

1. Vurdering af hvorvidt mentol letter inhaleringen af tobaksrøg, både fra cigaretter og andre tobaksprodukter (RYOT, pibetobak, cigarillos, cigarer)

Metode

Vurderingerne er baseret på følgende:

Tre store rapporter der er udført som en systematisk gennemgang af eksisterende litteratur af større grupper af forskere ^{1 2 3}. Den nyeste rapport, udført for WHO, er fra 2016 ¹. Den grundigste rapport, hvad angår de biologiske effekter, er rapporten udført for de amerikanske sundhedsmyndigheder ². Desuden er der fundet en nyere videnskabelig systematisk gennemgang fra 2017 ⁴.

Litteraturgennemgangene af de mange in-vivo og in-vitro studier (laboratorieforsøg med receptorer i hjernen/celler og dyr, eksperimenter med mennesker, interviews samt spørgeskemaundersøgelser med og uden opfølgning over tid) er blevet læst igennem for at danne et overblik over eksisterende viden. I flere tilfælde er originalartikler blevet fundet frem og læst. Alle rapporter når til de samme konklusioner, selvom de er udført af forskellige forskergrupper, undtagen på få områder, hvor de ældre rapporter finder, at der mangler viden.

De fleste studier er, som al anden tobaksforskning, blevet udført i USA. Fund fra andre lande bekræfter i de fleste tilfælde fund fra USA, men andelen af mentolcigaretrygere i forskellige lande er meget forskelligt.

Der blev i december 2020 søgt i den medicinske søgedatabase, PubMed, efter menthol i kombination med RYOT, pipe tobacco, cigarillos, small cigars, cigars samt heated tobacco. Artikler vedrørende helbredseffekter er ikke medtaget.

Virkning i næse, mund og luftveje

Mentol absorberes i lungerne og føres med blodet til hjernen. Mentol har kølende og bedøvende effekter som reducerer tobakkens krasse smag. Udover at kunne mildne irritation, har mentol en smertestillende effekt, hæmmer hosterefleksen. Forsøg har desuden vist, at mentol letter vejrtrækningen og øger den tid en person kan holde vejret, hvilket kan have betydning for nikotinoptagelsen.

Interaktion med nikotin

Dyr der selv kan administrere hvor meget nikotin de vil indtage, øger deres forbrug af nikotin når de får mentol samtidig/umiddelbart inden nikotinindtag – dvs. mentol forstærker formodentlig nikotins effekt ^{5 6}.

Hjernescanninger har påvist, at rygere af mentolcigaretter har langt flere receptorer som nikotin binder sig til, $\alpha 2\beta 4$ acetylkolin receptorer, end rygere af cigaretter uden mentol. Nyere studier tyder på at mentol modulerer nikotins effekt i lunger og hjerne og derigennem øger afhængigheden, via en receptortype som nikotin binder sig til, $\alpha 3\beta 4$ nikotinacetylkolin receptoren. Når mus bliver udsat for mentol og nikotin samtidig øges $\alpha 2\beta 4$ acetylkolin receptor aktiviteten i hjernen mere, end når musene kun bliver udsat for nikotin, og denne receptoraktivitetsøgning følges af kraftigere abstinenser. Nyere dyrestudier har desuden vist en faciliterende effekt af mentol på nikotininduceret dopamin udskillelse ⁷, at denne faciliterende effekt er dosis-afhængig ⁶, og at tobaksprodukter med mentol kan medvirke til fortsat rygning eller tilbagefald til rygning ⁸.

Mentol har formodentlig en meget lille effekt på nedbrydningshastigheden af nikotin, selvom nogle studier finder øget nedbrydningshastighed.

Tobaksindustriens egne forsøg har påvist en interaktion mellem mentol, nikotin og tjære. I cigaretter med lavt indhold af tjære og nikotin fremmer mentol en følelse der beskrives som "bid" eller "styrke", som øger tilfredsheden med rygeoplevelsen. Omvendt bevirker tilsætning af mentol til cigaretter med højt tjære- og nikotinindhold en reduktion i nikotins irriterende effekt, så rygeoplevelsen er behageligere.

