyną. Badacze przeprowadzili analizę tematów i nastrojów na podstawie 653 postów na Reddicie związanych z doustnymi saszetkami z nikotyną, zebranych w ciągu 2 lat (od 2019 do 2020 roku). Zaobserwowano ogólny trend wzrostowy w liczbie postów w czasie trwania badania. Główne tematy dotyczące saszetek obejmowały: dzielenie się ulubionymi produktami, doświadczeniami użytkowników lub opiniami na temat saszetek z doustną nikotyną; odstawianie saszetek z doustną nikotyną lub używanie woreczków z doustną nikotyną do rzucenia innych wyrobów tytoniowych; niekorzystne efekty zdrowotne. Ponad połowa wszystkich postów wykazała pozytywne nastawienie do doustnych saszetek z nikotyną. Najwięcej negatywnych postów dotyczyło obaw związanych ze zdrowiem.

## **Tobacco Product Use and Associated Factors Among Middle and High School Students - National Youth Tobacco Survey, United States, 2021<sup>36</sup>**

Autorzy: Gentzke AS, Wang TW, Cornelius M, et al.

Afiliacje: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (CDC), Center for Tobacco Products (FDA)

Sponsor badania: Centers for Disease Control and Prevention

Ta publikacja omawia wyniki The National Youth Tobacco Survey (NYTS) – corocznego badania ankietowego przeprowadzanego w szkołach w USA wśród uczniów od 11 roku życia. W 2021 roku w ankiecie wzięło udział 20413 uczniów z 279 szkół. 34% uczniów szkół średnich deklarowało używanie jakiejś formy nikotyny (w ciągu ostatnich 30 dni – 13,4%). 17,2% uczniów, którzy używają nikotyny często, używa jej w formie woreczków a 39,4% w formie e-papierosów. W ogólnym ujęciu e-papierosy były najpopularniejszą formą przyjmowania nikotyny. Woreczków nikotynowych kiedykolwiek używało 1,9% uczniów, a w ciągu ostatnich 30 dni – 0,8%. Badanie nie rozróżnia saszetek zawierających tytoń od produktów beztytoniowych.

## **Tobacco-free Nicotine Pouch Use in Great Britain: A Representative Population Survey 2020-2021<sup>37</sup>**

Autorzy: Tattan-Birch H, Jackson SE, Dockrell M, Brown J.

Afiliacje: University College London, SPECTRUM Consortium, Office for Health Improvement and Disparities

Sponsor badania: Cancer Research UK, UK Prevention Research Partnership for Scotland and Wales, Public Health England - the Office for Health Improvement and Disparities

Badanie ankietowe przeprowadzone w latach 2020-2021 w Wielkiej Brytanii na osobach powyżej 18 roku życia. W badaniu wzięło udział 25698 osób, z czego 54 osoby (0,21%) używało woreczków nikotynowych. Woreczki nie były więc popularne w tym czasie w badanej populacji, ale ich użycie rośnie z czasem. Częstość użycia woreczków jest wyższa wśród mężczyzn niż kobiet oraz wśród osób młodych lub w średnim wieku niż u osób starszych. Woreczki są też popularne głównie wśród osób używających równocześnie innych form nikotyny i palących.

## **Trends and Patterns of Tobacco and Nicotine Product Use Among Youth in Canada, England, and the United States From 2017 to 2019<sup>38</sup>**

Autorzy: East KA, Reid JL, Rynard VL, Hammond D.

Afiliacje: University of Waterloo

Sponsor badania: U.S. National Institutes of Health, Canadian Institutes of Health Research (CIHR) - Public Health Agency of Canada (PHAC) Applied Public Health Research Chair (DH)

Badanie ankietowe prowadzone w latach 2017-2019 w Kanadzie, Anglii i USA wśród osób w wieku 16-19 lat. Celem badania jest monitorowanie zachowań i preferencji związanych z używaniem różnych form nikotyny. W badanym okresie we wszystkich trzech krajach używanie saszetek nikotynowych było bardzo rzadkie w stosunku do innych form nikotyny.

## Wnioski

Saszetki nikotynowe bez tytoniu znajdują się pod względem bezpieczeństwa stosowania pomiędzy wyrobami tytoniowymi a produktami nikotynowej terapii zastępczej. Chociaż brakuje badań długotrwałych skutków używania NP przez ludzi, istnieją przesłanki potwierdzające ich niższą szkodliwość względem wyrobów tytoniowych, zwłaszcza papierosów. Przede wszystkim chodzi o prosty skład, pozbawiony substancji toksycznych obecnych chociażby w dymie papierosowym i pozbawiony produktów powstających podczas spalania. Wstępne wyniki badań z udziałem ludzi (krótkoterminowe i na małej liczbie probantów) oraz badania *in vitro* wspierają hipotezę, że NP mogą być mniej szkodliwym zamiennikiem papierosów. Nie są jednak całkowicie obojętne dla organizmu.

Beztytoniowe saszetki nikotynowe są w stanie dostarczyć organizmowi taką samą lub nawet większą ilość nikotyny niż tradycyjne produkty tytoniowe takie jak papierosy. Uwalnianie nikotyny z saszetek do organizmu trwa jednak dłużej, co może wpływać na wybory konsumentów. W zależności od osobistych preferencji konsumentom może zależeć na szybkim przyjęciu nikotyny lub na przyjęciu wyższej dawki ale rozłożonej w czasie. W pierwszym przypadku będą wybierać papierosy, w drugim – woreczki nikotynowe.

Saszetki nikotynowe mają taki sam mechanizm działania jak niektóre produkty NRT, dlatego część naukowców bada możliwość wykorzystania NP do wspomaganie rzucania palenia. Obecnie brakuje jednak wyników badań nad długotrwałymi efektami rzucania palenia przy użyciu NP. Z badań krótkoterminowych i poprzez analogie do NRT wydaje się, że saszetki nikotynowe mogą być rozważane jako zamiennik NRT zwłaszcza w przypadku, gdy dotychczas używane produkty NRT zawiodły. Jednakże NP zgodnie z intencjami producentów nie są przeznaczone do tego celu i nie powinny być tak reklamowane konsumentom.

W badaniach krótkoterminowych z użyciem NP i przy udziale ludzi wynika, że nie powodują one poważnych zdarzeń niepożądanych i są lepiej tolerowane niż wyroby tytoniowe. Nie znany jest długotrwały wpływ NP na organizm człowieka. Potencjalne zagrożenia wynikają z miejscowego drażniącego działania nikotyny i innych składników saszetki na nabłonek jamy ustnej (może to mieć znaczenie przy wielokrotnej i długotrwałej ekspozycji) oraz z uzależniającego działania samej nikotyny wpływającej na zachowania i wybory konsumenckie użytkowników. Nikotyna w dużych dawkach ma też szkodliwe działanie na ludzki organizm ale saszetki nikotynowe wpisują się w strategię ograniczania szkód wyrządzonych przez tytoń.

## Dodatek 1 – Strategie przeszukiwania baz publikacji naukowych

Tabela 2. Strategia przeszukiwania bazy Embase

Nr zapytania	Szukana fraza	Liczba publikacji
#1	(smoking/exp AND („nicotine pouches’ OR ,tobacco free nicotine pouches’ OR ,oral nicotine’ OR ,non-tobacco product’) AND (OR ,cigar smoking’/exp OR ,cigarette smoking’/exp) AND („general health status assessment’/exp OR cardiovascular/exp OR respiratory/exp)) AND [2012-2022]/py	0
#2	„nicotine pouches” OR („nicotine”/exp OR nicotine) AND pouches) OR „tobacco free nicotine pouches” OR („tobacco”/exp OR tobacco) AND free AND („nicotine”/exp OR nicotine) AND pouches) OR ,oral nicotine pouches’ OR (oral AND („nicotine”/exp OR nicotine) AND pouches)	76
#3	#2 AND (2012:py OR 2013:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)	65