Udvikling af afhængighed

Studier med unge der eksperimenterer med rygning, har vist at de der ryger mentolcigaretter har højere risiko for at blive dagligrygere, end de der ryger cigaretter uden mentol. Unge der ryger mentolcigaretter, har højere nikotinafhængighedsscore, end de der ryger cigaretter uden mentol. Hos voksne har en del, men ikke alle

studier fundet, at mentolrygere har højere selvrapporteret afhængighed, større rygetrang, vågner oftere om natten for at ryge og oplever flere abstinenssymptomer. Omkring halvdelen af studierne finder ingen forskel på det daglige tobaksforbrug blandt rygere af mentolcigaretter og rygere af cigaretter uden mentol, mens den anden halvdel af studierne viser øget dagligt forbrug blandt mentolrygerne.

Rygestop

De fleste studier viser samme eller flere rygestopforsøg blandt rygere af mentolcigaretter end blandt rygere af cigaretter uden mentol. To af de tidlige rapporter fandt, at man ikke kunne konkludere noget sikkert, omkring mentols betydning for rygestop^{2 3}. De nyere litteraturgennemgange^{1 4} konkluderer dog, at de fleste studier finder lavere rygestoprater blandt rygere af mentolcigaretter, end blandt rygere af cigaretter uden mentol. Ud af syv rygestop-lodtrækningsstudier, hvor man undersøgte betydningen af mentol, fandt fem studier signifikant lavere rygestoprater blandt rygere af mentolcigaretter end blandt rygere af cigaretter uden mentol, og i de sidste to studier så man den samme tendens, men den var ikke signifikant.

Andre tobaksvarer (RYOT, pibetobak, cigarillos, cigarer)

Et studie har vist, at når mentolcigaretter forbydes, øges efterspørgslen på mentolholdige små cigarer og cigarillos⁹. Et andet studie har vist, at personer der aldrig havde røget cigaretter, før de begyndte at ryge opvarmet tobak, i højere grad ryger opvarmet tobak med mentol, end de der allerede var rygere af cigaretter, da de begyndte at bruge opvarmet tobak¹⁰. Der foreligger ikke studier, der specifikt har undersøgt mentols betydning for graden af afhængighed, antal rygestopforsøg eller sandsynligheden for røgfrihed, hos rygere af andre tobaksvarer end cigaretter. Mentol givet til forsøgspersoner, reducerer dog nikotin-induceret irritation i munden og øger permeabiliteten i mundhulen¹. Et studie fandt at mentol øger penetrationen af nikotin gennem mundslimhinden, selv efter kort tids udsættelse¹¹. Dette kan have betydning for cigarer, der har en høj pH værdi og absorberes gennem mundslimhinden, og ikke i lungerne.

Konklusion

Mentol er ikke bare et smagsstof, men har medicinlignende biologiske effekter, der påvirker nikotins virkning.

Mentol mindsker den krasse smag af tobak, reducerer irritation i mund og luftveje og hæmmer hosterefleksen. Implikationen af disse fund er, at mentol kan lette inhalation af tobaksrøg, særligt hos dem der aldrig har røget før. Dette stemmer overens med, at der rundt om i verden er påvist en persisterende alders-gradient i brug af mentolcigaretter. Jo yngre personerne er, desto større andel af rygerne ryger mentolcigaretter⁴.

Mentol interagerer også med nikotin, og ser ud til at påvirke opregulering af nikotinreceptorer i hjernen og facilitere den nikotininducerede dopamin udskillelse. Evidensen peger kraftigt på at der udvikles en større nikotinafhængighed hos rygere af mentolcigaretter, og selvom de oftere forsøger at holde op med at ryge, har de sværere ved at blive røgfri, end rygere af cigaretter uden mentol. Der er tilstrækkelig evidens til at fastslå, at det er biologisk plausibelt, at mentol gør cigaretter mere afhængighedsskabende.