Tabela 3. Strategia przeszukiwania bazy PubMed

Nr zapytania	Szukana fraza	Liczba publikacji
#1	Search: (smoking AND (nicotine pouches OR tobacco free nicotine pouches OR oral nicotine OR non-tobacco product) AND (OR cigar smoking OR cigarette smoking) AND (general health status assessment OR cardiovascular OR respiratory)) Filters: from 2012 - 2022 Sort by: Publication Date	88
#2	Search: nicotine pouches OR tobacco free nicotine pouches OR oral nicotine pouches Filters: from 2012 - 2022 Sort by: Publication Date	81
#3	#1 OR #2	170

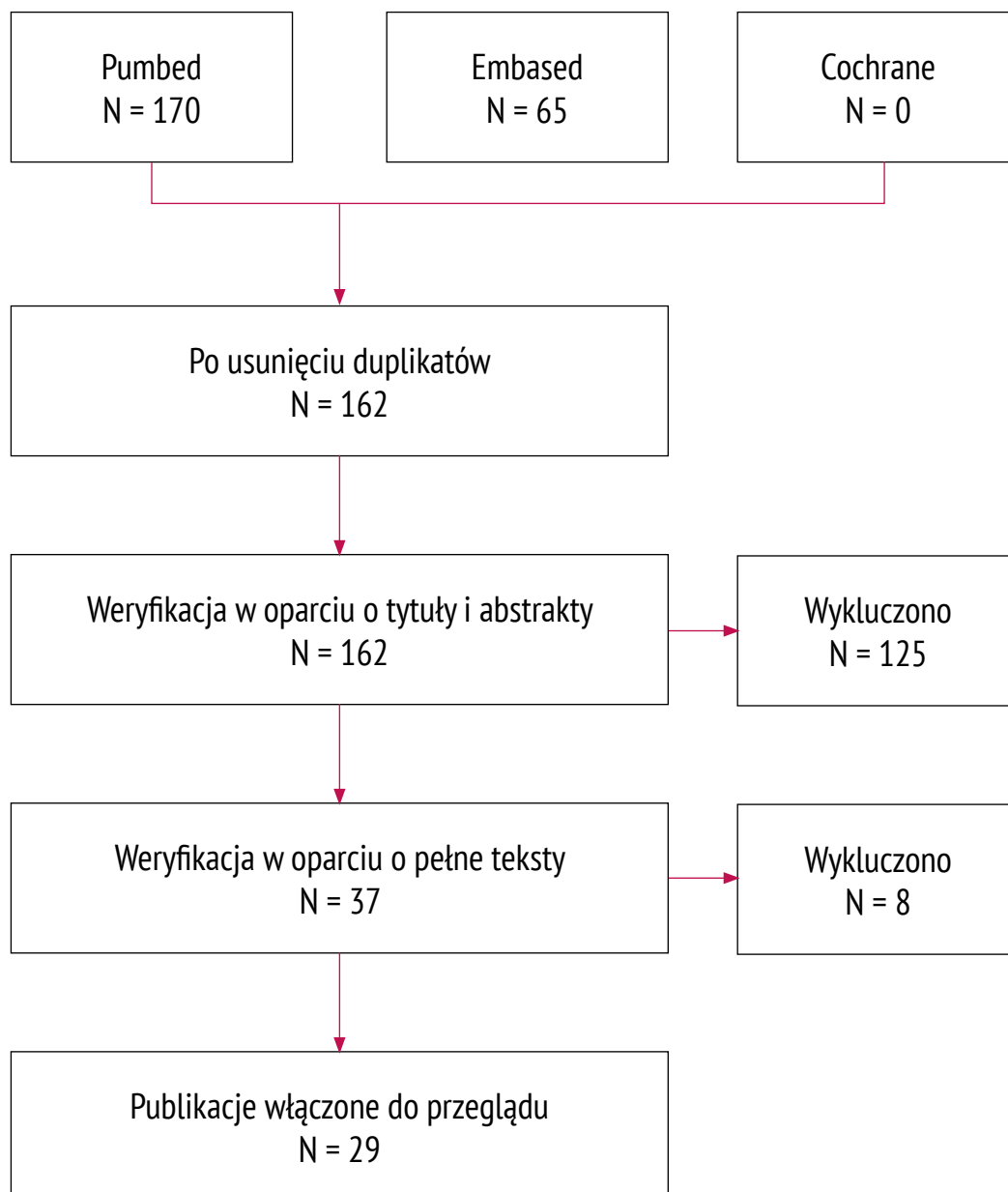
Tabela 4 Strategia przeszukiwania Cochrane Library

Nr zapytania	Szukana fraza	Liczba publikacji
#1	nicotine pouches OR tobacco free nicotine pouches OR oral nicotine pouches	0



## Dodatek 2 – Diagram selekcji publikacji PRISMA

Diagram selekcji publikacji, PRISMA



## Dodatek 3 – Lista afiliacji badaczy

Tabela 5. Lista afiliacji – w tej tabeli zliczono poszczególne afiliacje. Jeśli autorami jednego badania było kilku badaczy z taką samą afiliacją, liczono ją jeden raz.

Afilacja badaczy	Liczba badań
British American Tobacco	7
SPECTRUM Consortium	3
University of Southern California	2
Cerner Enviza - an Oracle company	2
RAI Services Company	2
Reemtsma Cigarettenfabriken GmbH	2
University of California	2
Imperial Brands PLC	2
University of Minnesota	2
Medical University of South Carolina	2
University of Waterloo	2
Yale School of Medicine	2
Altria Client Services LLC	2
King's College London	1
Johns Hopkins University	1
University College London	1
Maastricht University/CAPHRI	1
University of Southern Denmark	1
Mayo Clinic	1
State University of New York at Buffalo	1
Center for Tobacco Products (FDA)	1
University of Gothenburg	1
National Cancer Institute	1
University of Rochester Medical Center	1
National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (CDC)	1
University of Utah School of Medicine	1
National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)	1
whatIF? Consulting Ltd	1
Office for Health Improvement and Disparities	1

---

Swedish Match	1
Ontario Institute for Cancer Research, MD	1
Japan Tobacco Inc	1
Oregon Research Institute	1
University of Melbourne	1
CROEL AB	1
University of Rochester	1
R.J. Reynolds Tobacco Company	1
JT International SA	1
Centers for Disease Control and Prevention	1
University of Uppsala	1
Imperial Brands PLC Company	1
University of Vermont	1
Riga Stradins University	1
Wake Forest School of Medicine	1
Roswell Park Comprehensive Cancer Center	1
King's College London	1
Imperial Tobacco Canada	1
Pauls Stradins Clinical University Hospital	1