Mentol ser ud til at øge penetrationen af nikotin gennem mundslimhinden, hvilket vil betyde nemmere optag af røg fra cigarer. Der foreligger ikke studier der har undersøgt effekten af mentol i andre inhalerede tobaksvarer, men der findes heller ikke evidens for, at mentol skulle have andre biologiske effekter ved inhalering af tobaksrøg fra andre tobaksprodukter end almindelige cigaretter. Den eksisterende evidens vedr. mentols betydning for reduceret irritation i mund og luftveje, hæmmed hosterefleks og opregulering af nikotinreceptorer i hjernen stammer ofte fra receptor/celleforsøg, dyreforsøg eller andre typer

eksperimentelle undersøgelser, og kan derfor overføres til brugere af andre mentolholdige inhalerede tobaksvarer end cigaretter.

Det vurderes at der er evidens for at mentol letter inhaleringen af cigaretter, og at det med stor sandsynlighed også gælder inhalering af tobaksrøg fra andre tobaksprodukter der inhaleres (RYOT, pibetobak, cigarillos, cigarer, opvarmet tobak).

2. Foreligger der studier om mentol i andre ryge/tobaks produkter som e-cigaretter og tyggetobak? Er der belæg for at andre produkter end rygetobak skal omfattes af et forbud mod tilsætning af mentol?

Metode

Vurderingerne er baseret på følgende:

Den eksisterende evidens der foreligger om mentols biologiske virkninger er inkluderet i den endelige vurdering (se litteratur i punkt 1^{1 2 3 4}). Der er derudover søgt efter originale publikationer/forskningsstudier og systematiske litteraturgennemgange i den medicinske søgedatabase PubMed i december 2020. Der er søgt på menthol i kombination med snus, snuff, chewing tobacco, smokeless tobacco. Artikler vedrørende helbredseffekter er ikke medtaget.

E-cigaretter

En systematisk gennemgang af 66 artikler fandt at teenagere betragter smag som den vigtigste faktor for at prøve e-cigaretter, og at mentol er én af to mest foretrukne smage blandt unge ikke-rygere¹². Forsøg viser at nikotin gør e-cigaretter mindre attraktive at inhalere for aldrig-rygere, men når e-cigaretterne tilsættes mentolsmag, bliver nikotinholdige e-cigaretter mere attraktive at dampe, end hvis de har tobakssmag¹³. Dette bekræftes af andet studie, der fandt at mentol i e-cigaretter reducerer følelsen af irritation og krashed, når e-cigaretdampe med højt nikotinindhold inhaleres¹⁴. Et forsøg fandt at mentol i e-cigaretter fik deltagerne til bedre at kunne lide/ønske at bruge e-cigaretter, og der sås en tendens til at mentol interagerer med nikotin, idet især høj mentolkoncentration øgede følelsen af at kunne lide/ønske at bruge e-cigaretter med højt nikotinindhold¹⁵. En litteraturgennemgang om e-cigaretter konkluderer at mentol påvirker nikotinafhængigheden gennem forskellige mekanismer, bl.a. en opregulering af de receptorer nikotin binder sig til og gennem øget dopaminudskillelse¹⁶. Selvom denne viden stammer fra almindelige cigaretter, menes den at være fuldt overførbart til e-cigaretter¹⁶.

Tyggetobak og anden røgfri tobak

Der er ikke fundet studier der har set på mentols betydning for afhængighedsudvikling af disse nikotinholdige ikke-inhalerede produkter. Mentol givet til forsøgspersoner reducerer dog nikotin-induceret irritation i munden og øger permeabiliteten i mundhulen¹. Et studie fandt at mentol øger penetrationen af nikotin gennem mundslimhinden, selv efter kort tids udsættelse¹¹. Dette kan have betydning for røgfri tobak, der absorberes gennem mundslimhinden.

Konklusion

Kun få studier har undersøgt mentols virkning specifikt i forbindelse med brug af e-cigaretter. Disse studier viser at tilsætning af mentol reducerer følelsen af irritation og krashed ved inhalation. Derudover indikerer et forsøg, at der sker en interaktion mellem mentol og nikotin. Altså fund der er identiske med det man har fundet ved almindelige cigaretter.