## Bibliografia

1. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking – 50 years of progress: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Published April 5, 2019. Accessed September 12, 2022. <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/index.html>
2. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. Routledge & CRC Press. Accessed September 12, 2022. <https://www.routledge.com/The-Chemical-Components-of-Tobacco-and-Tobacco-Smoke/Rodgman-Perfetti/p/book/9781466515482>
3. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tob Control*. 2003;12(4):424-430. doi:10.1136/tc.12.4.424
4. Benowitz NL. Nicotine Addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2295-2303. doi:10.1056/NEJMra0809890
5. The use of nicotine gum during cessation of smoking. *Am J Psychiatry*. 1977;134(4):439-440. doi:10.1176/ajp.134.4.439
6. Russell M a. H. The future of nicotine replacement. *Br J Addict*. 1991;86(5):653-658. doi:10.1111/j.1360-0443.1991.tb01825.x
7. British American Tobacco Polska Trading Sp. z o.o. FAQ - Najczęściej zadawane pytania | VELO. Accessed September 28, 2022. <https://www.VELO.com/pl/pl/najczesciej-zadawane-pytania>
8. Swedish Match North Europe AB. ZYN - strona główna. Accessed September 28, 2022. <https://www.zyn.com/pl/pl/>
9. Miluna S, Melderis R, Briuka L, et al. The Correlation of Swedish Snus, Nicotine Pouches and Other Tobacco Products with Oral Mucosal Health and Salivary Biomarkers. *Dent J*. 2022;10(8):154. doi:10.3390/dj10080154
10. Alizadehgharib S, Lehrkinder A, Alshabeeb A, Östberg AK, Lingström P. The effect of a non-tobacco-based nicotine pouch on mucosal lesions caused by Swedish smokeless tobacco (snus). *Eur J Oral Sci*. 2022;130(4):e12885. doi:10.1111/eos.12885
11. Azzopardi D, Ebajemito J, McEwan M, et al. A randomised study to assess the nicotine pharmacokinetics of an oral nicotine pouch and two nicotine replacement therapy products. *Sci Rep*. 2022;12(1):6949. doi:10.1038/s41598-022-10544-x
12. McEwan M, Azzopardi D, Gale N, et al. A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2022;47(2):211-221. doi:10.1007/s13318-021-00742-9
13. Chapman F, McDermott S, Rudd K, et al. A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety and tolerability profiles of tobacco-free oral nicotine pouches relative to cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(9):2931-2943. doi:10.1007/s00213-022-06178-6
14. Rensch J, Liu J, Wang J, Vansickel A, Edmiston J, Sarkar M. Nicotine pharmacokinetics and subjective response among adult smokers using different flavors of on!<sup>®</sup> nicotine pouches compared to

- combustible cigarettes. *Psychopharmacology* (Berl). 2021;238(11):3325-3334. doi:10.1007/s00213-021-05948-y
15. Liu J, Rensch J, Wang J, et al. Nicotine pharmacokinetics and subjective responses after using nicotine pouches with different nicotine levels compared to combustible cigarettes and moist smokeless tobacco in adult tobacco users. *Psychopharmacology* (Berl). 2022;239(9):2863-2873. doi:10.1007/s00213-022-06172-y
  16. Lunell E, Fagerström K, Hughes J, Pendrill R. Pharmacokinetic Comparison of a Novel Non-tobacco-Based Nicotine Pouch (ZYN) With Conventional, Tobacco-Based Swedish Snus and American Moist Snuff. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2020;22(10):1757-1763. doi:10.1093/ntr/ntaa068
  17. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5). doi:10.1002/14651858.CD000146.pub5
  18. Ebbert JO, Croghan IT, Schroeder DR, Hurt RD. A randomized phase II clinical trial of high-dose nicotine patch therapy for smokeless tobacco users. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2013;15(12):2037-2044. doi:10.1093/ntr/ntt097
  19. Campbell C, Feehan M, Kanitscheider C, Makena PS, Cai J, Baxter SA. Designing Studies to Inform Tobacco Harm Reduction: Learnings From an Oral Nicotine Pouch Actual Use Pilot Study. *JMIR Form Res*. 2022;6(8):e37573. doi:10.2196/37573
  20. Hatsukami DK, Severson H, Anderson A, et al. Randomised clinical trial of snus versus medicinal nicotine among smokers interested in product switching. *Tob Control*. 2016;25(3):267-274. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-052080
  21. Palmer AM, Toll BA, Carpenter MJ, et al. Reappraising Choice in Addiction: Novel Conceptualizations and Treatments for Tobacco Use Disorder. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2022;24(1):3-9. doi:10.1093/ntr/ntab148
  22. East N, Bishop E, Breheny D, Gaca M, Thorne D. A screening approach for the evaluation of tobacco-free “modern oral” nicotine products using Real Time Cell Analysis. *Toxicol Rep*. 2021;8:481-488. doi:10.1016/j.toxrep.2021.02.014
  23. E B, N E, S B, et al. An approach for the extract generation and toxicological assessment of tobacco-free „modern” oral nicotine pouches. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. 2020;145:111713. doi:10.1016/j.fct.2020.111713
  24. Stanfill S, Tran H, Tyx R, et al. Characterization of Total and Unprotonated (Free) Nicotine Content of Nicotine Pouch Products. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2021;23(9):1590-1596. doi:10.1093/ntr/ntab030
  25. 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*. Published online May 25, 2021:1-9. doi:10.1080/01480545.2021.1925691
  26. Miller-Holt J, Baskerville-Abraham I, Sakimura M, Fukushima T, Puglisi A, Gafner J. *In vitro* evaluation of mutagenic, cytotoxic, genotoxic and oral irritation potential of nicotine pouch products. *Toxicol Rep*. 2022;9:1316-1324. doi:10.1016/j.toxrep.2022.06.008

27. Yu F, Rudd K, Pour SJ, et al. Preclinical Assessment of Tobacco-Free Nicotine Pouches Demonstrates Reduced *In Vitro* Toxicity Compared with Tobacco Snus and Combustible Cigarette Smoke. *Appl Vitro Toxicol.* 2022;8(1):24-35. doi:10.1089/aivt.2021.0020
28. Harlow AF, Vogel EA, Tackett AP, et al. Adolescent Use of Flavored Non-Tobacco Oral Nicotine Products. *Pediatrics.* 2022;150(3):e2022056586. doi:10.1542/peds.2022-056586
29. Havermans A, Pennings JLA, Hegger I, et al. Awareness, use and perceptions of cigarillos, heated tobacco products and nicotine pouches: A survey among Dutch adolescents and adults. *Drug Alcohol Depend.* 2021;229(Pt B):109136. doi:10.1016/j.drugalcdep.2021.109136
30. Andersen MB, Kjeld SG, Bast LS. Changes in cigarette smoking and smokeless tobacco use during the COVID-19 lockdown period among youth and young adults in Denmark. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* Published online August 24, 2022:ntac203. doi:10.1093/ntr/ntac203
31. Vogel EA, Barrington-Trimis JL, Kechter A, et al. Differences in Young Adults' Perceptions of and Willingness to Use Nicotine Pouches by Tobacco Use Status. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):2685. doi:10.3390/ijerph19052685
32. Morean ME, Bold KW, Davis DR, Kong G, Krishnan-Sarin S, Camenga DR. Does it come from tobacco? Young adults' interpretations of the term "tobacco-free nicotine" in a cross-sectional national survey sample. *PloS One.* 2022;17(5):e0268464. doi:10.1371/journal.pone.0268464
33. Brose LS, McDermott MS, McNeill A. Heated Tobacco Products and Nicotine Pouches: A Survey of People with Experience of Smoking and/or Vaping in the UK. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(16):8852. doi:10.3390/ijerph18168852
34. Li L, Borland R, Cummings KM, et al. Patterns of Non-Cigarette Tobacco and Nicotine Use Among Current Cigarette Smokers and Recent Quitters: Findings From the 2020 ITC Four Country Smoking and Vaping Survey. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2021;23(9):1611-1616. doi:10.1093/ntr/ntab040
35. Shao Y, Zou J, Xie Z, et al. Perceptions of Oral Nicotine Pouches on Reddit: Observational Study. *J Med Internet Res.* 2022;24(7):e37071. doi:10.2196/37071
36. Gentzke AS, Wang TW, Cornelius M, et al. Tobacco Product Use and Associated Factors Among Middle and High School Students - National Youth Tobacco Survey, United States, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC 2002.* 2022;71(5):1-29. doi:10.15585/mmwr.ss7105a1
37. Tattan-Birch H, Jackson SE, Dockrell M, Brown J. Tobacco-free Nicotine Pouch Use in Great Britain: A Representative Population Survey 2020-2021. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2022;24(9):1509-1512. doi:10.1093/ntr/ntac099
38. East KA, Reid JL, Rynard VL, Hammond D. Trends and Patterns of Tobacco and Nicotine Product Use Among Youth in Canada, England, and the United States From 2017 to 2019. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* 2021;69(3):447-456. doi:10.1016/j.jadohealth.2021.02.011