11. Squier CA, Mantz MJ, Wertz PW. Effect of menthol on the penetration of tobacco carcinogens and nicotine across porcine oral mucosa ex vivo. *Nicotine Tob Res* 2010;12(7):763-7. doi: 10.1093/ntr/ntq084 [published Online First: 2010/06/01]
12. Zare S, Nemati M, Zheng Y. A systematic review of consumer preference for e-cigarette attributes: Flavor, nicotine strength, and type. *PLoS One* 2018;13(3):e0194145. doi: 10.1371/journal.pone.0194145 [published Online First: 2018/03/16]
13. Leventhal AM, Goldenson NI, Barrington-Trimis JL, et al. Effects of non-tobacco flavors and nicotine on e-cigarette product appeal among young adult never, former, and current smokers. *Drug and alcohol dependence* 2019;203:99-106. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.05.020 [published Online First: 2019/08/23]
14. Rosbrook K, Green BG. Sensory Effects of Menthol and Nicotine in an E-Cigarette. *Nicotine Tob Res* 2016;18(7):1588-95. doi: 10.1093/ntr/ntw019 [published Online First: 2016/01/20]
15. Krishnan-Sarin S, Green BG, Kong G, et al. Studying the interactive effects of menthol and nicotine among youth: An examination using e-cigarettes. *Drug and alcohol dependence* 2017;180:193-99. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.07.044 [published Online First: 2017/09/16]
16. Cooper SY, Henderson BJ. The Impact of Electronic Nicotine Delivery System (ENDS) Flavors on Nicotinic Acetylcholine Receptors and Nicotine Addiction-Related Behaviors. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2020;25(18) doi: 10.3390/molecules25184223 [published Online First: 2020/09/19]

MEMO

Notat_Assessment of the effect of menthol on tobacco smoke Inhalation and nicotine uptake

In the Danish Act on tobacco products Law 965 of 26/08/2019 section 17 (2) it is stated that smoking tobacco may not be marketed in Denmark if the tobacco product contains additives that facilitate inhalation or nicotine uptake.

The Danish Safety Technology Authority have assessed whether menthol ease inhalation of tobacco smoke or not. To support our assessment we have requested a professional evaluation from Charlotta Pisinger, Professor in tobacco control, and the Department of Health Promotion and Inequality of the Danish Health Authority.

The Danish Health Authority have assessed that menthol eases the inhalation of tobacco smoke¹. This makes it easier for adolescent to learn to inhale tobacco smoke and increases the risk of children and adolescents becoming addicted to nicotine. The analgesic effect of menthol makes the lungs less irritated by the inhaled tobacco smoke. The Danish Health Authority notes that menthol in smoking tobacco can increase the addiction of nicotine and ease the absorption of the harmful and addictive substances in the tobacco smoke².

Professor in tobacco control Charlotta Pisinger have independently assessed that menthol in smoking tobacco ease the inhalation of tobacco smoke because menthol has biological effects on the smoker, that menthol reduce the harsh taste of tobacco smoke and that menthol has a cooling and anaesthetic



18-01-2021

J.nr. EMN-10-03-
000059

Trine Larsen Bjørgård

Esbjerg Brygge 30
DK-6700 Esbjerg
Tel.: +45 33 73 20 00

sik@sik.dk
www.sik.dk
VAT no. 27 40 31 23

¹ The Danish Cancer Society 'Tilsætningsstoffer i cigaretter, Et litteraturstudie' 2007

² European Commission 'Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks SCHEER, Opinion on Additives used in tobacco products (Opinion 2) Tobacco Additives II' 2016



effect that inhibits the cough reflex. Additionally, Pisinger notes that menthol ease the inhalation of tobacco smoke for inexperienced smokers^{3,4,5,6}.

Pisinger refers to studies that concludes that menthol enhances the effect of nicotine^{7,8}, and that brain scans of people who smoke menthol cigarettes have more nicotine-binding receptors compared to persons who smoke cigarettes without menthol. Pisinger also notes that studies indicate that menthol modulates the effects of nicotine in the brain and lungs and thereby increase the nicotine addiction through the nicotine binding receptors^{4,9,10}.

Based on the assessments by The Danish Health Authority and Charlotta Pisinger, the Danish Safety Technology Authority assess that any addition of menthol to smoking tobacco facilitate inhalation and nicotine uptake from tobacco smoke and thereby violates the Danish Act on tobacco products Law 965 of 26/08/2019 section 17 (2).

In our assessment, we have emphasized that menthol has an analgesic effect on the lung tissue that makes the lungs less irritated by inhalation of tobacco smoke, and as a result, facilitates inhalation of smoking tobacco. We have also emphasized that menthol has a biological effect on nicotine binding receptors and that menthol affects the nicotine uptake from tobacco smoke.

³ (TobReg) WSGoTPR. Advisory note: Banning Menthol in Tobacco Products. 1211 Geneva 27, Switzerland: World Health Organization 2016

⁴ Committee TPSA. Menthol Cigarettes and Public Health: Review of the Scientific Evidence and Recommendations. USA: FDA, July 21, 2011

⁵ Preliminary scientific evaluation of the possible public health effects of menthol versus nonmenthol cigarettes. USA: Food and Drug Administration, 2011

⁶ Villanti AC, Collins LK, Niaura RS, et al. Menthol cigarettes and the public health standard: a systematic review. *BMC public health* 2017

⁷ Wang T, Wang B, Chen H. Menthol facilitates the intravenous self-administration of nicotine in rats. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2014

⁸ Biswas L, Harrison E, Gong Y, et al. Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2016

⁹ Zhang M, Harrison E, Biswas L, et al. Menthol facilitates dopamine-releasing effect of nicotine in rat nucleus accumbens. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2018

¹⁰ Harrison E, Biswas L, Avusula R, et al. Effects of menthol and its interaction with nicotine-conditioned cue on nicotine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2017

NOTAT

Notat_Vurdering om hvorvidt mentol letter inhalering og nikotinoptagelse

I lov 965 af 26. august 2019 om tobaksvarer m.v. § 17 stk. 2 fremgår det at røgtobak ikke må markedsføres i Danmark, hvis tobaksvareren indeholder tilsætningsstoffer der letter inhalering eller nikotinoptagelse.

Sikkerhedsstyrelsen har vurderet hvorvidt mentol letter indhaleringen af tobaksrøg. For at understøtte vores vurdering har vi anmodet om en faglig vurdering om emnet fra professor i tobaksforebyggelse Charlotta Pisinger og afdeling for Forebyggelse og Ulighed ved Sundhedsstyrelsen.

Sundhedsstyrelsen vurderer at mentol letter indhaleringen af tobaksrøg¹. Mentol gør det nemmere for unge voksne at lære at indhalere tobaksrøg og øger sandsynligheden for at børn og unge bliver afhængig af nikotin. Mentol har en smertelindrende effekt, og dette gør blandt andet, at røgen kan føles mindre irriterende, når den trækkes ned i lungerne. Sundhedsstyrelsen vurderer at mentol i røgtobak kan medvirke til øgt afhængigheden, samt skabe lettere og hurtigere optagelse af de skadelige og afhængighedsskabende stoffer i røgen².

Professor i Tobaksforebyggelse Charlotta Pisinger har uafhængigt vurderet at mentol i rygetobak letter indhaleringen af tobaksrøg, fordi tobaksrøg har biologiske effekter på rygeren, at mentol reducerer den krasse smag af tobaksrøg og at mentol har en kølende og smertestillende effekt som hæmmer hostere-



18-01-2021

J.nr. EMN-10-03-000059

Trine Larsen Bjørgård

Esbjerg Brygge 30
6700 Esbjerg
Tlf.: 33 73 20 00

sik@sik.dk
www.sik.dk
CVR nr. 27 40 31 23

¹ Kræftens Bekæmpelse 'Tilsætningsstoffer i cigaretter, Et litteraturstudie' 2007

² European Commission 'Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks SCHEER, Opinion on Additives used in tobacco products (Opinion 2) Tobacco Additives II' 2016



fleksen. Pisinger bemærker endvidere at mentol letter inhalationen af tobaksrøg for uerfarne rygere^{3,4,5,6}.

Pisinger refererer til studier som konkluderer at mentol forstærker effekten af nikotin^{7,8}, og at hjernescanninger viser at personer som ryger mentol cigaretter har flere nikotinbindende receptorer i hjernen sammenlignet med personer som ryger cigaretter uden mentol. Pisinger bemærker også at studier indikerer at mentol modulerer effekten af nikotin i hjerne og lunger, hvilket øger nikotinafhængigheden via nikotinbindende receptorer.

Baseret på vurderingerne fra Sundhedsstyrelsen og Charlotta Pisinger vurderer Sikkerhedsstyrelsen at tilsætning af mentol til røgtobak letter inhalering og nikotinoptagelse fra tobaksrøg overtræder derfor lov 965 af 26. august 2019 om tobaksvarer m.v. § 17 stk. 2.

I vores vurdering har vi lagt vægt på at mentol har en smertelindrende effekt på lungevævet hvilket gør at røgen virker mindre irriterende når den kommer ned i lungerne, og dermed letter indhaleringen af tobaksrøg. Endvidere har vi lagt vægt på at mentol har en biologisk effekt på nikotinbindende receptorer i hjernen og at mentol påvirker nikotinoptagelsen fra tobaksrøg.

³ (TobReg) WSGoTPR. Advisory note: Banning Menthol in Tobacco Products. 1211 Geneva 27, Switzerland: World Health Organization 2016

⁴ Committee TPSA. Menthol Cigarettes and Public Health: Review of the Scientific Evidence and Recommendations. USA: FDA, July 21, 2011

⁵ Preliminary scientific evaluation of the possible public health effects of menthol versus nonmenthol cigarettes. USA: Food and Drug Administration, 2011

⁶ Villanti AC, Collins LK, Niaura RS, et al. Menthol cigarettes and the public health standard: a systematic review. *BMC public health* 2017

⁷ Wang T, Wang B, Chen H. Menthol facilitates the intravenous self-administration of nicotine in rats. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2014

⁸ Biswas L, Harrison E, Gong Y, et al. Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2016

From: morten.bruus@accura.dk <morten.bruus@accura.dk>
Sent: 25-01-2021 15:16:30 (UTC +02)
To: Line Nørholm Nielsen <LNN@sik.dk>
Subject: SV: Afgørelse om aktindsigt

Kære Line Nørholm Nielsen

Det er modtaget. Tak for hurtig behandling af aktindsigtanmodningen.

Med venlig hilsen/Kind regards
Accura Advokatpartnerselskab

Morten Bruus
Partner, Attorney-at-Law

+45 3078 6695

Morten.Bruus@accura.dk

ACCURA



Confidential: This message and its attachments contain confidential information. If you are not the intended recipient, you are strictly prohibited from disclosing, copying, distributing or taking any other action in reliance on the contents of this information. Please note that we process your personal data to respond to your request and provide you with our services, if relevant. In our privacy policy, you can read more about how we process your personal data, for example for how long we store your personal data, your rights when we process your personal data, and who you can contact if you have any questions. Our privacy policy is available here <https://accura.dk/privatlivspolitik/>.

Fra: Line Nørholm Nielsen <LNN@sik.dk>
Sendt: 25. januar 2021 14:18
Til: Morten Bruus <Morten.Bruus@accura.dk>
Emne: Afgørelse om aktindsigt

Kære Morten Bruus,

Vedhæftet finder du afgørelse om aktindsigt vedrørende baggrunden for vurderinger omkring mentol i røgtobak.

Venlig hilsen

Line Nørholm Nielsen
Chefkonsulent



Direkte: +45 33 73 21 74
Mobil: +45 25 10 39 74
E-mail: lnn@sik.dk

Sikkerhedsstyrelsen
Esbjerg Brygge 30

6700 Esbjerg
Tlf.: +45 33 73 20 00
www.sik.dk

Denne e-mail og enhver vedhæftet fil er fortrolig. Hvis ikke du er den rette modtager, bedes du venligst omgående kontakte os og derefter slette e-mailen og enhver vedhæftet fil. På forhånd tak.

